



SELTENE EPITHELIALE  
OVARIALKARZINOME UND  
MÖGLICHE  
MOLEKULARPATHOLOGISCHE  
HINTERGRÜNDE

Unter besonderer Berücksichtigung  
der klarzelligen Entität

Masterarbeit

Dr.med. Johanna Czihak

Zur Erlangung des akademischen Grades  
„Master of Science, (MSc)“ in medizinischer  
Genetik an der medizinischen Universität Graz.  
Ausgeführt am Institut für Humangenetik unter  
der Betreuung von Assoz. Prof. PD Dr. J. Geigl

## INHALT

1.	Eidesstattliche Erklärung .....	3
2.	Vorwort und Danksagungen .....	3
3.	Abkürzungen und deren Erklärung .....	3
4.	Zusammenfassung in Deutsch .....	4
5.	Abstract in English .....	5
6.	Einleitung .....	6
7.	Seltene Tumore .....	7
8.	Einteilung der epithelialen Ovarialkarzinome .....	7
8.1.	Stadieneinteilung Ovarialkarzinome .....	8
8.2.	Typ I Ovarialkarzinome .....	9
8.2.1.	LGSOC .....	9
8.2.2.	Endometriose-assoziiert: Klarzellig, endometrioid, seromuzinös .....	9
8.2.3.	Muzinös, maligner Brenntumor .....	9
8.3.	Typ II Ovarialkarzinome .....	9
8.3.1.	HGSOC, high-grade endometrioid .....	10
8.3.2.	Maligner Müller Mischtumor / Karzinosarkom .....	10
8.3.3.	Undifferenziert .....	10
8.4.	TCGA gene expression signature .....	10
8.5.	Endometriose .....	11
8.6.	Endometrioide Entstehungstheorie .....	12
8.7.	EAO (endometriosis associated ovarian cancer) .....	14
8.7.1.	Involvierte somatische Mutationen .....	15
8.7.2.	LOH – loss of heterozygosity .....	16
8.7.3.	EAM-Studie (Endometriose assoziierte Malignome) .....	16
9.	Material und Methoden .....	17
10.	Epidemiologische Daten .....	17
10.1.	Protektive Wirkung der Ovulationshemmung .....	18
11.	Literatur klarzelliges Ovarialkarzinom .....	18
11.1.	Das klarzellige Ovarialkarzinom .....	18
11.2.	Therapie .....	19
11.2.1.	Gemcitabine .....	20
11.3.	Prognose klarzelliges Ovarialkarzinom .....	21

11.4.	Somatische Mutationen.....	21
11.5.	Epigenetische Muster des klarzelligen Ovarialkarzinoms .....	26
11.6.	Involvierte Pathways .....	27
12.	Literatur sonstige Typ I Ovarialkarzinome .....	29
12.1.	Endometrioide Ovarialkarzinome .....	29
12.2.	BOT .....	29
12.3.	LGSOC .....	31
12.4.	Muzinöse Ovarialkarzinome.....	32
13.	Lynch-Syndrome associated OC .....	33
13.1.1.	MMR-Expression .....	35
13.1.2.	Genetik des Ovarialkarzinoms beim Lynch-Syndrom .....	35
13.1.3.	Vorsorgeempfehlungen für das Lynch-Syndrom .....	36
13.1.4.	Meta- / Synchrone Karzinome beim Lynch-Syndrom .....	36
13.2.	Molekulare Genese des Ovarialkarzinoms.....	37
14.	Erbliches Brust- und Ovarialkarzinom.....	37
14.1.	Erbliches Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom.....	38
15.	Einzelne Fallbeispiele aus der Praxis .....	39
16.	Diskussion und Ausblick .....	43
16.1.	Aktuelle Ansatzpunkte der Therapie und aktuelle Studien .....	43
16.1.1.	PARB-Inhibitoren.....	44
16.1.2.	PI3K/AKT/mTOR- Pathway .....	45
16.1.3.	MEK-inhibitors .....	47
16.1.4.	VEGF-Antikörper .....	47
16.1.5.	Multikinaseinhibitoren .....	48
16.1.6.	HER-2 Antikörper .....	48
16.1.7.	PD-(L)1-Inhibitoren .....	49
16.1.8.	Antihormonelle Therapie .....	50
16.1.9.	Annexin A4 .....	50
16.1.10.	Radiotherapie .....	51
16.1.11.	Trabectedin .....	51
16.1.12.	Lurbinectedin .....	51
16.2.	Neue Studienkonzepte.....	52
16.2.1.	Enrichment Design .....	52

16.2.2.	Basket Trial .....	52
16.2.3.	Umbrella Trial .....	52
16.3.	Keimbahnmutationen .....	53
16.4.	Genetische Beratung .....	55
17.	Literaturverzeichnis .....	55

## 1. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

## 2. Vorwort und Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mit ihrer persönlichen oder auch fachlichen Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Des Weiteren möchte ich allen Patientinnen danken, die, mit ihrer Erkrankung und ihrer jeweils persönlichen Geschichte, meinen Erfahrungsschatz erweitern.

Leider kann mein Vater, der Genetiker und Entwicklungsbiologe war, diesen Schritt in meinem Leben nicht mehr mitgehen, weshalb ich ihm diese Arbeit widmen möchte.

## 3. Abkürzungen und deren Erklärung

BOT – Borderlinetumoren

BRCA – Breastcancer

BSO – bilaterale Salpingoophorektomie

CA – Carzinom

CC(O)C – clear cell (ovarian) cancer

CR – complete response  
CT – Computertomographie  
US - Unterschenkel  
EAM – endometriosis associated malignancy  
EAOC – endometriosis associated ovarian cancer  
EGFR – Epidermal growth factor receptor  
EOC – epithelial ovarian cancer  
FIGO – International Federation of Gyneacology and Obstetrics  
GOG – gynaecologic oncology group  
GWAS – genome wide association study  
HE - Hysterektomie  
HGSOC – high grade serous ovarian cancer  
HWS – Halswirbelsäule  
LGSOC – low grade serous ovarian cancer  
LOH – loss of heterozygosity  
MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification  
MMR – mismatch repair  
OS – overall survival  
PCR – polymerase chain reaction  
PFS – progression free survival  
PR – partial response  
SNP – single nucleotide polymorphism  
STIC – serous tubal intraepithelial carcinoma  
TCGA – the cancer genome atlas  
TIL – tumor infiltrating lymphocyte

#### 4. Zusammenfassung in Deutsch

Klarzellige Ovarialkarzinome stellen in der Praxis immer wieder eine Herausforderung dar, insbesondere hinsichtlich der Empfehlung einer adjuvanten Therapie. Denn die nach wie vor gültige Standardchemotherapie bei epithelialen Ovarialkarzinomen (Carboplatin / Taxan), zeigt insbesondere bei den seltenen histologischen Entitäten (Typ-I-Ovarialkarzinome) schlechte Ergebnisse.

Zum einen sind die klarzelligen Ovarialkarzinome sowohl in ihrer Genese als auch molekularpathologisch eng mit der Endometriose verbunden, zum anderen wird das klarzellige Ovarialkarzinom auch gehäuft beim Lynch-Syndrom gefunden.

Der hauptsächlich alterierte Pathway ist der PIK3CA/AKT/mTOR-Pathway und somit auch einer der wichtigsten Ansatzpunkte in der Therapie. Ein weiterer vorherrschender therapeutischer Ansatzpunkt ist die Antiangiogenese.

Obwohl es mittlerweile möglich ist, in manche alterierte intrazelluläre Pathways therapeutisch eingreifen zu können, sind die Ansprechraten oft recht ernüchternd. Vor allem fehlen Biomarker, die das Ansprechen auf eine zielgerichtete Therapie vorhersagen können.

Diese Arbeit soll dazu dienen, einen Überblick über die molekularpathologischen Erkenntnisse des klarzelligen Ovarialkarzinoms der letzten Jahre zu liefern und einen Auszug der derzeit laufenden Studien zu bieten. Des Weiteren soll die Arbeit das Lynch-Syndrom im Zusammenhang mit dem Ovarialkarzinom, insbesondere für beratende Gynäkologen, näher beleuchten.

## 5. Abstract in English

In daily practice, the clear cell carcinoma of the ovary is always a challenge concerning the recommendations for adjuvant treatment. The standard chemotherapy-regimen for epithelial ovarian cancer (Carboplatin / Taxol) shows rather bad response-rates, in particular for the Type I epithelial ovarian carcinomas.

On the one hand, there is a close relationship between the clear cell carcinoma of the ovary and endometriosis on a molecular-pathological basis, on the other hand, the clear cell carcinoma of the ovary can be associated with the Lynch-syndrome.

The mostly altered pathway is the PIK3CA/AKT/mTOR pathway, where most of the therapeutical implications are approaching. Another important factor, as in many solid cancers, is antiangiogenic therapy. Although we can therapeutically intervene in altered intracellular pathways, the response

rates are mostly disappointing. What we are missing most are biomarkers, predicting the response on a specific therapy.

This work shall provide an overview about the recent molecularpathological findings of the clear cell carcinoma of the ovary and to provide some facts concerning an excerpt of current clinical trials. Further, the Lynch-syndrome, and it's possible association with ovarian cancer, will be highlighted.

## 6. Einleitung

In der klinischen Praxis ist es weiterhin unbefriedigend, eine kleine Gruppe von Patientinnen mitzuerleben, für die es bis heute kaum eine effektive Therapie gibt. Denn das Ovarialkarzinom zählt nach wie vor zu den tödlichsten Malignomen der Frau. Durch die diffuse intraabdominelle Ausbreitung ist die letzte Lebensphase auch meist ein schwerer Leidensweg für Betroffene und Angehörige.

Unter jenen gibt es auch wenige Frauen mit seltenen histologischen Entitäten, bei denen die etablierten Therapien wenig erfolgversprechend sind, mangels Alternativen aber dennoch meist verabreicht werden.

In den letzten Jahren sind sehr viele molekulare Diagnostiken durchgeführt worden, um unser Verständnis der unterschiedlichen Pathogenesen und möglicher therapeutischer Ansatzpunkte zu vertiefen.

Zuerst werden die Schwierigkeiten der Daten- und Erkenntnisgewinnung seltener Tumore dargelegt, sowie auf die Einteilung und Genese der epithelialen Ovarialkarzinome eingegangen. Danach wird auf die molekularen Veränderungen der Endometriose, sowie vor allem der klarzelligen Ovarialkarzinome eingegangen. Damit einhergehend werden auch mögliche ursächliche Keimbahnmutationen, wie insbesondere beim Lynch-Syndrom, beleuchtet, sowie therapeutische Ansatzpunkte dargelegt. Von einem Durchbruch sind wir noch weit entfernt. Diese Arbeit soll jedoch dazu dienen, Risiken, Genese, molekulare Hintergründe und therapeutische Überlegungen, vorallem des klarzelligen Ovarialkarzinoms, darzulegen und Zukunftsperspektiven aufzuzeigen.

## 7. Seltene Tumore

Die Schwierigkeit an seltenen Tumoren liegt in ihrer Rarität, und der damit verbundenen Datenarmut bzw. dem Mangel an klinischen Studien, die aufgrund der, wenn vorhanden, kleinen Fallzahl, nur wenige fundierte Ergebnisse liefern.

Insgesamt gesehen sind seltene Tumore allerdings häufig und machen gerade in der Gynäkologie über 50% aller malignen Tumore aus, die jedoch über 30 verschiedene Histologien beinhalten. Die zunehmende molekulare Diagnostik von Tumoren lässt die Gruppe der seltenen Tumore vermutlich ebenfalls zunehmen.

Meist sind die seltenen histologischen Entitäten nur ein kleiner Teil (<5%) großer Phase III Studien, die höchstens durch Subgruppenanalysen herausgefiltert werden können. Und in diesem Setting sind sie, ob ihrer Seltenheit, unterrepräsentiert und wenig aussagekräftig.

Somit ist es schwierig, die beste Behandlung für seltene histologische Entitäten herauszufinden, was sich auch in dem schlechteren Outcome der z.B. klarzelligen, epithelialen Ovarialkarzinome widerspiegelt. Um dem entgegenzukommen, wurden in den letzten Jahren mehrere internationale Gruppen mit dem Focus auf seltene Tumore etabliert (z.B. „rare cancer tumour working group of the Gynaecologic Cancer InterGroup“), und internationale Tumorregister eingeführt, um die Datenqualität zu verbessern (z.B. CART-WHEEL.org, Global Rare Disease Patient Registry, ovaire-rare.org). (Harrison & Friedlander, 2015), (Habboush u. a., 2016)

## 8. Einteilung der epithelialen Ovarialkarzinome

Insgesamt zeigt das Ovarialkarzinom die höchsten Sterberaten unter den gynäkologischen Malignomen. Die Gruppe der epithelialen Karzinome ist in sich jedoch sehr heterogen und zeigt ein unterschiedliches Ansprechen auf die bisher etablierte Standardtherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms.

Ursprünglich war man der Meinung, dass die epithelialen Ovarialkarzinome vom Oberflächenepithel des Ovars herrühren. Diverse Studien der letzten Jahre haben aber vor allem die Entstehung aus prämaligen Läsionen des

Tubenepithels, als auch die graduelle Entwicklung aus Vorläuferläsionen gezeigt, und auch die retrograde Menstruation als ursächlich untermauert. Die Möglichkeiten der molekularen Diagnostik bringen eine bessere Zuordenbarkeit der verschiedenen Histiotypen mit sich. Man hat auch festgestellt, dass Pathologen nur zu ca. 50% die histologische Klassifizierung gleich beurteilen, wie vor 10-15 Jahren. (Singh & Gilks, 2016)

Aufgrund der Histopathologie, vor allem der Molekularpathologie und auf der Basis von klinischen Ergebnissen wurden die epithelialen Ovarialkarzinome in 2 Gruppen eingeteilt. (Grandi, Toss, Cortesi, & Botticelli, 2015), (Elvin et al, 2017)

Diese Einteilung orientiert sich an den Pfaden der Karzinogenese, wird jedoch nach Meinung vieler Kollegen/-innen nicht der molekularen Vielfalt dieser uneinheitlichen Gruppe gerecht.

### 8.1. Stadieneinteilung Ovarialkarzinome

Gemäß der FIGO, wird das Ovarialkarzinom, abhängig von der Ausbreitung, in 4 Stadien eingeteilt:

<b>FIGO</b>	<b>Kriterien</b>
<b>I</b>	<b>Tumor begrenzt auf Ovarien</b>
IA	1 Ovar, Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche
IB	Auf beide Ovarien begrenzt, intakte Kapsel und kein oberflächlicher Tumor
IC	Tumor auf einem oder beiden Ovarien, mit Kapseldurchbruch und / oder positiver Peritonealzytologie
<b>II</b>	<b>Ein- oder beidseitiger Tumor mit Ausbreitung im kleinen Becken</b>
IIA	Ausbreitung auf Gebärmutter, und / oder Eileiter
IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
IIC	Siehe IIB, zusätzlich positive Peritonealzytologie
<b>III</b>	<b>Ein-, oder beidseitiger Ovarialbefall; zusätzlich</b>

	<b>Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens, und / oder regionärer Lymphknotenbefall</b>
IIIA	Mikroskopischer Tumorbefall außerhalb des kleinen Beckens
IIIB	Makroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens, <= 2cm
IIIC	Makroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens, >= 2cm, und / oder regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>IV</b>	<b>Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet</b>

## 8.2. Typ I Ovarialkarzinome

Typ I Karzinome werden deutlich häufiger in frühen Stadien diagnostiziert, zeigen bessere 5-Jahresüberlebensraten und betreffen häufiger prämenopausale Frauen.

Man nimmt an, dass diese über Inklusionszysten des Ovarialepithels, benigne Zystadenome, und weiter über Borderlinetumore (atypical proliferative Tumor) graduell entstehen. Oder sie zeigen eine Endometriose als benigne Vorläuferläsion. Üblicherweise haben sie niedrigere Teilungsraten. Dementsprechend sind die meisten Karzinome gut differenziert, außer der klarzelligen Variante, die generell als high-grade gilt. (Kurman & Shih, 2016)

Auf die Details der verschiedenen Untergruppen wird in Kapitel 11 und 12 näher eingegangen.

### 8.2.1. LGSOC

### 8.2.2. Endometriose-assoziiert: Klarzellig, endometrioid, seromuzinös

### 8.2.3. Muzinös, maligner Brenkertumor

## 8.3. Typ II Ovarialkarzinome

Es zeigt sich ein aggressiverer Verlauf, eine hohe genetische Instabilität der Tumore und in 95% der Fälle eine *TP53*-Mutation. (Fleury, Communal, Carmona, & Portelance, 2015) Sie werden meist in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III-IV) diagnostiziert und sind deutlich häufiger als Typ I Karzinome. Sie entwickeln sich über Vorläuferläsionen

im Bereich des Fimbrienendes der Tuba uterina über sogenannte STIC's, („serous tubal intraepithelial carcinoma“). (Ayhan, Mao, Seckin, Wu, u. a., 2012)

Häufig zeigt sich auch ein LOH in den DNA-Abschnitten der *BRCA*-Gene (Chromosom 13 und 17) und ein Fehlen der typischen Mutationen der Typ I Karzinome. (Fleury u. a., 2015).

