

Aus dem Pathologischen Institut
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Frederick Klauschen



**Untersuchung verschiedener Tumorsuppressorgene bei
endometrioiden und klarzelligen
Ovarial- sowie Endometriumkarzinomen und Endometrioseherden
- Korrelation zum pathomorphologischen Befund und klinischen
Verlauf**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marlene Heckl
aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. Doris Mayr

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. Miriam Lenhard
Univ. Prof. Dr. Sven Mahner

Mitbetreuung durch den promovierten
Mitarbeiter : Elisa Schmoeckel

Dekan : Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung : 11.02.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ovarialkarzinome	1
1.1.1	Ätiologie und Epidemiologie	1
1.1.2	Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung	2
1.1.3	Therapie und Prognose	6
1.2	Endometriumkarzinome	7
1.2.1	Ätiologie und Epidemiologie	7
1.2.2	Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung	8
1.2.3	Therapie und Prognose	11
1.3	Endometriose	12
1.3.1	Ätiologie und Epidemiologie	12
1.3.2	Histologie und Stadieneinteilung	14
1.3.3	Therapie und Prognose	16
1.4	Tumorsuppressorgene	17
1.4.1	ARID1A	17
1.4.2	p53	18
1.4.3	p16	20
1.4.4	p21	20
1.4.5	β -Catenin	21
2	Fragestellung	24
3	Materialien und Methoden	25
3.1	Patientenkollektiv	25
3.2	Tissue micro array Konstruktion	27
3.3	Immunhistochemie und Interpretation	27
3.3.1	ARID1A Immunhistochemie	27
3.3.2	p53 Immunhistochemie	27
3.3.3	p16 Immunhistochemie	27
3.3.4	p21 Immunhistochemie	28
3.3.5	β -Catenin Immunhistochemie	28
3.3.6	Auswertung	28
3.3.7	ARID1A Auswertung	28
3.3.8	p53 Auswertung	28
3.3.9	p16 Auswertung	29
3.3.10	p21 Auswertung	29
3.3.11	β -Catenin Auswertung	29
3.4	Statistische Analyse	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Ergebnisse der Immunhistochemie	30
4.1.1	Auswertbarkeit der immunhistochemischen Untersuchungen	30
4.1.2	Ergebnisse der ARID1A-Expression	30
4.1.3	Ergebnisse der p53-Expression	31
4.1.4	Ergebnisse der p16-Expression	32
4.1.5	Ergebnisse der p21-Expression	34
4.1.6	Ergebnisse der β -Catenin-Expression	35
4.2	Korrelationen zum histologischen Subtyp	37
4.2.1	ARID1A	37
4.2.2	p53	37
4.2.3	p16	38
4.2.4	p21	38
4.2.5	β -Catenin	38

4.3	Korrelationen zum Grading	39
4.3.1	ARID1A.....	39
4.3.2	p53	39
4.3.3	p16	39
4.3.4	p21	39
4.3.5	β -Catenin	39
4.4	Korrelationen zum Alter der Patientinnen	40
4.4.1	ARID1A.....	40
4.4.2	p53	40
4.4.3	p16	40
4.4.4	p21	40
4.4.5	β -Catenin	40
4.5	Korrelationen zum FIGO-Stadium	40
4.5.1	ARID1A.....	40
4.5.2	p53	41
4.5.3	p16	41
4.5.4	p21	41
4.5.5	β -Catenin	41
4.6	Korrelationen zwischen den verschiedenen Tumorsuppressorgenen	41
4.7	Statistische Analyse zwischen ARID1A und β -Catenin bzw. β -Catenin und p16.....	42
4.7.1	ARID1A/ β -Catenin Status	42
4.7.2	p16/ β -Catenin Status	44
4.8	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse	46
4.8.1	Klarzellige und endometrioiden Karzinome	46
4.8.2	ARID1A.....	46
4.8.3	p53	50
4.8.4	p16	53
4.8.5	p21	53
4.8.6	β -Catenin	54
4.9	Multivariate Cox-Regression	57
4.9.1	ARID1A.....	57
4.9.2	p53	57
4.9.3	β -Catenin	57
4.9.4	ARID1A/ β -Catenin	58
4.10	Endometriose.....	59
4.10.1	ARID1A.....	59
4.10.2	p53	59
4.10.3	p16	59
4.10.4	p21	59
4.10.5	β -Catenin	59
4.10.6	Endometrioseassoziation der endometrioiden Endometriumkarzinome	61
5	Diskussion	63
5.1	Mutationen der Tumorsuppressoren in klarzelligen und endometrioiden Karzinomen	63
5.2	Mutationen der Tumorsuppressoren in Ovarial- und Endometriumkarzinomen.....	65
5.3	Korrelation der Mutationen zu klinischen Befunden	68
5.4	Mutationen der Tumorsuppressoren in Endometriose und assoziierten Karzinomen	71
5.5	Bedeutung von ARID1A in der Transformation von Endometrioseherden zu Karzinomen.....	74
5.6	Diskussion der Materialien und Methoden	76
6	Zusammenfassung	78
7	Datensammlung	82
8	Abbildungsverzeichnis	87