#### 8.3.1. HGSOE, high-grade endometrioid

Aufgrund molekularer Untersuchungen der letzten Jahre nimmt man an, daß viele der bisher als high-grade endometrioiden Karzinome eingestuftten Fälle als HGSOE mit einem pseudoendometrioiden Muster gelten. Genexpressionsanalysen haben mittlerweile 4 molekulare Subgruppen der HGSOE aufgezeigt. (Kurman & Shih, 2016)

#### 8.3.2. Maligner Müller Misch tumor / Karzinosarkom

Das Karzinosarkom zeigt epitheliale als auch mesodermale Anteile des Tumors und zählt ebenfalls zu den seltenen gynäkologischen Malignomen. Das Vorkommen im Corpus uteri ist häufiger als im Ovar. Die meisten Untersucher/-innen sind der Meinung, dass dies high grade seröse Karzinome sind, die eine sarkomatoide Differenzierung durchlaufen haben. (Kurman & Shih, 2016)

#### 8.3.3. Undifferenziert

### 8.4. TCGA gene expression signature

Winterhoff et al haben die Genexpressionsprofile von 276 high-grade Ovarialkarzinomen untersucht, wovon 37 eine klarzellige, und 66 eine endometrioiden Histologie aufwiesen. Von den klarzelligen Karzinomen wiesen 59% und von den endometrioiden 45% eine distinktive molekulare Signatur auf. Insgesamt konnte man 4 transkriptionelle Subtypen feststellen.

Dies weist darauf hin, dass manche, seltene high-grade epitheliale Karzinome eine Verwandtschaft mit den HGSOE zeigen (vor allem die fortgeschrittenen Stadien), manche jedoch eine ähnliche Expression wie

ihre low-grade counterparts aufweisen und diese meist auch in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. (Winterhoff u. a., 2016)

Dies zeigt aber ebenso auf, dass eine Einteilung in 2 Gruppen der molekularen Genese der Ovarialkarzinome vielleicht nicht gerecht wird.

## 8.5. Endometriose

Endometriose ist definiert durch die Absiedelung von Endometrium außerhalb des Cavum uteri. Das ektope Endometrium führt zu zyklischen Blutungen und somit zu chronischer Entzündung und ist einer der Hauptgründe für Schmerzen und Infertilität bei jungen Frauen.

Die ektopen Absiedelungen können intraperitoneal (oberflächlich) oder extraperitoneal (infiltrativ) wachsen und können in letzterem Fall häufiger das Rektosigmoid und / oder den Urogenitaltrakt (Harnblase und Ureter, Fornix posterior vaginae) betreffen. Es gibt 3 ätiopathologische Hypothesen: 1) die Entstehung über Absiedelungen von Endometriumzellen im Rahmen der retrograden Menstruation, welches für sich auch einen chronischen Entzündungsprozess nährt, 2) die metaplastische Theorie auf Basis von mesenchymalen Zellen, die vor Ort zu Endometrium differenzieren und 3) die Theorie des embryonalen Ursprungs, der zu Endometrium differenzierten Zellen.

Weitere multifaktorielle Einflüsse wie Umweltfaktoren, Immunsystem, oder auch genetische Faktoren können auf die Entstehung oder den Verlauf der Erkrankung einwirken.

Durch große Zwillingsstudien wird die genetische Komponente auf etwa 50% geschätzt, wobei bisher keine wirklichen „Kandidatengene“ ausgemacht werden konnten. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014, welche 4 GWAS-Studien (Genomweite Untersuchung auf genetische Varianten von vielen Individuen und mögliche Korrelation mit einem Phänotyp / Krankheit) mit insgesamt über 11.000 Fällen und mehr als doppelt so vielen Kontrollen beinhaltete, hatte Evidenz für eine Assoziation mit 6 verschiedenen Genloci, sowie Hinweise auf 3 weitere relevante Loci gezeigt. Einige davon lagen jedoch in intergenischen Abschnitten, deren Funktionalität noch weitgehend unklar ist. Was demonstriert werden konnte

ist, dass die genetische Variabilität in Stadium III und IV-Erkrankungen sehr viel höher war. Epigenetische Mechanismen wie DNA-Methylierungen und Histonmodifikationen scheinen ebenso eine relevante Rolle zu spielen. (Borghese, B., u. a., 2016)

Die Endometriose gilt zwar als benigne Erkrankung, jedoch teilt sie sich einige Eigenschaften mit Malignomen: Sie kann infiltrativ und organüberschreitend wachsen, sowie Absiedlungen in anderen Organen bilden.

## 8.6. Endometrioider Entstehungstheorie

Endometriose und Eierstockkrebs wurden erstmals aufgrund der häufigen Koexistenz beider Entitäten in Operationspräparaten in Verbindung gebracht. Eine histologische Verbindung zwischen Endometriose und endometrioiden Ovarialkarzinomen wurde bereits 1925 vermutet. (Krawczyk, Banys-Paluchowski, Schmidt, Ulrich, & Fehm, 2016) Zusätzlich haben beide Erkrankungen ähnliche Eigenschaften mit möglichem infiltrativem Wachstum, Neoangiogenese sowie auch hämatogener(?) Streuung (z.B.: pulmonale Endometriose), wobei sich die infiltrative Endometriose im Gegensatz zu Karzinomen meist nicht progressiv zeigt. (Koninckx, Ussia, Adamyan, & Wattiez, 2012)

Ein Erklärungsmodell der Entwicklung von Malignomen ist die Entwicklung über die Vorstufe von atypischen endometrioiden Zellen, welche in Endometriose von Endometriose assoziierten Malignomen deutlich häufiger gefunden wurde. Eine andere Theorie beruht auf den „Klimaveränderungen“ in Verbindung mit genetischen Voraussetzungen, welche mit Endometriose im Zusammenhang stehen. Ein chronisches Milieu des oxidativen Stresses begünstigt wiederum genetische Veränderungen. (Krawczyk u. a., 2016)

Ganz allgemein ist der chronische Entzündungsprozess der Endometriose, unterstützt durch Eisenakkumulation, Radikalbildung, sowie proinflammatorische Zytokine, ein Milieu, das die Karzinogenese unterstützt. (Kobayashi, Shigetomi, & Yoshimoto, 2015)

Diverse molekulargenetische Untersuchungen der letzten Jahre haben Parallelen in den somatischen Mutationen zwischen Endometriosezysten, klarzelligen und endometrioiden Ovarialkarzinomen gezeigt. (Ayhan, Mao, Seckin, Wu, u. a., 2012b), (del Carmen, 2015), (Gadducci, Lanfredini, & Tana, 2014)(Er, T.-K., u. a., 2016)

Häufig werden in Endometriose als auch in malignen Ovarialläsionen *PTEN*-Deletionen, sowie MMR-Proteindefizienzen (v.a. MLH1) festgestellt, größtenteils bedingt durch Methylierung. (Krawczyk u. a., 2016)

Somit scheinen sich diese beiden Erkrankungen gewisse genetische Pfade zu teilen, wodurch das Wachstumsmuster mancher Endometriose erklärbar wäre. (Lee, Templeman, Stram, Beesley, & Tyrer, 2016a)

Es wäre diesbezüglich jedoch interessant, zwischen oberflächlicher und infiltrativer Endometriose und der gegebenenfalls unterschiedlichen genetischen Muster in Relation zu einer malignen Erkrankung zu differenzieren.

In verschiedenen Studien konnte bereits eine Assoziation zwischen Hyperöstrogenismus und manchen gynäkologischen Malignomen gezeigt werden. Da in Endometriomen (Endometriosezysten des Ovars) eine hohe Aktivität der Aromatase nachgewiesen wurde, ist dies ein weiterer Risikofaktor der Malignomentstehung, bedingt durch erhöhte Proliferation. Entsprechend der Hauptentstehungstheorie der Endometriose, gemäß der retrograden Menstruation, als auch der endometrioiden Entstehung mancher Ovarialkarzinome (siehe Abb.1), konnte eine Reduktion des Ovarialkarzinoms sowohl nach Tubenligatur, als auch nach Hysterektomie festgestellt werden. Drei Faktoren sind mit der Pathogenese des Ovarialkarzinoms assoziiert: die Fimbrien, die Ovulation und die retrograde Menstruation.

(Grandi u. a., 2015)

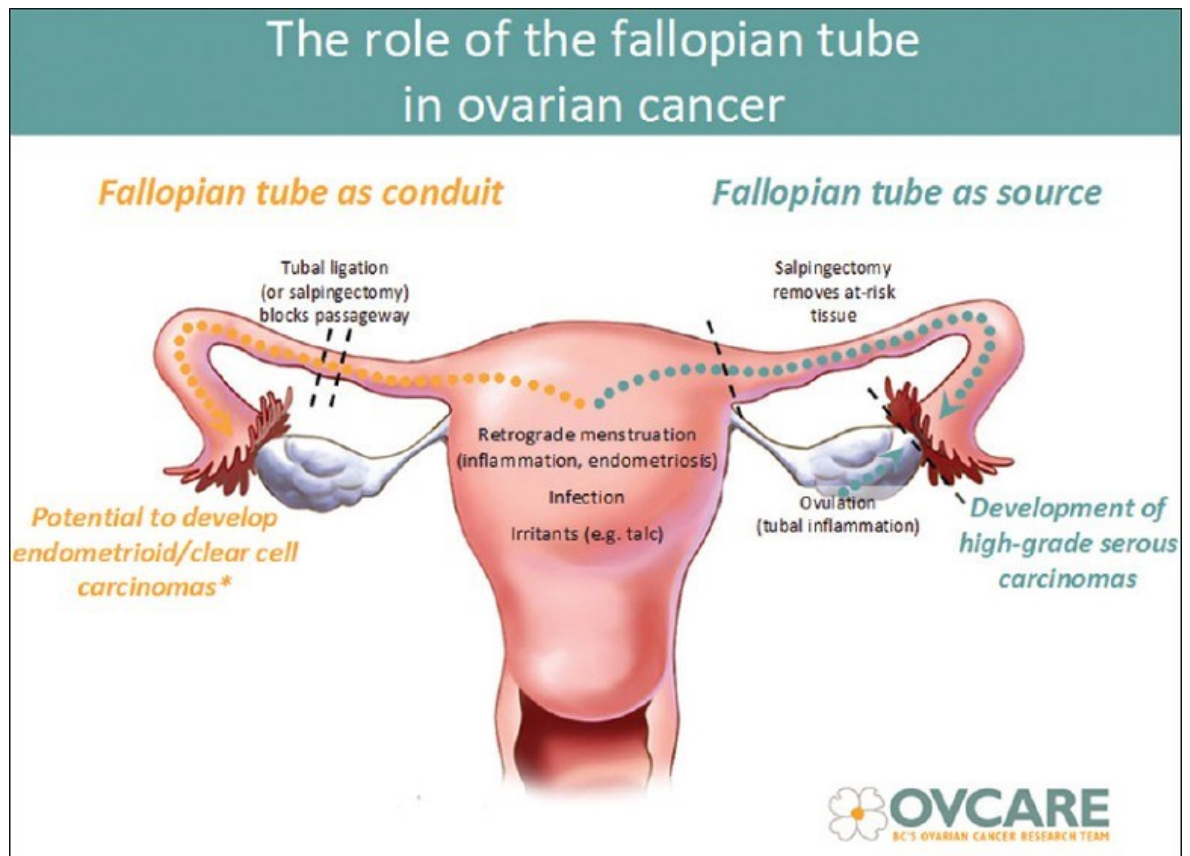


Abb 1: Erklärungsmodell der Entstehung epithelialer Ovarialkarzinome, Quelle: (Fujiwara, McAlpine, Lheureux, Matsumura, & Oza, 2016)

### 8.7. EAO (endometriosis associated ovarian cancer)

EAO wird definiert durch das entweder gleichzeitige Vorhandensein von Endometriose und Ovarialkarzinom in einem Ovar, Endometriose dem einen und Ovarialkarzinom in dem anderen Ovar, oder das gleichzeitige Vorkommen von Peritonealendometriose und einem Ovarialkarzinom.

Der häufigste Manifestationsort von Endometriose-assoziierten Malignomen ist das Ovar, wengleich die sonstigen Manifestationen den typischen Orten der tief infiltrierenden Endometriose entsprechen.

Sie werden häufiger in früheren Stadien diagnostiziert als die sporadischen Ovarialkarzinome. (Krawczyk u. a., 2016)

Insgesamt ist die Transformation von Endometriose in ein Malignom ein seltenes Ereignis (0,7-2,5%) und am häufigsten ovariell. Das Risiko ein endometrioides oder klarzelliges Karzinom zu entwickeln, ist 2-3-fach erhöht. (Gadducci u. a., 2014)

Selten kommen auch andere histologische Entitäten vor.

Verschiedene gemeinsame genetische Veränderungen wurden sowohl in Endometriose, als auch in begleitenden, epithelialen Ovarialkarzinomen gefunden, wenngleich diesbezüglich auch eine relevante Interobserver-Variabilität besteht. (del Carmen, 2015)

Die pathogenetische Transformation ist sicherlich nicht zur Gänze verstanden, jedoch gibt es einige Assoziationen die Aufmerksamkeit erregen.

#### 8.7.1. Involvierte somatische Mutationen

Mutationen in *ARID1A* (Tumorsuppressorgen), welche vor allem in atypischer Endometriose ( als Vorläuferläsion ) gefunden wurden, scheinen ein früher Schritt in der Karzinogenese zu sein. (del Carmen, 2015)

In einer Untersuchung von 2012 wurde bereits in 66% von klarzelligen oder endometrioiden sowie gemischten Ovarialkarzinomen eine *ARID1A* Mutation festgestellt, bei einer allerdings kleinen Fallzahl (n=47). Der vermutlich mutationsbedingte Verlust der *ARID1A*-Expression scheint ein frühes molekulares Ereignis vor maligner Entartung zu sein, da dies in vielen Fällen im benignen endometrioiden Epithel benachbart den klarzelligen oder endometrioiden Karzinomen zu beobachten ist. (Ayhan, Mao, Seckin, & Wu, 2012)

*PTEN*-Mutationen wurden in einer Untersuchung in 75% der Fälle eines Endometriose-assoziierten Ovarialkarzinoms gefunden. In anderen Untersuchungen wird dies untermauert, da *PTEN*-Mutationen häufig in fortgeschrittener Endometriose, endometrialer Hyperplasie, als auch dem endometrioiden sowie klarzelligen Ovarialkarzinom festgestellt wurden. (Lynch u. a., 2009)

*KRAS*-Mutationen wurden in einer rezenten Studie in 29% der EAOC nachgewiesen, dem gegenüber aber nur zu 3% in nicht mit Endometriose assoziierten Ovarialkarzinomen. (Grandi u. a., 2015)

In epigenetischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der ER-alpha-Expression durch Methylierung eine Progression von Endometriose in atypische Endometriose und in ein klarzelliges Karzinom begünstigt, während eine Steigerung der ER-alpha-Expression

mit einer Entwicklung eines endometrioiden Adenokarzinoms einhergeht. (Yamaguchi u. a., 2014)

Insgesamt konnte das ähnliche molekulargenetische Profil des endometrioiden und klarzelligen Ovarialkarzinoms, deren enge Verwandtschaft, als auch deren Entstehung aus Endometriose untermauern. (Kurman, u. a., 2016)

#### 8.7.2. LOH – loss of heterozygosity

Eine Tumorsuppressorgen Inaktivierung durch LOH wurde bereits in vielen Fällen von Endometriose dokumentiert (del Carmen, 2015), was auch das Wachstumsverhalten dieser Erkrankung erklärt. Die Beobachtung von gemeinsamen LOH-Vorkommen, (z.B.: *PTEN*, *ARID1A*, *TP53*) in Endometriose und einem benachbarten Ovarialkarzinom unterstützt die These der möglichen Transition einer Endometriose in ein Karzinom. (del Carmen, 2015), (Krawczyk u. a., 2016) .

#### 8.7.3. EAM-Studie (Endometriose assoziierte Malignome)

Eine retrospektive Recherche wird derzeit durch die Kooperation der SEF (Stiftung Endometriose Forschung) mit den Kommissionen Ovar und Uterus der AGO (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie) durchgeführt.

Erst kürzlich wurde mit einer GWAS aufgrund von SNP-Analysen (38 mit Endometriose - assoziierte SNPs) eine molekulargenetische Verbindung zwischen Endometriose und Ovarialkarzinom aufgezeigt, insbesondere auch mit der klarzelligen Subgruppe, interessanterweise jedoch nicht mit dem endometrioiden Subtyp. Weiters zeigten sich Parallelen mit dem HGSOE, was in epidemiologischen Studien bisher nicht gezeigt werden konnte. Obwohl Endometriose keine Vorläuferläsion der high-grade serösen Ovarialkarzinome darstellt, dürften sich diese zwei Erkrankungen gewisse genetische Pfade teilen. (Lee u. a., 2016)

## 9. Material und Methoden

Mittels diverser Suchmaschinen (Pubmed, Science direct, Springer link, CrossRef, Google scholar) wurde auf verschiedenste assoziierte Begriffe der Thematik eine Literatursuche, mit Bevorzugung der Publikationen der letzten Jahre, betrieben:

Ovarian cancer, germline mutation

Clear cell carcinoma of the ovary

Lynch syndrome, ovarian carcinoma

Rare epithelial ovarian cancer, somatic mutations

Infiltrating endometriosis

Endometriosis, ovarian cancer

Rare (gynaecological) tumours

Targeted therapies ovarian cancer

## 10. Epidemiologische Daten

Endometriosepatientinnen haben ein 2 – 3fach erhöhtes Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Dies trifft nicht für alle histologischen Subtypen in gleichem Maße zu. Am häufigsten sind klarzellige und endometrioiden Karzinome, aber auch das Risiko für LGSOC scheint um das Doppelte erhöht. Keine Assoziation zeigt sich mit HGSOE oder muzinösen Karzinomen. (Grandi u. a., 2015)(Krawczyk u. a., 2016)

Endometrioiden Ovarialkarzinome sind zu 15-20% mit endometrioiden Adenokarzinomen des Corpus uteri assoziiert. (del Carmen, 2015)

Es gibt deutliche geographische Unterschiede in der Prävalenz des klarzelligen Ovarialkarzinoms. Während in den USA in der nicht-asiatischen Bevölkerung die Prävalenz unter 5% liegt, ist das Vorkommen in Japan und Ostasien mit bis zu 25% der epithelialen Ovarialkarzinome deutlich erhöht.(Mabuchi, Sugiyama, & Kimura, 2016) Der Grund für dieses

unterschiedliche Vorkommen ist nicht ganz klar, wird jedoch mit dem gehäuften Auftreten von Endometriose in Zusammenhang gebracht.

### 10.1. Protektive Wirkung der Ovulationshemmung

In den letzten Jahren ist die Inzidenz des Ovarialkarzinoms deutlich zurückgegangen, was sicherlich auch auf den protektiven Faktor der oralen Kontrazeption zurückzuführen ist. Eine Pilleneinnahme über mindestens 5 Jahre reduziert das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken um etwa 30%. Untersuchungen haben gezeigt, dass Endometriosepatientinnen den größten protektiven Nutzen einer Ovulationshemmung mit einer Risikoreduktion von 80 % (bis 10 Jahre nach Anwendung) von Ovarialkarzinomen haben.

Den geringsten Einfluss (statistisch nicht signifikant) hat man für die Entwicklung eines muzinösen Subtyps festgestellt (Grandi u. a., 2015), was wiederum die Theorie eines einzigartigen Subtyps des epithelialen Ovarialkarzinoms unterstützt.

## 11. Literatur klarzelliges Ovarialkarzinom

### 11.1. Das klarzellige Ovarialkarzinom

Das klarzellige Ovarialkarzinom wurde von der WHO erstmals 1973 als eigener histologischer Subtyp anerkannt.

Es ist deutlich weniger sensibel gegenüber der platinbasierten Standardchemotherapie, was im klinischen Alltag immer wieder in Hinblick auf die Empfehlung einer adjuvanten Therapie, oder auch der Empfehlung einer Therapie in der Rezidivsituation, Probleme bereitet.

Wie bereits erwähnt, liegt üblicherweise ein *TP53*-Wildtyp vor, und auch keine nachgewiesene *BRCA*-Mutation. (Mabuchi u. a., 2016)

Es ist üblicherweise genetisch relativ stabil und zeigt eine niedrige Mitoserate, was auch die schlechten Ansprechraten auf eine zytotoxische Therapie erklärt. (del Carmen, 2015) Es tritt im früheren Alter auf und ist häufig mit Endometriose assoziiert.

Häufiges Vorkommen einer *PIK3CA* - Mutation, vergesellschaftet mit einer niedrigen Mutationsrate in *KRAS*, sowie fehlende *BRAF* - Mutationen sind eine typische molekulare Konstellation. (Zannoni u. a., 2016)

In einer Review-Arbeit aus dem Jahr 2015 wurde nach molekularen Parametern gesucht, welche eventuell als Prädiktor für eine Chemoresistenz gelten könnten. Auch nach Einbeziehung von 42 Studien wurde keine Gensignatur gefunden, die damit assoziiert werden konnte. (Savage, Cree, & Lloyd, 2015)

In einer sehr aktuellen Publikation über somatische Mutationen klarzelliger Ovarialkarzinome einer japanischen Studiengruppe, wurden Mutationen in 34 Genen gefunden, die häufigste in *PIK3CA*, gefolgt von *ARID1A*. Die Anzahl der somatischen Mutationen war im Schnitt 2,5. Die allermeisten Erkrankungen waren mit Endometriose verbunden. Insbesondere die Koexistenz dieser beiden Mutationen begünstigt die Entwicklung eines klarzelligen Karzinoms. (Maru u. a., 2017)

Der X-chromosomal linked factor of apoptosis konnte in vielen Krebserkrankungen als antiapoptotisches Protein, welches zur Chemoresistenz beiträgt, nachgewiesen werden. In 90 Fällen von klarzelligen Ovarialkarzinomen wurde dies untersucht und eine hohe Expression zeigte eine Korrelation mit einem deutlich schlechteren Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie. Dementsprechend könnte dies einen neuen molekularen Ansatzpunkt in der Therapie darstellen. (Miyamoto u. a., 2014)

## 11.2. Therapie

Unabhängig von der Assoziation mit Endometriose, hat das klarzellige Ovarialkarzinom sehr schlechte Ansprechraten gegenüber der etablierten Standardtherapie der epithelialen Ovarialkarzinome (Carboplatin / Taxan), was die Relevanz der Erforschung neuer Therapieansätze unterstreicht.

Unabhängig von der histologischen Entität ist die makroskopische R0-Resektion bei allen Ovarialkarzinomen ein sehr wesentlicher

prognostischer Faktor. In frühen Stadien kann ein fertilitätserhaltendes Vorgehen erwogen werden, wobei jedoch jegliche Leitlinien das klarzellige Karzinom davon ausschließen.

Einige retrospektive Analysen von klarzelligen Ovarialkarzinomen im Stadium FIGO IA bis IC im Zusammenhang mit fertilitätserhaltender Operation zeigten jedoch nur wenige Rezidive und im Schnitt eine sehr gute 5-Jahres Überlebensrate. Eine adjuvante Chemotherapie wird ab dem Stadium FIGO IA trotz der schlechten Wirksamkeit empfohlen (alle G3-epithelialen Karzinome). Eine große, retrospektive Untersuchung zeigte jedoch, dass eine adjuvante Chemotherapie wenig Einfluss auf das Überleben von Stadium I - Patientinnen hat. Darüber hinaus sind in der Rezidivsituation die Ansprechraten der second-line Chemotherapie äußerst schlecht. Hierbei zeichnen sich weitere Faktoren ab, neue molekulare Ansatzpunkte in der Therapie zu finden. (Takano, Tsuda, & Sugiyama, 2012)

Es wurden viele mögliche molekulare Angriffspunkte identifiziert, wobei zahlreiche internationale Studien mit Substanzen, die in diese Schaltkreise eingreifen, jedoch nicht dazu geführt haben, eine effektivere Therapie hervorzubringen. Dafür würden entsprechend größere, randomisierte Studien benötigt, wobei die Rarität der Untergruppen der epithelialen Ovarialkarzinome limitierend wirkt. (Jang u. a., 2017)

#### 11.2.1. Gemcitabine

Eine retrospektive single-center Analyse von 20 Patientinnen mit rezidivierten oder persistierenden klarzelligen Ovarialkarzinomen, in der 9 verschiedene Chemotherapieregime verabreicht wurden, zeigte eine Überlegenheit dieses Chemotherapeutikums. Die mittlere Überlebenszeit der Patientinnen, die Gemcitabine erhielten, war signifikant besser (18 vs. 7 Monate). (Kimura u. a., 2013) Bei einer niedrigen Patientenzahl und 9 verschiedenen Therapieregimen sind diese Ergebnisse jedoch kritisch zu betrachten.

### 11.3. Prognose klarzelliges Ovarialkarzinom

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus dem Jahre 2015 wird die Prognose des klarzelligen Ovarialkarzinoms mit der Prognose des serösen Ovarialkarzinoms verglichen. Die klarzelligen Karzinome präsentieren sich üblicherweise in jüngerem Alter, in früherem Stadium und sind häufiger platinresistent. Trotzdem zeigten sie ein vergleichbares OS wie bei Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom. Bei fortgeschrittenen Stadien war allerdings das Überleben der klarzelligen Ovarialkarzinom-Patientinnen deutlich reduziert (38 vs. 52 Monate). (Ye u. a., 2015)

Dieser Umstand ist nicht zuletzt auch auf die schlechten Ansprechraten der Standard - Chemotherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms (Carboplatin + Taxol) zurückzuführen, was zumindest teilweise auf die niedrigeren Proliferationsraten im Vergleich zu HGSOE zurückzuführen ist.

Auch eine Studie der Japanese Gynaecologic Oncology Group brachte beim Vergleich Irinotecan + Cisplatin vs. Carboplatin + Taxol keine besseren Ergebnisse bzgl. PFS und OS hervor. (Kimura u. a., 2015)

### 11.4. Somatische Mutationen

(Grandi u. a., 2015), (Wilbur, Shih, Segars, & Fader, 2017)

Die klarzelligen Karzinome sind meist *TP53*-Wildtyp und tragen keine *BRCA*-Mutation. Aufgrund von Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass eine einzelne der unten aufgeführten Mutationen nicht ausreicht, um ein Karzinom zu induzieren. Eine Kombination von mindestens 2 Mutationen führt jedoch zur Entwicklung eines Adenokarzinoms.

(Mabuchi u. a., 2016)

Weitere Studien am Mausmodell haben gezeigt, dass eine *ARID1A*-Mutation für eine ovarielle Tumorentwicklung nicht ausreichend ist,

sich jedoch bei Kodeletion von *PTEN* ein endometrioides, und bei Kodeletion von *PIK3CA* ein klarzelliges Ovarialkarzinom entwickelt. (Kurman & Shih, 2016)

Eine chinesische Studiengruppe hat erst kürzlich eine Untersuchung publiziert, bei der die charakteristischen molekularen Biomarker der klarzelligen Karzinome mittels Immunhistochemie untersucht wurden, für die ein Therapieansatz besteht. Damit erhofft man sich neue Ansätze für eine zielgerichtete Therapie für dieses oft chemotherapieresistente Karzinom. Verglichen wurden die Expressionsmuster mit denen der HGSOC-Gruppe. *BRCA*-Mutationen zeigten sich häufiger in der HGSOC-Gruppe. *PD-L1* (programmed death ligand 1) und *HER-2* zeigten sich etwas häufiger hoch exprimiert in den klarzelligen Karzinomen.

Was eventuell therapeutisch relevant werden könnte, ist die Bestimmung der *PD-L1*-Expression, sowie Aurora Kinase A (*AURKA*), da dies mit Chemotherapieresistenz zu korrelieren scheint (Abb. 2). Einige dieser Marker scheinen auch eine Korrelation mit der Prognose zu zeigen. (Li u. a., 2017)

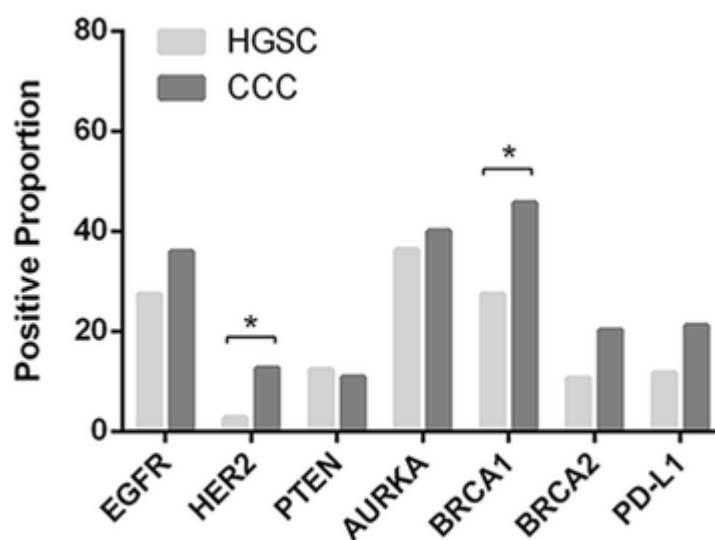


Abb. 2: Sieben Biomarker in HGSC und CCC- Patientinnen. Insbesondere *HER2* und *BRCA1* zeigten statistisch signifikante Unterschiede (12.6% vs 2.7%, 45.7% vs 27.4%,  $P = 0.006$ ,  $0.007$  respectively, Chi-squared test) (Li u. a., 2017)

Weiters wurde ein deutlicher Unterschied in den *EGFR*-Expressionsmustern festgestellt, insbesondere bei den klarzelligen Karzinomen auf dem Boden einer Endometriose (Abb 3).

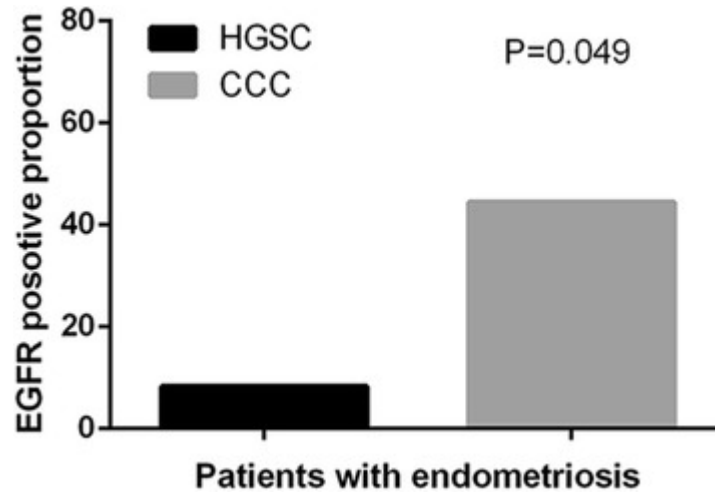


Abb. 3: *EGFR* Überexpression (44.4% vs 8.3%,  $P=0.049$ , Chi-squared test) (Li u. a., 2017)

#### 11.4.1.1. ARID1A

AT-rich interactive domain 1A (Tumorsuppressorgen): codiert für ein Protein, das in viele wichtige regulative Prozesse wie Proliferation, Differenzierung, Tumorsuppression sowie DNA-Reparaturmechanismen eingebunden ist. Alle pathogenen Mutationen (frameshift, nonsense, in-frame) führen zu einem Verlust der Expression von BAF250a, welches an einem Protein-remodeling complex beteiligt ist. Normalerweise drosselt dieser die zelluläre Proliferation über eine p53-abhängige Regulation der Transkription von verschiedenen Tumorsuppressorgenen.