9	Tabellenverzeichnis.....	89
10	Literaturverzeichnis	90
11	Publikationen	104
12	Danksagung.....	105
14	Eidesstattliche Versicherung.....	106

Einleitung

1 Einleitung

Adenokarzinome von Eierstock (Ovar) und Gebärmutter (Endometrium) sind gynäkologische Tumoren, die sich vom Müllerschen Epithel ableiten (Breckwolddt, 2011). Man kann sie grob in vier histomorphologische Tumortypen - endometrioid, muzinös, serös und klarzellig - unterteilen, die in beiden Organen auftreten, denen jedoch unterschiedliche molekulare Mechanismen zugrunde liegen (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Die nach der aktuellen WHO neue Entität der seromuzinösen Tumoren gibt es hingegen nur in den Ovarialkarzinomen (Meinhold-Heerlein et al., 2016). In dieser Arbeit werden endometrioid und klarzellige Ovarial- und Endometriumkarzinome sowie deren gemeinsame Vorläuferläsion Endometriose betrachtet.

1.1 Ovarialkarzinome

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom zählt zusammen mit anderen malignen Erkrankungen der Adnexe zu den fünfthäufigsten Krebstodesursachen der Frau in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2014). Laut statistischem Bundesamt (2014) erkrankt ungefähr eine von 72 Frauen im Laufe ihres Lebens an Karzinomen des Eierstocks und ist dabei im Mittel 69 Jahre alt. Das Risiko für Frauen an Ovarialkarzinomen zu erkranken steigt bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an, in etwa 10% der Fälle tritt es aber bei Frauen unter 40 Jahren auf (siehe Abbildung 1). In Deutschland gibt es etwa 7400 Neuerkrankungen und 5700 Sterbefälle pro Jahr (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015). Zwar konnte sich die Inzidenz aufgrund der gestiegenen Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva in den letzten zehn bis zwanzig Jahren leicht verbessern, die Mortalitätsrate ist aber annähernd gleich geblieben. Für Europa besteht ein Nord-Süd-Gefälle – die Erkrankungsrate an malignen Ovarialtumoren ist in Großbritannien, Irland und den skandinavischen Länder höher als in südeuropäischen Ländern wie Italien, Griechenland oder Spanien (Koensgen-Mustea, 2015).

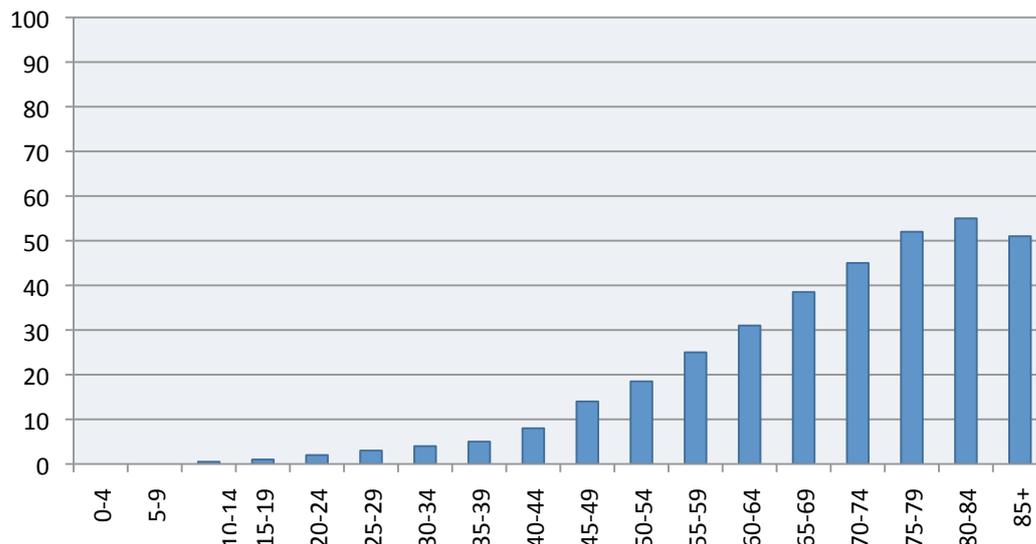


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate des Ovarialkarzinoms je 100.000 in Deutschland von 2011-2012, adaptiert nach Robert Koch-Institut und GEKID (2015)