Man nimmt an, dass der Expressionsverlust von *ARID1A* einen frühen Schritt in der Pathogenese der Endometriose-assoziierten Malignome darstellt. Unterstützt wird dies auch durch die Beobachtung, dass *ARID1A*-positive klarzellige Karzinome nur selten mit benachbarten endometrioiden

Zysten vergesellschaftet sind. (Ayhan, Mao, Seckin, Wu, u. a., 2012)

Die *ARID1A*-Mutation wurde bei klarzelligen und endometrioiden Ovarialkarzinomen gehäuft gefunden (del Carmen, 2015). Sie stellt die häufigste und wichtigste Mutation bei den klarzelligen Karzinomen dar, wobei noch weitere molekulare Veränderungen für die Entwicklung eines klarzelligen Karzinoms notwendig sind. Eventuell könnte der Nachweis einer *ARID1A*-Mutation in Endometriose in Zukunft einen prognostischen Faktor für die Entwicklung eines Malignoms darstellen. (Ayhan, Mao, Seckin, Wu, u. a., 2012), (Gadducci u. a., 2014), (Mabuchi u. a., 2016)

In einer Analyse von 2012 wurde bereits in 66% von klarzelligen oder endometrioiden sowie gemischten Ovarialkarzinomen eine *ARID1A*-Mutation festgestellt, bei einer allerdings kleinen Fallzahl (n=47). Der vermutlich mutationsbedingte Verlust der *ARID1A*-Expression scheint ein frühes molekulares Ereignis von maligner Entartung zu sein. Dies ist in vielen Fällen bereits im benignen endometrioiden Epithel, benachbart klarzelligen oder endometrioiden Karzinomen, zu beobachten. (Ayhan, Mao, Seckin, & Wu, 2012)

In einer japanischen Arbeit aus dem Jahr 2015 wurden 112 klarzellige Karzinome auf die Expression von *ARID1A* in Relation zur Prognose untersucht. Der Expressionsverlust des Proteins wurde in knapp 40 % der Fälle festgestellt. Die multivariate Analyse hat gezeigt, dass der Expressionsverlust in FIGO I/II-Stadien mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, nicht jedoch in den Stadien III/IV. (Harada, T., u. a., 2015)

#### 11.4.1.2. PIK3CA

Aktivierende Mutationen von *PIK3CA* werden ebenso als frühes Ereignis in der Pathogenese der Endometriose-

assoziierten Malignome angesehen. (Ayhan, Mao, Seckin, & Wu, 2012)

#### 11.4.1.3. PTEN

Expressionsverlust von *PTEN* ist das dritte Ereignis früher molekularer Veränderungen in der Entwicklung Endometriose-assoziiierter Malignome. (Ayhan, Mao, Seckin, Wu, u. a., 2012), (del Carmen, 2015)

In einer amerikanischen Analyse wurden insgesamt 175 Gewebeproben von normalem, ovariellen Gewebe, Endometriose und klarzelligem Karzinomen untersucht und bezüglich ihrer molekularen Expressionsmuster gegeneinander verglichen. Dabei wurde eine reduzierte Expression sowohl in Endometriose, als auch im klarzelligem Karzinom gezeigt, wobei letzteres die niedrigste Expression zeigte. (Worley u. a., 2015)

#### 11.4.1.4. HNF-1 $\beta$

Dies ist ein Transkriptionsfaktor (hepatocyte nuclear factor), der in vielen klarzelligem Ovarialkarzinomen hoch exprimiert wird (del Carmen, 2015). In einer amerikanischen Arbeit mit Expressionsmusteranalyse war jener der einzige Faktor, der im Vergleich mit normalem Ovarialgewebe und Endometriose signifikant überexprimiert war. Somit könnte auch der Grad der Expression mit der Pathogenese zu tun haben und dürfte ein eher späterer Schritt in der Pathogenese des klarzelligem Karzinoms sein. (Worley u. a., 2015)

In einer japanischen Review-Arbeit wird eine Überexpression sowohl in Endometriose, als auch in klarzelligem Ovarialkarzinomen beschrieben, wobei die klinische oder funktionelle Relevanz dieses Transkriptionsfaktors und dessen Interaktion mit dem Zellzyklus noch nicht ganz verstanden wird.

Jedoch handelt es sich um eines der Hauptmoleküle, welches in den ATR/Chk1-Pathway involviert ist. Somit könnten Chk-1-

Inhibitoren als Chemosensitizer einer zytotoxischen Therapie dienen. Nachdem *HNF-1 $\beta$*  in sehr vielen Organen exprimiert wird, könnte eine direkt zielgerichtete Therapie relevante Nebenwirkungen mit sich bringen, weshalb das Hauptinteresse eher downstream im Pathway liegt. (Kobayashi u. a., 2015)

Derzeit wird es aufgrund einer Expression von 95% bei klarzelligen Karzinomen als diagnostischer Marker genutzt. Bisher existiert noch kein spezifischer Inhibitor. (Mabuchi u. a., 2016)

#### 11.4.1.5.ER (Estrogen Receptor)

In der bereits erwähnten amerikanischen Analyse aus dem Jahr 2015, bei der normales Ovarialgewebe gegen Endometriose und klarzellige Karzinome in ihrem Expressionsprofil verglichen wurde, zeigte sich ein deutlicher Expressionsverlust des ER der klarzelligen Karzinome. Da der ER sowohl in ovariellem Gewebe als auch Endometriose hoch exprimiert wird, vermutet man diesbezüglich ebenso einen späten Schritt in der Karzinogenese. (Worley u. a., 2015)

### 11.5. Epigenetische Muster des klarzelligen Ovarialkarzinoms

DNA-Methylierung ist ein wichtiger Mechanismus der Genregulation. Entweder sind globale Hypomethylierungen oder Hypermethylierung von Tumorsuppressorgenen für die Tumorentstehung mit ursächlich. 2014 wurde von einer internationalen Studiengruppe untersucht, ob sich gewisse Methylierungsmuster des klarzelligen Ovarialkarzinoms festmachen lassen.

Das Methylierungsmuster des klarzelligen Karzinoms ist sehr eigen, zeigt jedoch gewisse Ähnlichkeiten zu den endometrioiden und muzinösen Adenokarzinomen. Hypomethylierungen – und damit gesteigerte Expression – betreffen den *HNF-1*-Pathway, Hypermethylierungen – und damit reduzierte Expression – betreffen vor allem den Östrogenrezeptor-Pathway.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Methylierungsmuster nicht nur allgemein zur Tumorentwicklung beitragen, sondern auch die histologische Entität und deren biologische Eigenschaften mitbestimmen. Bei allen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, die ein erhöhtes Krebsrisiko mit sich bringen, scheint der oxidative Stress ein wesentlicher Faktor in der DNA-Methylierung zu sein.

(Yamaguchi u. a., 2014)

*WT1*, das Wilms-Tumor-Suppressorgen 1, zeigte sich in einer anderen Untersuchung in der klarzelligen Subgruppe im Vergleich mit den anderen epithelialen Ovarialkarzinomen signifikant methyliert (88,2%). (Fujiwara u. a., 2016)

Hypomethylierungen von *LINE1* (long interspersed element 1) wurden in klarzelligen und endometrioiden Ovarialkarzinomen festgestellt, nicht jedoch in atypischer Endometriose. Somit könnte auch dies ein Faktor sein, der zur Karzinogenese dieser histologischen Untergruppe beiträgt. (Yamashita, 2015)

## 11.6. Involvierte Pathways

Entsprechend der Proteinexpressionsmuster in klarzelligen Karzinomen, können diese auf wenige involvierte Pathways reduziert werden, welche auch Ansatzpunkte in der Therapie darstellen. (Gaillard, Secord, & Monk, 2016)

<b>Protein</b>	<b>Funktion in Tumorgenese</b>	<b>Involvierter Pathway</b>
AKT	Proliferation, Überleben	PI3K/AKT/mTor-pathway
mTORC1	Proliferation, Überleben, Angiogenese	PI3K/AKT/mTor-pathway
mTORC2	Proliferation, Überleben	PI3K/AKT/mTor-pathway
MET	Proliferation, Überleben	PI3K/AKT/mTor-pathway Raf/Ras/MAPK-pathway
HIF-1 $\beta$	Angiogenese	VEGF-pathway
VEGF	Angiogenese	VEGF-pathway
HNF1 $\beta$	Transkription	HNF-1 $\beta$ -pathway

Annexin A4	Detoxifikation, Chemoresistenz	HNF-1 $\beta$ -pathway
Osteopontin	Überleben, Migration, Invasion	HNF-1 $\beta$ -pathway
IGFBP-1	Proliferation, Überleben	HNF-1 $\beta$ -pathway

iner der hauptsächlich alterierten Pathways ist der PI3K/AKT/mTOR-Pathway und somit auch ein wichtiger Ansatzpunkt in der Therapie.

Es gibt 4 Kategorien an Inhibitoren, welche alle in den mTOR-Pathway eingreifen können: mTOR-Inhibitoren, PI3K-Inhibitoren, duale mTOR/PI3K-Inhibitoren und *AKT*-Inhibitoren.

Zusätzlich scheint *ARID1A* negativ regulierend auf die IL-6 Produktion einzuwirken, wodurch es bei Funktionsverlust des Proteins zu einer Überexpression von IL-6 kommt. Thrombembolische Komplikationen werden beim klarzelligen Karzinom häufiger beobachtet als bei anderen epithelialen Karzinomen, was mit einem erhöhten IL-6 Spiegel ursächlich zusammenhängen könnte. (Fujiwara u. a., 2016)

*VEGF* ist in den meisten Fällen, sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien des Ovarialkarzinoms, hoch exprimiert und stellt einen weiteren Ansatzpunkt in der Therapie dar. Der *VEGF*-Inhibitor Sunitinib wird derzeit bei klarzelligen Ovarialkarzinomen untersucht (siehe 16.1.5).

*MET* ist eine Rezeptortyrosinkinase, welche intrazellulär sowohl den MAPK- oder den PI3K/AKT/mTOR-Pathway aktiviert und damit Proliferation, Migration und Invasion begünstigt. Die Überexpression scheint mit einer schlechteren Prognose in klarzelligen Karzinomen assoziiert zu sein. Eine Genamplifikation von *MET* wurde in >20% der klarzelligen Karzinome gefunden. (Yamashita, 2015)

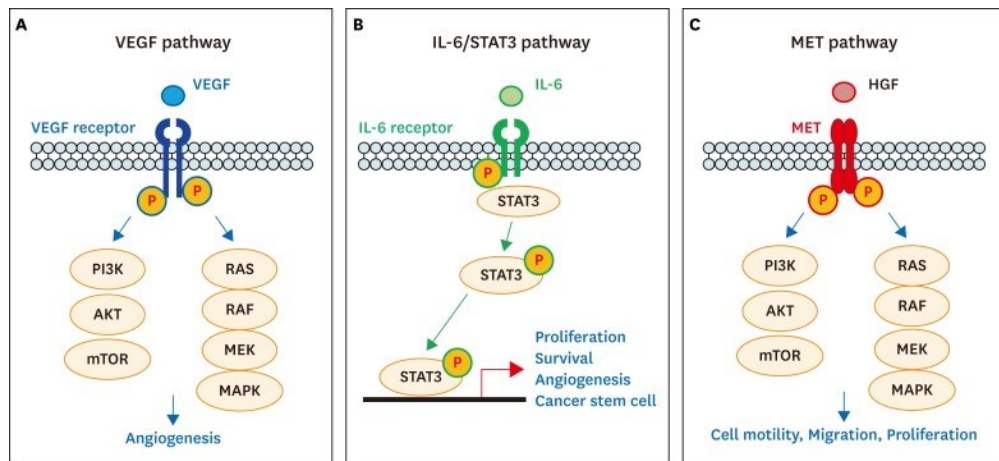


Abb. 4: Die wichtigsten Pathways Quelle: (Mabuchi u. a., 2016)

*HNF-1 $\beta$*  ist ein Transkriptionsfaktor, der in über 95% der klarzelliger Karzinome exprimiert ist und somit auch für die Diagnostik herangezogen wird. Bis heute existiert noch kein spezifischer Inhibitor, dementsprechend bleibt dies ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt für die Zukunft.

## 12. Literatur sonstige Typ I Ovarialkarzinome

### 12.1. Endometrioides Ovarialkarzinome

Bezüglich der somatischen Mutationen sind die endometrioiden Ovarialkarzinome den klarzelliger Karzinomen ähnlich, entsprechend der endometrioiden Genese beider Untergruppen.

Sie sind typischerweise Hormonrezeptor-positiv (ER, PR). Eine Assoziation mit Endometriose, konnte so wie bei den klarzelliger Karzinomen, in vielen Untersuchungen gezeigt werden. Jedoch gibt es auch nicht-Endometriose assoziierte endometrioides Ovarialkarzinome, welche kaum *KRAS*-Mutationen zeigen und somit auf zwei unterschiedliche Pathways in der Pathogenese hinweisen. (Leung, Walsh, Walters, Young, & Buchanan, 2012)

### 12.2. BOT

Der prozentuelle Anteil dieser Tumore hat in den letzten Jahren zugenommen, wobei dies sicher auch auf die genauere histopathologische Diagnostik zurückzuführen ist.

Borderlinetumore sind in sich eine sehr heterogene Gruppe, die aufgrund ihrer molekularen Veränderungen am ehesten den low-grade Ovarialkarzinomen nahestehen. Es sind nichtinvasive Tumore mit unklarem malignen Potential, die meist eine gute Prognose haben, aber auch noch 20 Jahre später rezidivieren können. Auch sie kommen häufiger bei jungen Frauen vor, was therapeutisch immer wieder eine Herausforderung werden kann. Denn in vielen Fällen prallen die therapeutisch möglichst zu erzielende R0-Resektion und ein möglichst fertilitätserhaltendes Vorgehen aufeinander, insbesondere bei beidseitiger ovarieller Erkrankung.

Im Falle von extraovariellen Absiedelungen wird zwischen invasiven und nicht-invasiven Peritonealimplantaten unterschieden. Bei mikropapillärer Struktur der serösen Borderlinetumoren werden häufiger invasive Implantate gefunden. Diese Untergruppe ist auch häufiger mit Rezidiven verbunden. Die meisten Rezidive sind erneute Borderline-Rezidive, wobei auch invasive Rezidive nach kurzer Zeit vorkommen können. In manchen, eher fortgeschrittenen Fällen eines Borderlinetumors sieht man auch einen Übergang in ein low-grade seröses Karzinom (meist mikroinvasiv).

In einer systematischen Review-Arbeit wurden 6.362 Borderline-Patientinnen analysiert, von denen 78,9% im FIGO Stadium I diagnostiziert wurden.

Die häufigsten histologischen Entitäten sind die serösen, gefolgt von den muzinösen und nur wenigen seltenen Entitäten (endometrioid, klarzellig, Brennertumore, gemischte Tumore). Die letzteren scheinen ebenso mit der Endometriose als mögliche Vorläuferläsion assoziiert. Auch der Müller'sche Subtyp des muzinösen Borderlinetumors (seromuzinös) kann sich aus Endometriose als benigne Vorläuferläsion entwickeln.

Daten über klarzellige BOT sind so gut wie nicht vorhanden.

Die meisten Untersuchungen beschäftigen sich mit den serösen BOT und den LGSOC, bei denen häufig *KRAS*- und *BRAF*-Mutationen gefunden werden, was als ein früher Event in der Karzinogenese gilt. *BRCA*-

Mutationen werden selten gefunden. Bei der endometrioiden oder klarzelligen Subgruppe werden häufiger *PTEN*-Mutationen und auch Mikrosatelliteninstabilität festgestellt. Bei der muzinösen Gruppe werden *KRAS*-, aber keine *BRAF*-Mutationen gefunden.

Prognostische Faktoren über die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder die Progression in ein invasives Karzinom sind noch weitgehend unklar, wobei es Hinweise dafür gibt, dass eine vorliegende Aneuploidie der Tumorzelle eine schlechtere Prognose mit sich bringt. Dass eine R1-Resektion höhere Rezidivraten mit sich bringt, zeigt für alle Gruppen der Ovarialkarzinome Gültigkeit.

Mit tendenziell höheren Rezidivraten ist auch der seröse Untertyp verbunden, was sicher auch an dem häufigeren (ca. 1/3 der Fälle) bilateralen Auftreten liegt. Sicherlich sollte auch zwischen einem rein intrazystischen oder auch exophytisch- papillären Wachstumsmuster bezüglich operativem Vorgehen, Rezidivrate und Prognose unterschieden werden.

Wirksame adjuvante Therapien haben sich noch keine etabliert. 90 % der serösen Borderlinetumore sind Hormonrezeptor-positiv, was einen Ansatzpunkt in der Therapie darstellt. *KRAS* oder *BRAF* bieten eine weitere Möglichkeit der Intervention, somit könnten MEK-Inhibitoren einen weiteren therapeutischen Weg darstellen. Im Falle der endometrioiden und klarzelligen Subgruppe ist die Hemmung des PI3K/PTEN-Pathways eine weitere therapeutische Alternative. (Fischerova et al, 2012)

### 12.3. LGSOC

Die Pathogenese des low-grade serösen Ovarialkarzinoms ist bei den Borderlinetumoren dargestellt, welche als Vorstufe eines möglichen low-grade-Karzinoms gelten. Man unterscheidet invasive, von nicht-invasiven low-grade Tumoren.

Charakteristischerweise kommt es durch Mutationen zu einer Aktivierung des MAP-Kinase Signaltransduktionweges. (Kurman & Shih, 2016)

Es wird auch ein leicht erhöhtes Risiko für Frauen, die an Endometriose erkrankt sind, beschrieben. In Ausnahmefällen kann auch eine Progression

in ein HGSOc stattfinden, Assoziation mit *BRCA*-Mutationen scheint es jedoch keine zu geben. (Fujiwara u. a., 2016)

Low-grade Karzinome zeigen einen höheren Proliferationsindex Ki-67 als die Borderlinetumoren, jedoch einen niedrigeren als epitheliale high-grade Karzinome. (Maniar, Wang, Visvanathan, Shih, & Kurman, 2014)

Auch die low-grade-Karzinome zeigen sehr schlechte overall-respose rates gegenüber der Standardtherapie der epithelialen Ovarialkarzinome. Über 70% der Patientinnen zeigen ein Rezidiv und versterben an ihrer Krankheit. Diese Subgruppe zeigt sich häufig Hormonrezeptor-positiv, weshalb dies ein wichtiger therapeutischer Ansatz ist. Auch aktivierende Mutationen in *PIK3CA* werden in bis zu 40% beobachtet.

Zu 20-40% liegt eine *KRAS*-Mutation vor, selten jedoch eine *BRAF*-Mutation, in vielen Untersuchungen gibt es auch Hinweise für einen prognostischen Faktor bezüglich dieser Parameter. Eventuell könnte auch die Antiangiogenese eine weitere wichtige therapeutische Basis darstellen, auch in Kombination mit MEK-Inhibitoren. (Fujiwara u. a., 2016)

Die Methylierung des Estrogen-receptor-1 Promotors scheint invers mit der Prognose zu korrelieren. (Jeschke u. a., 2014)

#### 12.4. Muzinöse Ovarialkarzinome

Alle Untersuchungen weisen bisher darauf hin, dass die muzinöse Entität einzigartig ist unter den epithelialen Läsionen.(Grandi u. a., 2015)

Bisher konnte in keiner Untersuchung eine Korrelation eines muzinösen Karzinoms mit einer Keimbahnmutation hergestellt werden. Sie weisen typische Charakteristika des Gastrointestinaltraktes auf und tragen häufig *KRAS*-Mutationen, der RAS/MEK-Pathway ist häufig aktiviert. Im Gegensatz zu anderen Typ I- Karzinomen kommt auch häufiger eine *TP53*-Mutation vor und sie zeigen typischerweise keine Hormonrezeptorexpression. (Kurman & Shih, 2016)

Wichtig ist es, sekundär metastatische Absiedelungen an den Ovarien auszuschließen.

Es gibt 2 Wachstumsmuster der muzinösen Karzinome, welche prognostisch relevant sind, aber auch Hinweise darauf geben können, ob ein primärer oder sekundärer Ovarialtumor vorliegt. Das papilläre Wachstumsmuster, mit viel intrazellulärem Muzin, weist auf einen primären Ovarialtumor hin. Während das noduläre Wachstumsmuster, mit reichlich extrazellulärem Muzin auf eine sekundär-metastatische Absiedelung hinweist. Bis heute ist keine effektive adjuvante Therapie bekannt, derzeitige Untersuchungen schenken der vielfach vorhandenen HER-2-Expression Beachtung. (Jang u. a., 2017)

### 13. Lynch-Syndrome associated OC

Das Lynch-Syndrom ist für etwa 10-15% der erblichen Ovarialkarzinome verantwortlich. Das Lebenszeitrisiko einer Patientin mit Lynch-Syndrom für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms liegt bei 8-10%, scheint jedoch auch deutlich beeinflusst von der Art der ursächlichen Mutation. Wie bei erblichen Tumorsyndromen üblich, ist das Erkrankungsalter niedriger.

In 50% der Fälle liegt die Erstmanifestation der Erkrankung im Bereich des Endometriums oder des Ovars (teilweise auch synchron), was vor allem bei jungem Erkrankungsalter berücksichtigt werden sollte. Die meisten Lynch-Syndrom assoziierten Ovarialkarzinome sind klarzellig oder endometrioid. (VanDrunen & Ahn, 2014), (Nakonechny, u.a., 2016)

Das erhöhte Karzinomrisiko beruht auf Abnormalitäten der Mikrosatelliten (Tandem-repeats von 1-6 Nucleotiden der DNA), die auf verschiedenen Mutationen der MMR(mismatch-repair)-Gene (*MSH1*, *MLH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MSH3*, *PMS1*) beruhen. Diese Proteine reparieren normalerweise Fehler, die im Rahmen der DNA-Replikation im Bereich der Mikrosatelliten entstehen. (Nakamura u. a., 2014)

Insbesondere die *MLH2*-Mutation ist häufiger mit einem Ovarialkarzinom assoziiert (wie auch im praktischen Fallbeispiel 4), *MLH-6* Mutationen häufiger mit nicht-serösen Ovarialkarzinomen.

Vor allem nicht-seröse Ovarialkarzinome zeigen häufig eine Mikrosatelliteninstabilität. Der immunhistochemische Nachweis ist nicht immer zuverlässig, und es sollte bei jungem Erkrankungsalter und / oder suspekter Familiengeschichte an eine Keimbahnanalyse gedacht werden (insbesondere bei endometrioider oder klarzelliger Histologie). Einige wenige Fälle von schwer betroffenen Kindern mit homozygoten Defekten sind in der Literatur beschrieben. (Lynch u. a., 2009)

Bereits 2008 wurde von einer Studiengruppe bei Frauen bis zum 50. Lebensjahr mit Ovarialkarzinom (n=52) oder Borderlinetumoren (n=50) somatisch auf Mikrosatelliteninstabilitäten und MMR-Proteindefizienz untersucht (PCR und Immunhistochemie). In 10% der Fälle wurde eine MMR-Defizienz nachgewiesen, 60% davon waren klarzellige Karzinome. Bei gleichzeitigem Vorliegen eines Endometriumkarzinoms war die Wahrscheinlichkeit besonders hoch, wobei jedoch erneut die Fallzahlen als auch das Vorhandensein von BOT ein kritischer Punkt der Studie sind. (Jensen u. a., 2008)

Im Vorjahr wurden in einem Review 747 Frauen mit nachgewiesenem Lynch-Syndrom oder zumindest einem 50%igen Risiko für ein Lynch-Syndrom und Ovarialkarzinom aus den Jahren 1979-2015 bezüglich ihres Histiotyps und der vorliegenden somatischen Mutation analysiert.

Das Durchschnittserkrankungsalter lag bei 45 Jahren, und liegt somit 5-10 Jahre vor dem typischen *BRCA*-Erkrankungsalter. Im Gegensatz zu *BRCA*-Karzinomen werden sie jedoch meist im Frühstadium diagnostiziert. Die häufigsten Mutationen waren *MLH2* (47%) und *MSH1* (38%), wobei für 27% der Frauen keine Informationen diesbezüglich vorlagen. Die Histopathologie war nur bei 445 Frauen vorhanden, meist handelte es sich jedoch um ein gemischtes, klarzelliges und / oder endometrioides Karzinom, fast 80% waren nicht-seröse Karzinome. (Helder-Woolderink u. a., 2016)

Das Lynch-Syndrom scheint verschiedene Histiotypen des Ovarialkarzinoms verursachen zu können, ist aber vor allem mit dem nicht-serösen Adenokarzinom assoziiert. (Nakamura u. a., 2014)

Erst kürzlich wurde eine Untersuchung von 53 Lynch-Syndrom-assoziierten Ovarialkarzinomen publiziert. 53% davon waren vom

endometrioiden Subtyp, 17% high-grade serös, und je 11% gemischt oder klarzellig. Drei verschiedene Gene waren in der untersuchten Gruppe von Mutationen betroffen: *MLH1*, *MSH2*, und *MSH6*.

In 25% der Fälle waren synchron zumindest Atypien im Endometrium des Uterus vorhanden. Die 10-Jahres Überlebensraten zeigten sich deutlich besser, als jene bei den *BRCA*-Ovarialkarzinompatientinnen, wobei 65% im Stadium FIGO I diagnostiziert worden waren. Da 80% dieser Patientinnen unter 50 Jahren war, propagiert diese Studiengruppe eine genetische Testung auf Lynch - Syndrom bei Ovarialkarzinompatientinnen unter 50, insbesondere wenn *BRCA 1* und *BRCA 2* negativ waren. (Ryan, Evans, Green, & Crosbie, 2017)

#### 13.1.1. MMR-Expression

Mikrosatelliteninstabilität wird häufig durch Mutationen in den MMR-Genen verursacht, kann aber auch im Rahmen von sporadischen Karzinomen vorkommen. Somatische MMR-Geninaktivierung wird meist durch epigenetisches Silencing infolge Methylierung verursacht. (Cai, K., u .a., 2004)

In einer Untersuchung von 109 klarzelligen Karzinomen, waren diejenigen die auf MMR-Mutationen beruhten auch mit erhöhter stromaler Entzündungsreaktion und tumorassoziierten Lymphozyten korreliert. Dies könnte einen histopathologischen Hinweis für das Lynch-Syndrom darstellen. (Morales-Oyarvide, Campbell, & Oliva, 2016)

Mit Vorsicht ist jedoch die somatische Abwesenheit von MMR-Defekten in der Immunhistochemie zu betrachten, da diese auch falsch-negativ sein kann.

#### 13.1.2. Genetik des Ovarialkarzinoms beim Lynch-Syndrom

Das Lynch-Syndrom-assoziierte Ovarialkarzinom unterscheidet sich eindeutig von den sporadischen, als auch von den *BRCA*-assoziierten Ovarialkarzinomen. Das Lynch-Syndrom gewinnt mit

dem wachsenden Wissen über Tumorsyndrome und Ovarialkarzinome zunehmend an Bedeutung.

Im Gegensatz zu sporadischen Ovarialkarzinomen ist die Abwesenheit von *TP53*-, *KRAS*- oder *BRAF*-Mutationen bezeichnend. *PIK3CA*-Mutationen wurden in 30% aller Lynch-Syndrom- assoziierten Ovarialkarzinome gefunden, wobei diese vor allem in den klarzelligen und endometrioiden Karzinomen vorhanden waren. In diesen Fällen sind auch hier mTOR-Inhibitoren ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt. (Nakamura u. a., 2014)(Chui u. a., 2014)

### 13.1.3. Vorsorgeempfehlungen für das Lynch-Syndrom

In den österreichischen Leitlinien gibt es bisher keine Empfehlungen zu prophylaktischen gynäkologischen Operationen beim Lynch-Syndrom, wobei dies je nach familiärer Tumorverteilung sowie zugrundeliegender Mutation nach Abschluss der Familienplanung ab 35 Jahren erwogen werden kann.

Die NCCN (National Comprehensive Cancer Network) unterstützt seit Kurzem auch die prophylaktische, risikoreduzierende Operation (bilaterale Salpingoophorektomie) +/- Hysterektomie sowohl bei *BRCA*- als auch Lynch-Syndrom-Patientinnen. Dies wird auch durch eine erst kürzlich erfolgte Publikation untermauert. (Ryan u. a., 2017)

### 13.1.4. Meta- / Synchroner Karzinome beim Lynch-Syndrom

Aufgrund der relativen Häufigkeit eines zeitgleichen oder zeitversetzten Zweit- oder Drittkarzinoms bei Lynch-Syndrom-Patientinnen, sollte insbesondere bei Diagnose eines Karzinoms eine synchrone Erkrankung ausgeschlossen werden.

Mangels zuverlässiger Screeningmethoden bezüglich des Ovarialkarzinoms, sollte zumindest über eine prophylaktische Operation (HE +/- BSO), vor allem im Rahmen einer therapeutischen Darmresektion, nachgedacht werden. (Nakamura u. a., 2014), (VanDrunen & Ahn, 2014)

## 13.2. Molekulare Genese des Ovarialkarzinoms

Wenn wir nun nochmals die wichtigsten molekularen Schritte in der Pathogenese mit der Einteilung der Ovarialkarzinome zusammenführen, so zeigt uns bereits eine mehrere Jahre zurückliegende Graphik die wesentlichsten Schritte, wenn auch noch sehr vereinfacht, auf. (Abb. 5)

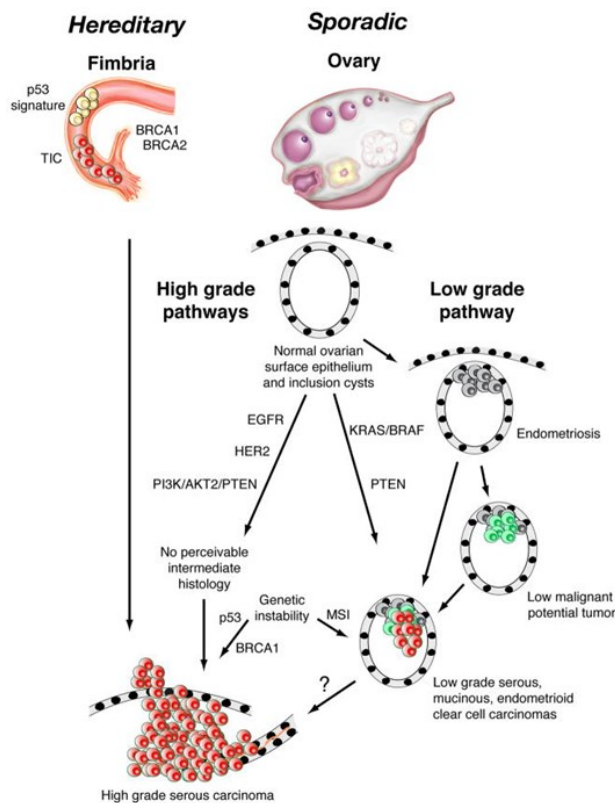


Abb. 5: Schematische Darstellung des dualistischen Modells der Entwicklung des epithelialen Ovarialkarzinoms. Die Mikrosatelliteninstabilität ist bereits als möglicher somatischer Schritt in der Pathogenese aufgezeigt. (Lynch u. a., 2009)

## 14. Erblisches Brust- und Ovarialkarzinom

In einer deutschen Studie wurden 581 Patientinnen mit erblichem Brust- und Ovarialkarzinom auf die zugrundeliegenden Mutationen sogenannter „core-genes“ (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *NBN*, *CDH1*, *TP53*) sowie Lynch-Syndrom assoziierter Gene (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) untersucht. Bei 106 Patientinnen (18%) wurde eine

zugrundeliegende pathogene Mutation gefunden, die meisten davon in den *BRCA*-Genen. In etwa einem Drittel der Fälle war jedoch eine andere zugrundeliegende Mutation nachweisbar (meist *CHEK2* oder *PALB2*). Die Penetranz von *PALB2* scheint höher als bisher angenommen. Auch *RAD51C* scheint eine größere Rolle zu spielen als bisher angenommen, insbesondere wenn das Ovar familiär beteiligt ist. Mutationen in den MMR-Proteinen könnten bisher mangels Untersuchung in ihrer Pathogenese unterschätzt worden sein und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Bei vorhandenem Ovarialkarzinom und keiner Mutation in den core-genes sollte häufiger auch an eine Lynch-Syndrom verursachende Mutation gedacht werden. (Kraus u. a., 2016)

Seltenere familiäre Tumorsyndrome können auch mit Ovarialkarzinomen, insbesondere bei jungen Frauen, assoziiert sein (z.B.: *TP53* - Li Fraumeni-Syndrom, *RAD51C*, *BRIP1*, ..) (Hall u. a., 2016)

#### 14.1. Erblisches Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom

In einer Studie von 2011 wurde auf Keimbahnmutationen von 21 Tumorsuppressorgenen (mittels eines sogenannten BROCA-Panels) bei vorliegendem Ovarialkarzinom, unabhängig von Alter, Stadium oder histologischer Entität, mittels Parallelesequenzierung untersucht. Von 360 Patientinnen trugen 24% eine loss-of-function Mutation in einem Tumorsuppressorgen: 18% in *BRCA1* oder *BRCA2*, 6% in *BRIP1*, *BARD1*, *CHEK2*, *MRE11H*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C*, oder *TP53*. Drei Patientinnen trugen Mutationen in 2 Genen. Die zwei festgestellten Mutationen in *MSH6* waren mit einer endometrioiden Histologie verbunden und eine Patientin davon hatte auch synchron ein endometrioides Corpuskarzinom.

30% der Mutationsträgerinnen hatten keine auffällige Familienanamnese bezüglich Brust- oder Ovarialkarzinom. 35% der Mutationsträgerinnen sind nicht vor dem 60. Lebensjahr erkrankt, weshalb eine genetische Diagnostik nicht nur bei jungen Patientinnen angestrebt werden sollte. Erbliche Ovarialkarzinome werden, häufiger als ursprünglich angenommen, auch von nicht-

*BRCA*-Mutationen verursacht, weshalb, insbesondere bei Unauffälligkeit der *BRCA*-Gene, die genetische Diagnostik ausgeweitet werden kann. (Walsh et al, 2011)

Die ausführliche Eigen- und Familienanamnese (familiäre Darmpolypen, Hautveränderungen, etc.) kann eventuell schon einen Hinweis auf die zu favorisierende Diagnostik geben. Dies wird hoffentlich in der Praxis, trotz der zunehmenden Paneldiagnostik, nicht in den Hintergrund treten.

Jedes einzelne Gen für sich ist insgesamt selten an der Genese des Ovarialkarzinoms beteiligt, weshalb genaue differentialdiagnostische Überlegungen und Einzelgenanalysen ökonomisch und diagnostisch leider selten zielführend sind.

Insgesamt wird aufgrund mehrerer Untersuchungen vermutet, dass etwa 20% der Ovarialkarzinome erblich bedingt sind.

Insbesondere die Relevanz von *BARD1* und *PALB2* bei der Entwicklung des Ovarialkarzinoms bedarf noch weiteren Untersuchungen. (T. Walsh, Gulsuner, Casadei, Yi, & King, 2016)

## 15. Einzelne Fallbeispiele aus der Praxis

### - Fall 1:

Eine 76-jährige Patientin wird mit einem Ovarialtumor und unauffälligem Tumormarker (CA 125) überwiesen. Bei einem komplexen Tumor und deutlich postmenopausaler Patientin wird mit ihr eine Hysterektomie mit Entfernung beider Adnexe vereinbart. Es zeigt sich ein endometrioides Ovarialkarzinom im Frühstadium, jedoch mit einem Veneneinbruch (pT1c1, V1, G2). Die postoperative Bildgebung (CT Abdomen / Thorax) zeigte sich unauffällig. Aufgrund der intraoperativen Zystenruptur, sowie des Gefäßeinbruches wird eine adjuvante Chemotherapie vereinbart. Es erfolgt die Verabreichung von 6 Zyklen Carboplatin Monotherapie (bis 08/2016). Bereits nach 3 Monaten erleidet die Patientin ein Frührezidiv

mit Hydronephrose, sodass ein Ureterstent gelegt werden musste. Daraufhin wurde eine Chemo-/ Immuntherapie mit Abraxane und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab eingeleitet (bis 04/2017), womit nur eine partielle Remission erreicht werden konnte.

Familienanamnestisch war bei der Patientin die Mutter in höherem Alter an Mammakarzinom erkrankt, die Tante mütterlicherseits 55-jährig an „Unterleibskrebs“, sowie der Onkel mütterlicherseits 62-jährig an einem Larynx-CA verstorben. Des Weiteren ist der Großvater mütterlicherseits 72-jährig an einem Prostatakarzinom verstorben. Nach genetischer Beratung entschloss sich die Patientin zu einer genetischen Abklärung, dabei konnte jedoch im Panel für Eierstockkrebs (*BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *RAD51C*, *RAD 51D*, *TP53*, *BRIP1*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*) keine pathogene Mutation festgestellt werden.

- **Fall 2:**

06/2016: Eine 62-jährige Patientin wurde aufgrund einer US-Thrombose abgeklärt, wobei in der Abdomensonographie eine komplex-zystische Raumforderung der Adnexe festgestellt werden konnte.

Der intraoperative Schnellschnitt ergab ein klarzelliges Karzinom, weshalb eine Radikaloperation mit R0-Resektion durchgeführt wurde. In der Histologie zeigte sich ein klarzelliges Ovarialkarzinom im Frühstadium mit mehreren Endometrioseherden, pT1c, pN0 (0/63). Daraufhin wurden 6 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin / Taxol bis 11 / 2016 verabreicht. In einem Restaging 02/2017 wurde eine erneute Peritonealkarzinose festgestellt. Nun wurde eine Kombinationstherapie mit Caelyx und Bevacizumab gestartet, wodurch eine komplette Remission erreicht werden konnte. Derzeit ist die Patientin unter Bevacizumab-Erhaltungstherapie.

Parallel zum Rezidiv erfolgte auch die genetische Beratung der Patientin. Familienanamnestisch war außer einer Tante mit „Unterleibskrebs“ im Alter von 57 Jahren nichts zu erheben. Die NGS-Untersuchung mit dem Tumorpanel Eierstockkrebs (*BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *RAD51C*, *RAD 51D*, *TP 53*, *BRIP1*, *CHECK2*,

*NBN, PALB2, PMS2*) brachte keine pathologischen Veränderungen hervor.

- **Fall 3:**

08/2011: Im Rahmen der Abklärungen von HWS-Beschwerden einer 64-jährigen Patientin wurden pathologische zervikale Lymphknoten festgestellt. Die daraufhin durchgeführten CT-Untersuchungen erbrachten einen suspekten ovariellen Tumor sowie Lymphompakete intraabdominell. Eine bioptische Abklärung der Lymphknoten zeigte ein klarzelliges Adenokarzinom. Bei FIGO IV Ovarialkarzinom folgte die Einleitung einer palliativen Chemotherapie mit Carboplatin / Taxol über 6 Zyklen. Bei partieller Remission unter dieser Therapie wurden im Anschluss ebenso 6 Zyklen einer peroralen Chemotherapie mit Ovastat (Treasulfan) verabreicht. Im folgenden Restaging zeigte sich eine stable disease. Dementsprechend wurde, bei guter Verträglichkeit, die Ovastat-Therapie über weitere 3 Zyklen fortgeführt. Die zervikale Lymphadenopathie war danach nicht mehr nachweisbar. Aufgrund einer Progredienz des Ovarialtumors wurde eine third-line Immuno-/Chemotherapie mit Carboplatin, kombiniert mit Bevacizumab, durchgeführt, wobei Zweites aufgrund einer hypertonen Entgleisung abgesetzt werden musste. Nachdem weiterhin keine zervikale, noch intraabdominelle Lymphadenopathie nachzuweisen war, entschloss man sich zu einer Laparotomie. 03/2014 erfolgte die Laparotomie mit Hysterektomie, bilateraler Salpingoophorektomie, sowie Resektion des Omentum majus. Eine R0-Resektion konnte erreicht werden, schließlich zeigte die Histologie ein klarzelliges Ovarialkarzinom eines Ovars, ypT2a, G3.

Seitdem befindet sich die Patientin rezidivfrei in unserer Nachsorge.

- **Fall 4:**

01/2015: Eine 45-jährige Patientin wurde vom niedergelassenen Facharzt mit einer persistierenden Ovarialzyste überwiesen. In der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich ein komplex-zystischer Befund mit

papillären Innenstrukturen. Anamnestisch lässt sich ein Colonkarzinom der Mutter (46-jährig) erheben, sowie ein Prostatakarzinom des Vaters. Bis auf Unterbauchbeschwerden war die Patientin symptomlos.

Intraoperativ erfolgte eine Schnellschnittuntersuchung, welche ein Adenokarzinom vor dem Hintergrund einer Endometriose hervorbrachte. Dementsprechend wurde die Patientin radikal operiert. Die endgültige Histologie ergab ein endometrioid-klarzelliges Karzinom mit einzelnen Lymphgefäßinbrüchen, jedoch insgesamt ein frühes Stadium (pT1c, pN0 (0/34), L1, G3), sowie eine Endometriosezyste im kontralateralen Ovar. Daraufhin folgte eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin / Taxan über 6 Zyklen.

09/2016: Die Patientin wurde vorstellig mit einem erhöhten Tumormarker, welcher extern bestimmt wurde. Im folgenden Restaging wurden Lebermetastasen, sowie ein pararektaler Tumorherd festgestellt. Da im Tumor keine somatische *BRCA*-Mutation festgestellt wurde, wurde von einer Keimbahntestung vorerst Abstand genommen. Es erfolgte die Einleitung einer palliativen Chemotherapie mit Carboplatin, Caelyx und Bevacizumab über 6 Zyklen mit deutlicher Regredienz der Tumorerläsionen.

Bei genauerer Befragung der Patientin war auch die Großmutter mütterlicherseits sehr jung an einem Colonkarzinom erkrankt, sowie auch deren Schwester an einem Mammakarzinom. Des weiteren berichtet die Patientin, dass bei ihrer Mutter nach dem Auftreten eines Zweitkarzinoms des Darmes eine genetische Abklärung in die Wege geleitet worden sei, wobei etwas Auffälliges entdeckt wurde.

Bei der Mutter wurde eine pathogene Mutation im *MSH-2*-Gen (c.2074 G>A heterozygot) nachgewiesen. Die gleiche Keimbahnmutation ließ sich auch bei der Tochter finden. Die Hochrisikovorlegeempfehlungen für das Lynch-Syndrom wurden der Patientin mitgeteilt, derzeit befindet sie sich unter Bevacizumab - Erhaltungstherapie.

- **Fall 5:**

Eine 44-jährige Patientin wurde uns zugewiesen, da im Sanatorium eine Laparoskopie bei Endometriose durchgeführt wurde. Im Rahmen einer

Adnexexstirpation bei Endometriose wurde ein klarzelliges Karzinom in der Histologie als Zufallsbefund entdeckt. Die Patientin hatte zuvor bereits viermalig eine Operation bei Endometriose. Das operative Staging wurde bei uns komplettiert mit einer Hysterektomie, kontralateralen Adnexektomie, Omentektomie, sowie pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. In der endgültigen Histologie zeigte sich kein weiteres karzinomatöses Gewebe. Aufgrund der intraoperativen Ruptur der Zyste ist das Stadium somit pT1c, pN0(0/18). Bei junger Ovariakarzinompatientin erfolgte eine genetische Beratung und daraufhin primär eine Abklärung von *BRCA1* und *BRCA2*. Parallel dazu wurde nach Diskussion der adjuvanten Chemotherapie mit der Patientin, eine Therapie mit Carboplatin und Taxol über 6 Zyklen eingeleitet, welche bis 02/2017 andauerte.

Familienanamnestisch war die Mutter 75-jährig an einem Pankreaskarzinom verstorben, sowie die Großmutter mütterlicherseits an einem beidseitigen Mammakarzinom erkrankt, der Großvater mütterlicherseits hatte Hautkrebs.

Die Abklärung der *BRCA*-Gene zeigte sich unauffällig, eine weitere Diagnostik bezüglich eines genetischen Tumorsyndroms mittels Ovariakarzinompanel will die Patientin zumindest vorerst nicht durchführen lassen.

## 16. Diskussion und Ausblick

### 16.1. Aktuelle Ansatzpunkte der Therapie und aktuelle Studien

Auch wenn bisher einige spezifische molekulare Alterationen festgestellt wurden, so bewirken zielgerichtete Therapien nicht immer den erwarteten Erfolg. Oft fehlt uns auch das genaue Verständnis der Mechanismen und vor allem der Interaktionen, sowie eventuelle Biomarker, die eine Vorhersage bezüglich der Effektivität einer neuen Therapie ermöglichen. (Krzystyniak, J. u.a., 2016)

### 16.1.1. PARB-Inhibitoren

Nachdem sowohl *PTEN*-Mutationen als auch PI3K-Inhibition Einfluss auf die homologe Rekombination zeigen, scheinen auch PARB-Inhibitoren mit ihrer synthetischen Letalität ein vielversprechender Therapieansatz für das klarzellige Ovarialkarzinom darzustellen.

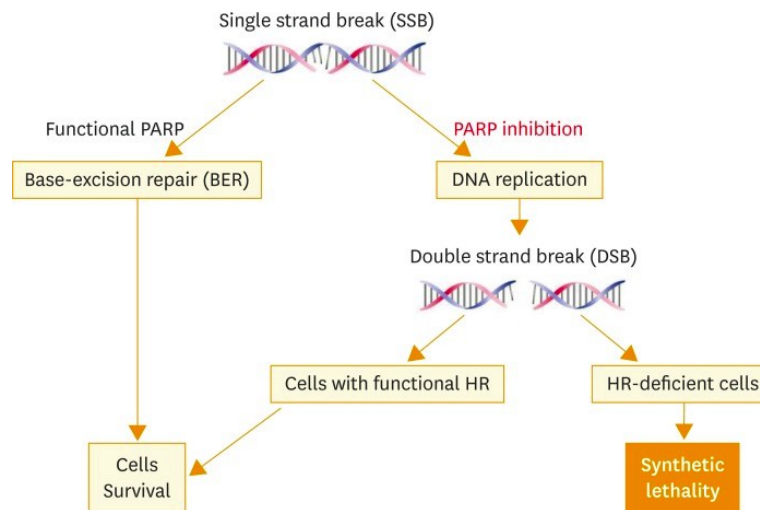


Abb. 6: Prinzipien der PARP-Inhibition und der synthetischen Letalität in der Krebstherapie (HR, homologous recombination), Quelle: (Mabuchi u. a., 2016).

Die Inhibition von PI3K ist auch mit einer Dysfunktion der homologen Rekombination verbunden, was zu vermehrten DNA-Schäden führt und somit die Sensibilität gegenüber PARB-Inhibitoren erhöht (siehe unten).

Gene, die in den Fanconi-Anämie-Pathway inkludiert sind (*NBN*, *RAD50*, *RAD51C*, *MRE11*, *PALB2*, *BARD1*, *BRIP1*), sind bei Vorliegen einer Mutation anfällig für Defizite in der homologen Rekombination und sind somit ebenso mögliche Kandidaten für eine PARB-Inhibition. (Walsh, T., u.a., 2011)

Auch von somatischer Seite hat man bei „BRCA-ness“, also molekularpathologischer Verwandtschaft ohne Vorliegen einer

*BRCA*-Keimbahnmutation, mit diesem therapeutischen Ansatz oft gute Ergebnisse.

### 16.1.2. PI3K/AKT/mTOR- Pathway

Sowohl die somatische Mutation als auch die Genamplifikation von *PIK3CA* erhöhen die Aktivität von PI3K und die Aktivierung des Pathways.

Welche Untergruppen am ehesten von der Blockade dieses Pathways profitieren, ist noch nicht letztlich geklärt, weshalb derzeit extensives genomisches Profiling im Bereich der klarzelligen Karzinome betrieben wird.

Klinisch relevante genomische Alterationen, für die auch ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt besteht, wurden untersucht und in  $\frac{3}{4}$  aller klarzelligen Ovarialkarzinome gefunden. Bei 125 untersuchten Fällen wurde größtenteils mehr als eine relevante Mutation gefunden, in dieser Analyse am häufigsten *PIK3CA* (52,8%) und *ARID1A* (51,2%), wobei insgesamt Mutationen, die den mTOR-Pathway betreffen in 69,6% der Fälle vorhanden waren. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine vorhandene *PIK3CA*-Mutation eine erhöhte Sensibilität gegenüber Inhibitoren dieses Pathways zeigt. (Elvin et al, 2017)

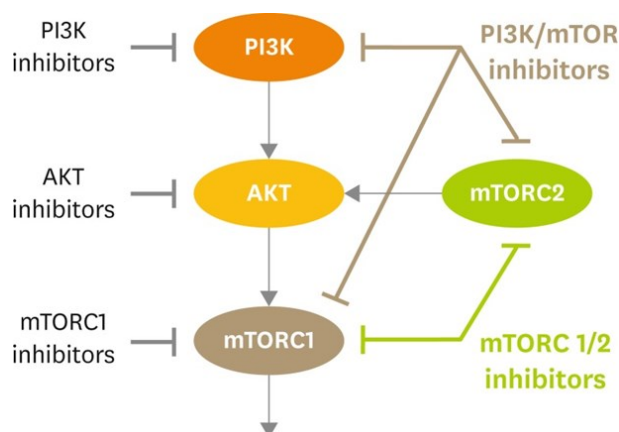


Abb.7: der PI3K/AKT/mTOR-Pathway und therapeutische Ansatzpunkte. Quelle:  
(Mabuchi u. a., 2016)

Auch Metformin scheint einen regulierenden Effekt auf diesen Pathway mittels mTOR-Inhibition zu haben, was auch die antikanzerogene Wirkung dieser Substanz erklären könnte. Ein interessanter Ansatzpunkt wäre auch die mögliche Chemoprävention mittels Metformin bei Patientinnen mit Endometriose, um das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines klarzelligen Karzinoms zu reduzieren. (Mabuchi u. a., 2016)

Der Verlust von PTEN führt ebenso zu einer erhöhten mTOR-Aktivität und beeinflusst auf diese Weise den oben genannten Pathway.

#### 16.1.2.1. m-TOR-Inhibitoren

Der Antikörper bindet direkt an m-TOR und blockiert die Progression des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase. Durch Blockade von m-TOR kommt es auch zu einer downregulation von VEGF, was für sich wiederum antiproliferativ wirkt. Ebenso wird HIF-1 über den mTOR-Pathway mitreguliert. (Granata u. a., 2016)

Nachdem über 80% der klarzelligen Karzinome eine Aktivierung des AKT/m-TOR-Pathways zeigen, sind m-TOR-Inhibitoren ein spannender therapeutischer Ansatz. Insbesondere, da es beim rezidierten, klarzelligen Karzinom bereits erste Berichte von Langzeitremissionen gibt. (Wei et al, 2013)

Everolimus (mTOR1-Inhibitor) wird derzeit in verschiedenen Studien als Monotherapie oder auch Kombinationstherapie beim Ovarialkarzinom untersucht.

Durch comprehensive genomic profiling von 125 klarzelligen Ovarialkarzinomen konnte in der oben erwähnten Studie gezeigt werden, dass fast 70% zumindest eine Mutation im mTOR-Pathway zeigten. Und es gibt Hinweise dafür, dass klarzellige Karzinome, besonders wenn sie nur in diesem Pathway Mutationen tragen, eventuell sogar auf eine Everolimus-Monotherapie gut ansprechen. (Chura & Markman, 2017)

GOG-268: Temsirolimus bei klarzelligen Karzinomen im Stadium III und IV. Phase II Studie, welche den dualen m-TOR-Inhibitor in

Kombination mit Carboplatin und Taxan, und weiter als Erhaltungstherapie beim klarzelligen Ovarialkarzinom als first-line Therapie untersucht hat. (Kimura u. a., 2015)(Cont, Ferrero, Peccatori, & D'Alonzo, 2015)

#### 16.1.3. MEK-inhibitors

Überexpression und Amplifikation dieser Rezeptor-Tyrosinkinase zeigten eine Assoziation mit einer schlechteren Prognose beim klarzelligen Karzinom, somit ist dies ein wichtiger Ansatzpunkt in der Therapie. Insbesondere bei vorliegender *KRAS*-Mutation, und somit v.a. bei den LGSOC scheint dies bei Typ-I-Karzinomen eine effektive therapeutische Option darzustellen. (Spreafico, u.a., 2017)

GOG 239: Selumetinib (MEK-1 / 2-Inhibitor) beim low-grade-serösen Ovarialkarzinom, 52 Patientinnen wurden behandelt und analysiert. Es zeigte sich gegenüber der Chemotherapie eine deutlich bessere Krankheitskontrolle (unabhängig vom *RAS* Status).

Es gibt viele Hinweise auf eine gute Wirksamkeit bei serösen Borderlinetumoren als auch bei low-grade-serösen Ovarialkarzinomen, weiters auch Langzeitremissionen. (Takekuma, 2016)

MILO : Dies war eine randomisierte Phase III Studie, welche den Effekt einer Chemotherapie der Wahl des behandelnden Arztes (Paclitaxel, liposomales Doxorubicin, Topotecan) mit dem MEK-Inhibitor Binimetinib beim wiederkehrenden LGSOC verglich. Diese Studie wurde jedoch mangels PFS-Vorteilen vorzeitig geschlossen, brachte jedoch den Bias mit sich, dass mit einer Chemotherapie der Wahl des Arztes verglichen wurde.

#### 16.1.4. VEGF-Antikörper

Der vascular epithelial growth-factor ist ein wichtiger Angriffspunkt in der Therapie vieler solider Tumore. Der Antikörper Bevacizumab als Addition zur Standardchemotherapie brachte eine Verbesserung des

OS in verschiedenen Studien, wobei keine Subgruppenanalysen bezüglich des klarzelligem Karzinoms vorhanden sind und dies hauptsächlich die high-grade serösen Karzinome betrifft. Diverse Studien, so wie ICON 7, zeigten eine hohe Wirksamkeit in epithelialen Ovarialkarzinomen mit hohem Rezidivrisiko, vor allem auch als Erhaltungstherapie nach kombinierter Immuno-/Chemotherapie. (Pepa u. a., 2015)

#### 16.1.5. Multikinaseinhibitoren

Der epidermal growth factor receptor, ist in klarzelligem Tumoren häufiger hoch exprimiert.

GOG 254 : Phase II Studie mit dem Multikinaseinhibitor Sunitinib, der jedoch beim klarzelligem Karzinom mit äußerst niedrigen Ansprechraten enttäuschte.

Sunitinib blockiert den VEGF-Rezeptor, den platelet derived growth-factor, sowie andere Rezeptoren. Bisher gibt es nur kleine Studien, die jedoch vor allem in Einzelfällen Hinweise auf eine gute Wirksamkeit bei klarzelligem Karzinomen zeigen. Wobei ein Biomarker zur Vorhersage der Effektivität noch aussteht. (Alifrangis u. a., 2016)

Nintendanib ist ein multipler Rezeptor Tyrosinkinase-Inhibitor, welcher sowohl VEGF, als auch FGF(fibroblast growth factor) und PDGF(platelet derived growth factor) blockiert, und ebenso in mehreren Studien untersucht wird.

#### 16.1.6. HER-2 Antikörper

Das stellt einen weiteren Ansatzpunkt in der Therapie bei HER-2 Überexpression dar, welche in etwa einem Viertel der Fälle von Ovarialkarzinomen, insbesondere aber bei klarzelligem Karzinomen vorhanden ist. Auch HER-2 kann die PI3K / AKT-Signalkaskade aktivieren. Eine Korrelation zwischen HER-2- Überexpression und

einer schlechten Prognose konnte bereits hergestellt werden, ähnlich dem Mammakarzinom vor Einführung einer anti-HER-2-gerichteten Therapie. (Kimura u. a., 2015)

#### 16.1.7. PD-(L)1-Inhibitoren

Insbesondere bei klarzelligen Karzinomen, sowie auch bei manchen anderen Tumoren, ist PD-1 häufig überexprimiert und wurde bereits früher mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

PD-1 ist ein Rezeptor der T-Zellen; sobald ein passender Ligand bindet, unterdrückt dieser die Immunreaktionen von T-Zellen.

Nivolumab: 2015 wurden die Ergebnisse einer Phase II-Studie publiziert, welche diesen Antikörper bei 20 fortgeschrittenen oder rezidierten platinresistenten Ovarialkarzinomen untersucht hat. Insbesondere beim klarzelligen Karzinom (n=2), wurde ein Fall mit CR mit anhaltender Remission beobachtet, was aufgrund der Fallzahl jedoch mit Vorsicht zu beurteilen ist. Unklar ist, warum der Response nicht mit der PD-L1-Expression der Tumorzellen korreliert, wobei diese überwiegend nur am Ursprungstumormaterial von der Erstdiagnose untersucht wurde und inzwischen ein molekularpathologischer change hätte stattfinden können. (Hamanishi u. a., 2015)

Auch in andere Untersuchungen korreliert die PD-(L)1-Expression in Tumoren nicht mit dem Ansprechen auf diese Therapie, was dazu führte, dass die TILs (tumour infiltrating lymphocytes) vermehrt Beachtung als potentieller Biomarker erhielten.

Derzeit gibt es viele Studien mit entweder PD-1, oder PD-L1 Antikörpern, die alle eine ähnliche overall response rate von 10-15% zeigen. Sofern vorhanden, gibt es aus Subgruppenanalysen Hinweise darauf, dass dieser Therapieansatz insbesondere bei den klarzelligen Karzinomen eine gute Effektivität zeigt. Bisher fehlt es jedoch an Biomarkern, die ein gutes Ansprechen auf eine PD-L1-gerichtete Therapie vorhersagen. (Gaillard u. a., 2016)

Atezolizumab:

Derzeit wird eine randomisierte, internationale, doppelt-blinde Phase III Multicenterstudie initiiert, die diesen PD-L1 Antikörper beim epithelialen Ovarialkarzinom untersucht. Bei fortgeschrittenen, FIGO III oder IV Tuben-, Peritoneal-, oder Ovarialkarzinomen werden entweder neoadjuvant oder adjuvant 2 Therapiearme verglichen: Atezolizumab vs. Placebo mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab. Dabei wird ebenso untersucht, inwiefern die Response mit einer PD-L1 Expression in Tumoren korreliert. Daraus können gegebenenfalls, auch durch eine Subgruppenanalyse der klarzelligen Karzinome, weitere Erkenntnisse gewonnen werden.

#### 16.1.8. Antihormonelle Therapie

Nur eine kleine Subgruppe an Ovarialkarzinomen spricht auf eine antihormonelle Therapie an, wobei es Hinweise darauf gibt, dass dies mit dem Expressionsgrad des Hormonrezeptors korreliert. Es gibt auch Hinweise dafür, dass Hormonrezeptor-positive Karzinome ein besseres Outcome haben. Antihormonelle Therapien zeigen im Rezidiv ähnliche Ergebnisse wie palliative Chemotherapien, jedoch mit deutlich geringerer Toxizität.

Durch Östrogene wird auch der PI3K/AKT/mTOR Pathway stimuliert und könnte somit auch als Kombinationstherapie ein interessanter therapeutischer Ansatzpunkt sein. (Cont u. a., 2015)

#### 16.1.9. Annexin A4

Die Resistenz gegenüber platinbasierten Chemotherapie-schemata könnte mit einer Überexpression von Annexin A4 zusammenhängen, was einen vermehrten Export der Substanz aus der Tumorzelle bewirkt und somit einen weiteren Ansatzpunkt zur Überwindung einer Platinresistenz darstellt. Bisher ist jedoch keine Substanz bekannt, die in diesen Pathway eingreifen könnte. (Kimura u. a., 2015)

#### 16.1.10. Radiotherapie

Eine retrospektive Analyse von klarzelligen Ovarialkarzinomen, welche zusätzlich zur Carboplatin / Taxan- Therapie in einem Prozentsatz von knapp 11% eine Bestrahlung des Beckens hatten, gibt Hinweise darauf, dass Patientinnen mit dieser Erkrankung durch Elimination von mikroskopischen Tumorresten von einer Bestrahlung profitieren könnten. (Rademaker & Small, 2014)

Auch bei den klarzelligen Corpuskarzinomen, welche oft ähnliche molekulare Muster tragen, gibt es Hinweise für den Effekt einer Radiotherapie. (Ly & Soisson, 2015)

Dem gegenüber konnte eine retrospektive, größere Analyse aus dem Jahr 2016 keine Vorteile einer Radiotherapie bei klarzelligen Ovarialkarzinomen des Stadiums FIGO Ic/II zeigen. (Liat Hogen et al, Gynecol Oncol Nov 2016). Ob diese eventuell in höheren Stadien Vorteile bringt, bleibt abzuwarten, wobei jedoch immer die beträchtlichen Nebenwirkungen einer abdominalen Bestrahlung in Betracht zu ziehen sind.

#### 16.1.11. Trabectedin

Hierbei handelt es sich um ein zytotoxisches Derivat, welches aus der Seescheide (*Ecteinascidia turbinata*) gewonnen wird. Es bindet kovalent an die DNA und unterbricht die Transkription, was schließlich zu einem Stop im Zellzyklus und zur Apoptose führt.

Aktuell wird die klinische Aktivität von Trabectedin in Kombination mit Everolimus (mTOR1-Inh.) in einer japanischen Phase II Studie beim klarzelligen Ovarialkarzinom untersucht. (Mabuchi u. a., 2016)

#### 16.1.12. Lurbinectedin

Dies ist ein synthetisches Derivat von Trabectedin, welches weniger Toxizitäten zeigt. Aktuell wird in einer Phase III Studie die Wirksamkeit gegenüber pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Topotecan beim epithelialen Ovarialkarzinom untersucht. (Mabuchi u. a., 2016)

In präklinischen Studien an Zelllinien klarzelliger Karzinome zeigte diese Substanz in Kombination mit Irinotecan vielversprechende Ergebnisse. (Takahashi u. a., 2016)

## 16.2. Neue Studienkonzepte

Entsprechend den immer spezifischeren molekularen Subgruppen werden große Phase III Studien immer seltener durchführbar sein. Somit haben sich neue Konzepte etabliert, die besser auf die neuen Bedingungen in der Onkologie eingehen können. (Ochsenreiter, u.a. 2016) Insbesondere auch für die Datengewinnung von seltenen Tumoren stellen manche dieser Studiendesigns eine interessante Perspektive dar.

### 16.2.1. Enrichment Design

Nicht alle Patientinnen einer Tumorentität, sondern nur eine definierte molekulare Subgruppe wird in die Studie eingeschlossen.

### 16.2.2. Basket Trial

PatientInnen mit unterschiedlichen Tumoren, die jedoch gleiche molekulare Muster zeigen, werden mit einer, meist zielgerichteten Therapie, behandelt.

### 16.2.3. Umbrella Trial

Eine Tumorentität wird auf verschiedene molekulare Veränderungen untersucht und entsprechend der molekularen Muster in verschiedene Behandlungsarme eingeteilt.

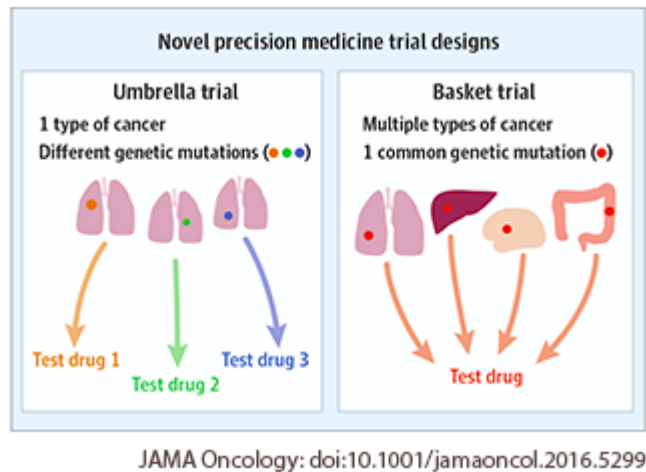


Abb. 8: Neue Studienkonzepte: Umbrella- und Basket- trial

### 16.3. Keimbahnmutationen

Die sich immer mehr durchsetzende Technik des Next Generation Sequencing (NGS) hat unsere Möglichkeiten der Diagnostik deutlich erweitert.

In einer Untersuchung von 2015 wurden 47 Frauen mit Ovarialkarzinomen bis zum 40. Lebensjahr auf zugrundeliegende Keimbahnmutationen untersucht. Pathogene Mutationen, die mit Ovarialkarzinomen assoziiert sind, wurden in 28% der Fälle gefunden, die häufigsten davon (77%) in *BRCA1*. Weiters wurden Mutationen in *BRCA2*, *MSH2* und *RAD51D* gefunden. Von zusätzlich untersuchten Kandidatengenen der DNA-Reparatur wurden pathogene Mutationen in *CHEK2* und *NBN* gefunden.

55% der Patientinnen zeigten nicht-high-grade seröse Ovarialkarzinome.

Endometrioide Ovarialkarzinome hatten die höchste Mutationsrate (4/9) und die unterschiedlichste Beteiligung von mutierten Genen (*BRCA1*, *MSH2*, *RAD51D*), sowie Mutationen in den nicht-Ovarialkarzinom-assoziierten Genen. Wie immer bei seltenen Entitäten bringt dies den Bias der geringen Fallzahl mit sich.

In Subgruppenanalysen anderer Studien mit Beleuchtung der jungen Ovarialkarzinompatientin hat sich auch in etwa 1/3 der Fälle eine zugrundeliegende *BRCA1*-Mutation gezeigt. Eine Vorgeschichte von

Brustkrebs erhöht zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden *BRCA1*-Mutation.

Es gibt Hinweise dafür, dass insbesondere bei einem Erkrankungsalter  $\leq 30$  die dem Lynch-Syndrom zugrundeliegenden Gene häufiger betroffen sind. (T. Walsh, 2016)

In einer retrospektiven Analyse von 1915 unselektionierten Patientinnen aus Phase III Ovarialkarzinomstudien (GOG 218 und GOG 262), von denen DNA zur Keimbahnanalyse verfügbar war, wurden mittels „Multiplex sequencing assay BROCA“ untersucht. In 18% der Fälle wurden pathogene Keimbahnmutationen festgestellt, die meisten, wie zu erwarten, in *BRCA1* und *BRCA2*. Häufiger wurden aber auch Mutationen in *BRIP1* (26 Patientinnen) sowie *PALB2* (12 Patientinnen) gefunden, was den Einschätzungen vieler Datenbanken widerspricht und weiterer Untersuchungen bedarf.

*BARD1* formt mit *BRCA1* einen Heterodimer, und könnte so bei Mutation zu einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko beitragen. Insgesamt trugen etwa 20% der Mutationsträgerinnen keine *BRCA*-Mutation. Durch diese Untersuchung hat sich die Anzahl der verdächtigen Ovarialkarzinom-assoziierten Gene auf 11 erhöht (*BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *RAD 51C*, *RAD 51D*, *PALB2*, *BARD1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). MMR-Proteindefekte wurden in dieser Gruppe nur sehr selten festgestellt. (T. Walsh u. a., 2016)

Das Ovarialkarzinom-Panel zur Initialdiagnostik am Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz beinhaltet seit Juni 2017 folgende Gene: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2* (inkl. *EPCAM*-Deletion), *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, sowie eine MLPA-Analyse (ermöglicht die Feststellung von Dosisunterschieden in Genen oder einzelnen Exons) der *BRCA*-Gene.

Wenn jedoch aufgrund der familiären Tumorverteilung ein anderes familiäres Tumorsyndrom zugrunde liegen könnte, so wird gegebenenfalls auch dieses Panel noch um weitere Gene erweitert. (z.B.: *TP53*, *PALB2*, *CHEK2*).

## 16.4. Genetische Beratung

Die Literatur der letzten Jahre gibt uns genügend Hinweise darauf, dass wir bei Ovarialkarzinomen von jungen Frauen nicht nur an eine *BRCA*-Mutation denken sollten, sondern eventuell auch je nach Histopathologie oder auch Familiengeschichte, die genetische Diagnostik ausweiten sollten. Im Falle von vor allem klarzelligen, aber auch endometrioiden Karzinomen, ist dabei vor allem an die zugrundeliegenden Mutationen des Lynch-Syndroms zu denken. (Jensen u. a., 2008) Obwohl dies schon länger bekannt ist, ist dies noch nicht wesentlich in die gynäkologisch-onkologische Praxis vorgedrungen. Aber auch andere zugrundeliegende Mutationen können ein Ovarialkarzinom verursachen.

Bei vorliegenden pathogenen Mutationen kann allenfalls über eine risikoreduzierende Operation nachgedacht werden, und somit ein nach wie vor meist in einer Palliativsituation mündendes Karzinom, verhindert werden.

Im Zeitalter der Panel-Diagnostik im Rahmen des Next Generation Sequencing werden sicherlich die nächsten Jahre viele neue Daten hervorbringen, die unser Verständnis, als auch die Diagnostik, sowie daraus resultierend die Therapien oder auch mögliche Chemoprävention zunehmend präzisieren werden. Denn derzeit ist es für uns teilweise noch schwer, die ermittelten Daten einzuordnen. (Hall u. a., 2016)

Bei unklaren Varianten von Allelen können zusätzliche Segregationsanalysen weitere Informationen mit sich bringen und unser Verständnis teilweise erweitern, fallweise aber auch verunsichern. Jedenfalls steht uns eine spannende molekular-onkologische Zeit bevor.

## 17. Literaturverzeichnis

Alifrangis, C., Thornton, A., Fotopoulou, C., Krell, J., Gabra, H., Alifrangis, C., u. a. (2016). Response to sunitinib (Sutent) in chemotherapy refractory clear cell ovarian cancer. *Gynecologic Oncology Reports*, 2016, 42-44. <http://doi.org/10.1016/j.gore.2016.11.001>

Ayhan, A., Mao, T.-L., Seckin, T., Wu, C.-H., Ogawa, H., Futagami, M., u. a. (2012). Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2012, Vol. 22(8), 1310–1315. <http://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31826b5dcc>

Borghese, B., & Zondervan, K. T. (2016). Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clinical Genetics*, 91(2), 254. <http://doi.org/10.1111/cge.12897>

Cai, K. Q., Albarracin, C., Rosen, D., Zhong, R., Zheng, W., Luthra, R., u. a. (2004). Microsatellite instability and alteration of the expression of hMLH1 and hMSH2 in ovarian clear cell carcinoma. *Human Pathology*, 35(5), 552–559. <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2003.12.009>

Chui, M. H., Ryan, P., Radigan, J., Ferguson, S. E., Pollett, A., Aronson, M., u. a. (2014). The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. *The American Journal of Surgical Pathology*, 38(9), 1173–1181. <http://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000298>

Chura, J., & Markman, M. (2017). Comprehensive genomic profiling (CGP) of ovarian clear cell carcinomas (OCCC) identifies clinically relevant genomic alterations (CRGA) and targeted therapy options. *Gynecologic Oncology Reports*, 20, 62. <http://doi.org/10.1016/j.gore.2017.02.007>

Cont, N. T., Ferrero, A., Peccatori, F. A., & D'Alonzo, M. (2015). Medical treatment of early stage and rare histological variants of epithelial ovarian cancer. *Ecancermedicalscience*. <http://doi.org/10.3332/ecancer.2015.584>

del Carmen, M.G., Evidence for the relationship between endometriosis and epithelial ovarian cancer. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2015, Vol. 70(9), 587. <http://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000218>

Elvin, J., Chura, J., Gay, L., Markman, M.; Comprehensive genomic profiling (CGP) of ovarian clear cell carcinomas (OCCC) identifies clinically relevant genomic alterations (CRGA) and targeted therapy options. *Gynecologic Oncology Reports* (2017),62-66.

Er, T.-K., Su, Y.-F., Wu, C.-C., Chen, C.-C., Wang, J., Hsieh, T.-H., u. a. (2016). Targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of

endometriosis-associated ovarian cancer. *Journal of Molecular Medicine*, 94(7), 835–847. <http://doi.org/10.1007/s00109-016-1395-2>

Fischerova et al; Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *The Oncologist*, 2012, Vol. 17(12), 1515. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0139>

Fleury, H., Communal, L., Carmona, E., & Portelance, L. (2015). Novel high-grade serous epithelial ovarian cancer cell lines that reflect the molecular diversity of both the sporadic and hereditary disease. *Genes & Cancer*, 378. <http://doi.org/10.18632/genesandcancer.76>

Fujiwara, K., McAlpine, J. N., Lheureux, S., Matsumura, N., & Oza, A. M. (2016). Paradigm Shift in the Management Strategy for Epithelial Ovarian Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 35, e247–57. [http://doi.org/10.14694/EDBK\\_158675](http://doi.org/10.14694/EDBK_158675)

Gadducci, A., Lanfredini, N., & Tana, R. (2014). Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecological Endocrinology*, 30(9), 612. <http://doi.org/10.3109/09513590.2014.926325>

Gaillard, S. L., Secord, A. A., & Monk, B. (2016). The role of immune checkpoint inhibition in the treatment of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 3, 11. <http://doi.org/10.1186/s40661-016-0033-6>

Granata, S., Gassa, A. D., Carraro, A., Brunelli, M., Stallone, G., Lupo, A., & Zaza, G. (2016). Sirolimus and everolimus pathway: Reviewing candidate genes influencing their intracellular effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 735. <http://doi.org/10.3390/ijms17050735>

Grandi, G., Toss, A., Cortesi, L., & Botticelli, L. (2015). The association between endometriomas and ovarian cancer: preventive effect of inhibiting ovulation and menstruation during reproductive life. *BioMed Research International*, 2015, 1. <http://doi.org/10.1155/2015/751571>

Habboush, J., Hollant, L., Smart, B., Single, M., Gaines, K., Patel, A., & Miller, R. (2016). Characteristics and patterns of rare malignancies published in Rare Tumors. *Rare Tumors*, 8(2). <http://doi.org/10.4081/rt.2016.6148>

Hall, M. J., Obeid, El, SC, S., Mantia-Smaldone, G., Forman, A. D., & Daly, M. B. (2016). Genetic testing for hereditary cancer predisposition: BRCA1/2, Lynch syndrome, and beyond. *Gynecologic Oncology*.

Hamanishi, J., Mandai, M., Ikeda, T., Minami, M., Kawaguchi, A., Murayama, T., u. a. (2015). Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(34), 4015. <http://doi.org/10.1200/jco.2015.62.3397>

Harada, T., u. a., Loss of ARID1A-expression is associated with poor prognosis in patients with stage I / II clear cell carcinoma of the ovary. *International Journal of Clinical Oncology*, 2015, Vol 20 (5), p.967.

Harrison, M., & Friedlander, M. (2015). Over half of all gynaecologic cancers are rare: Barriers and challenges to improving outcomes. *Manual of Gynaecologic Oncology*, 135. [http://doi.org/10.5005/jp/books/10469\\_15](http://doi.org/10.5005/jp/books/10469_15)

Helder-Woolderink, J. M., Blok, E. A., Vasen, H. F. A., Hollema, H., Mourits, M. J., & De Bock, G. H. (2016). Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *European Journal of Cancer*, 55, 65–73. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.005>

Jang, J. Y. A., Yanaihara, N., Pujade-Lauraine, E., Mikami, Y., Oda, K., Bookman, M., u. a. (2017). Update on rare epithelial ovarian cancers: based on the Rare Ovarian Tumors Young Investigator Conference. *Journal of Gynecologic Oncology*, 28(4). <http://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e54>

Jensen, K. C., Mariappan, M. R., Putcha, G. V., Husain, A., Chun, N., Ford, J. M., u. a. (2008). Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *The American Journal of Surgical Pathology*, 32(7), 1029–1037. <http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816380c4>

Jeschke, U., Mayr, D., Friese, K., Harder, J., Malter, W., Fridrich, C., u. a. (2014). Estrogen receptor promoter methylation predicts survival in low-grade ovarian carcinoma patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(10), 1681. <http://doi.org/10.1007/s00432-014-1729-9>

Jiang, J. u. a., Discrepant clinicopathologic characteristics and HE4 performance in type I and type II epithelial ovarian cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* (2015).

Kimura, T., Kobayashi, E., Egawa-Takata, T., Okazawa, A., Kakuda, M., Matsuzaki, S., u. a. (2015). Potential targets for ovarian clear cell carcinoma: a review of updates and future perspectives. *Cancer Cell International*, 15(1). <http://doi.org/10.1186/s12935-015-0267-0>

Kimura, T., Tsutsui, T., Kobayashi, E., Kimura, T., Ueda, Y., Fujita, M., u. a. (2013). Salvage chemotherapy for recurrent or persistent clear cell carcinoma of the ovary: a single-institution experience for a series of 20

patients. *International Journal of Clinical Oncology*, 18(1), 148. <http://doi.org/10.1007/s10147-011-0357-5>

Kobayashi, H., Shigetomi, H., & Yoshimoto, C. (2015). Checkpoint kinase 1 inhibitors as targeted molecular agents for clear cell carcinoma of the ovary (Review). *Oncology Letters*, 10(2). <http://doi.org/10.3892/ol.2015.3268>

Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., & Wattiez, A. (2012). Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *F1000 - Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*. <http://doi.org/10.3410/f.717956758.793461333>

Kraus, C., Hoyer, J., Vasileiou, G., Wunderle, M., Krumbiegel, M., Uebe, S., u. a. (2016). Gene panel sequencing in familial breast/ovarian cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than BRCA1/2. *International Journal of Cancer*, 140(1), 95. <http://doi.org/10.1002/ijc.30428>

Krawczyk, N., Banys-Paluchowski, M., Schmidt, D., Ulrich, U., & Fehm, T. (2016). Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 76(2), 176–181. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1558239>

Krzystyniak, J. et al; Epithelial ovarian cancer: the molecular genetics of epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 2016, 27(suppl 1), i4. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdw083>

Kurman, R. J., & Shih, I.-M. (2016). The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *The American Journal of Pathology*, 186(4), 733–747. <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.11.011>

Lee, A. W., Templeman, C., Stram, D. A., Beesley, J., & Tyrer, J. . Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer. *The Lancet Oncology*, 2016, 13(4), 326. [http://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70029-3](http://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70029-3)

Leung, Y., Walsh, M. D., Walters, R. J., Young, J. P., & Buchanan, D. D. (2012). KRAS mutations in ovarian low-grade endometrioid adenocarcinoma: association with concurrent endometriosis. *Human Pathology*, 43(8). <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.10.009>

Li, M., Li, H., Liu, F., Bi, R., Tu, X., Chen, L., u. a. (2017). Characterization of ovarian clear cell carcinoma using target drug-based molecular biomarkers: implications for personalized cancer therapy. *Journal of Ovarian Research*, 10(1), 9. <http://doi.org/10.1186/s13048-017-0304-9>

Ly, D., & Soisson, P. A. (2015). Adjuvant radiation therapy is associated with improved pelvic control and overall survival in FIGO IB endometrial

carcinoma with high grade histology. *Gynecologic Oncology*, 138(3), 526. <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.06.022>

Lynch, H. T., Lynch, Casey, M. J., Snyder, C., Snyder, Bewtra, C., u. a. (2009). Hereditary ovarian carcinoma: Heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Molecular Oncology*, 2009.

Mabuchi, S., Sugiyama, T., & Kimura, T. (2016). Clear cell carcinoma of the ovary: molecular insights and future therapeutic perspectives. *Journal of Gynecologic Oncology*, 27(3), e31. <http://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e31>

Maniar, K. P., Wang, Y., Visvanathan, K., Shih, I.-M., & Kurman, R. J. (2014). Evaluation of microinvasion and lymph node involvement in ovarian serous borderline/atypical proliferative serous tumors: a morphologic and immunohistochemical analysis of 37 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 38(6), 743–755. <http://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000155>

Maru, Y., Tanaka, N., Ohira, M., Itami, M., Hippo, Y., & Nagase, H. (2017). Identification of novel mutations in Japanese ovarian clear cell carcinoma patients using optimized targeted NGS for clinical diagnosis. *Gynecologic Oncology*, 144(2). <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.11.045>

Miyamoto, M., Takano, M., Iwaya, K., Shinomiya, N., Kato, M., Aoyama, T., u. a. (2014). X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis as a key factor for chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary. *British Journal of Cancer*, 110(12), 2881–2886. <http://doi.org/10.1038/bjc.2014.255>

Morales-Oyarvide, V., Campbell, S., & Oliva, E. (2016). Mismatch Repair Protein Expression in Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(5), 656. <http://doi.org/10.1097/pas.0000000000000602>

Nakamura, K., Banno, K., Yanokura, M., Iida, M., Adachi, M., Masuda, K., u. a. (2014). Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 2(6), 909–916. <http://doi.org/10.3892/mco.2014.397>

Nakonechny, Q.B., et al; Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. *Surgical Pathology Clinics*, 20, Vol. 16 9(2), 189. <http://doi.org/10.1016/j.path.2016.01.003>

Ochsenreiter, S., Lordick, F.; Neue Konzepte für klinische Studien in der Onkologie. *Forum*, 2016, Vol. 31(3), 221. <http://doi.org/10.1007/s12312-016-0039-3>

Pepa, Della, C., Tonini, G., Pisano, C., Di Napoli, M., Cecere, S. C., Tambaro, R., u. a. (2015). Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chinese Journal of Cancer*, 34(1), 17. <http://doi.org/10.5732/cjc.014.10274>

Rademaker, A., & Small, W. (2014). Patterns of Recurrence and Role of Pelvic Radiotherapy in Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9), 1597. <http://doi.org/10.1097/igc.0000000000000270>

Ryan, N., Evans, D. G., Green, K., & Crosbie, E. J. .Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2017, 491-495.

Savage, R. S., Cree, I. A., & Lloyd, K. L. (2015). Prediction of resistance to chemotherapy in ovarian cancer: a systematic review. *BMC Cancer*, 15(1). <http://doi.org/10.1186/s12885-015-1101-8>

Singh, N., & Gilks, C. B. (2016). The changing landscape of gynaecological cancer diagnosis: implications for histopathological practice in the 21st century. *Histopathology*, 70(1), 56. <http://doi.org/10.1111/his.13080>

Spreafico, A., u.a., ; Genotype-matched treatment for patients with advanced type I epithelial ovarian cancer (EOC). *Gynecologic Oncology*, 2017, 144(2), 250. <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.002>

Takahashi, R., Mabuchi, S., Kawano, M., Sasano, T., Matsumoto, Y., Kuroda, H., u. a. (2016). Preclinical Investigations of PM01183 (Lurbinectedin) as a Single Agent or in Combination with Other Anticancer Agents for Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *PLOS ONE*, 11(3), e0151050. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0151050>

Takano, M., Tsuda, H., & Sugiyama, T. (2012). Clear cell carcinoma of the ovary: is there a role of histology-specific treatment? *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, 31, 53. <http://doi.org/10.1186/1756-9966-31-53>

Takekuma, M. (2016). A long-term surviving patient with recurrent low-grade serous ovarian carcinoma treated with the MEK1/2 inhibitor, selumetinib. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 3(1). <http://doi.org/10.1186/s40661-016-0026-5>

VanDrunen, M., & Ahn, H. J. (2014). Lynch Syndrome in patients with clear cell and endometrioid cancers of the ovary. *Gynecologic Oncology*, 135(1), 81. <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.100>

Walsh, T.; Genetic characterization of early onset ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 2016, 140(2), 221. <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.017>

Walsh, T., Gulsuner, S., Casadei, S., Yi, Q., & King, M. C. (2016). Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*, 2(4), 482. <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495>

Walsh, T. et al; Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, vol.108(44), 18032. <http://doi.org/10.1073/pnas.1115052108>

Wei, W. et al; . Ovarian cancer: genomic analysis. *Annals of Oncology*, 2013, Vol. 24(suppl 10), x7. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdt462>

Wilbur, M., Shih, I.-M., Segars, J., & Fader, A. (2017). Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*, 35(01), 110. <http://doi.org/10.1055/s-0036-1597120>

Winterhoff, B., Hamidi, H., Wang, C., Kalli, K. R., Fridley, B. L., Dering, J., u. a. (2016). Molecular classification of high grade endometrioid and clear cell ovarian cancer using TCGA gene expression signatures. *Gynecologic Oncology*, 141(1). <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.02.023>

Worley, M. J., Liu, S., Hua, Y., Kwok, J. S.-L., Samuel, A., Hou, L., u. a. (2015). Molecular changes in endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma. *European Journal of Cancer*, 51(13), 1831–1842. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.011>

Yamaguchi, K., Huang, Z., Matsumura, N., Mandai, M., Okamoto, T., Baba, T., u. a. (2014). Epigenetic determinants of ovarian clear cell carcinoma biology. *International Journal of Cancer*, 135(3), 585–597. <http://doi.org/10.1002/ijc.28701>

Yamashita, Y. (2015). Ovarian cancer: new developments in clear cell carcinoma and hopes for targeted therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 45(5), 405–407. <http://doi.org/10.1093/jjco/hyu221>

Ye, S., Yang, J., You, Y., Cao, D., Huang, H., Wu, M., u. a. (2015). Comparison of clinical characteristic and prognosis between ovarian clear cell carcinoma and serous carcinoma: A 10-year cohort study of Chinese patients. *PLOS ONE*, 10(7), e0133498. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0133498>

Zannoni, G. F., Improta, G., Pettinato, A., Brunelli, C., Troncone, G., Scambia, G., & Frassetto, F. (2016). Molecular status of PI3KCA, KRAS

and BRAF in ovarian clear cell carcinoma: an analysis of 63 patients.  
*Journal of Clinical Pathology*, 69(12), 1088–1092.  
<http://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203776>