Bei Frauen mit familiärem Risiko tritt das Ovarialkarzinom im Schnitt 10 Jahre früher auf (early onset) als bei Frauen ohne positive Familienanamnese (Weyerstahl & Stauber, 2013). Während der Einfluss von Ernährungs- und Umweltfaktoren noch weitgehend unklar ist, scheint das Erkrankungsrisiko mit Zunahme der abgelaufenen Ovulationen zu steigen, wodurch sich Kinderlosigkeit, Alter über 40 Jahre,

Einleitung

seltene oder fehlende Einnahme von Ovulationshemmern und frühe Menarche und spätes Klimakterium als Risikofaktoren ergeben (Weyerstahl & Stauber, 2013). Ovarialkarzinome treten zu über 90% spontan auf. Etwa 5-10% sind genetisch bedingt, vor allem durch Mutationen in den Onkogenen BRCA-1 (steht für Breast cancer 1) und BRCA-2 (steht für Breast cancer 2) (Blassl, Wagner, Staebler, Neubauer, & Fehm, 2012). BRCA-1 und BRCA-2 kodieren für Proteine, die in Interaktion mit anderen Tumorsuppressorgenen wie p53, ATM oder RAD51, den Zellzyklus und die DNA-Reparatur kontrollieren, beispielsweise nach Doppelstrangbrüchen, und auch für das Auftreten von hereditären Mamma-Karzinomen mit verantwortlich sind (Weyerstahl & Stauber, 2013). Bis zu 75% der hereditären Ovarialkarzinome sind auf Mutationen in BRCA-1 und BRCA-2 zurückzuführen (Knabben & Sager, 2015). Meistens handelt es sich dabei um seröse Adenokarzinome. In selteneren Fällen (ca. 10-15%) kommen bei erblichem Eierstockkrebs auch Keimbahnmutationen in den DNA-Mismatch-Reparaturgenen (MSH2, MLH1, MSH3, MSH6, PMS1 und PMS2) vor, die Auslöser für das hereditäre nicht polypöse Kolorektale Karzinom (HNPCC oder Lynch-Syndrom) sein können. Mögliche Fehler, die bei der Replikation der DNA im Rahmen der Zellteilung auftreten, können nicht mehr ausreichend behoben werden, was das Risiko für Kolonkarzinome (70-80%) und Endometriumkarzinome (40-60%), aber auch für Tumore des Ovars stark erhöht (Stoffel, 2010). Patientinnen mit Lynch-Syndrom haben ein Lebenszeitrisiko von 8% Eierstockkrebs zu entwickeln (Knabben & Sager, 2015). Sehr viel seltener treten bei hereditären Ovarialkarzinomen auch Mutationen im p53-Gen (Li-Fraumeni-Syndrom) und im PTEN-Gen (Cowden-Syndrom) auf (Blassl, et al., 2012).

1.1.2 Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung

Nach der Histogenese kann bösartiger Eierstockkrebs in drei große Gruppen unterteilt werden (Weyerstahl & Stauber, 2013): epitheliale Tumore, Keimstrangstromatumore (Granulosazelltumore, Sertolizelltumore, Keimstrangstromatumore vom Misch- oder unklassifizierten Zelltyp, Steroidzelltumore) sowie Keimzelltumore (Dysgermiome, Dottersacktumore, embryonale Karzinome, primäres Chorionkarzinom). Während man früher davon ausging, dass die meisten Ovarialkarzinome vom Oberflächenepithel ausgehen, ist man heute von dieser Einschätzung abgewichen, da BRCA-mutierte, seröse Tumoren in vielen Fällen dem Tubenepithel entspringen können (Koenigsen-Mustea, 2015). Ovarialkarzinome werden histopathologisch klassifiziert in seröse, endometrioid, klarzellige, muzinöse, seromuzinöse und maligne Brenner-Tumoren (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Histopathologische und pathogenetische Einteilung der Ovarialkarzinome nach WHO (2014)

Einteilung der Ovarialkarzinome nach dem Epitheltyp		pathogenetische Einteilung
seröse Karzinome	70% der Ovarialkarzinome, Vorläuferläsion: seröses Karzinom in situ der Tube (high-grade) und seröser Borderline-Tumor (low-grade), Merkmal: unterteilt in high-grade und low-grade	low-grade = Typ I high-grade = Typ II
endometrioid Karzinome	10% der Ovarialkarzinome, Vorläuferläsion: Endometriose, in 15-20% mit Endometriumkarzinom assoziiert, Merkmal: Wachstum meist unilateral, ohne Kapseldurchbruch	Typ I
klarzellige Karzinome	5-10% der Ovarialkarzinome, Vorläuferläsion: Endometriose, Merkmal: glykogenhaltige Tumorzellen, tubulozystisches bis solides Wachstum, meist unilateral	Typ I
muzinöse Karzinome	5% der Ovarialkarzinome, Vorläuferläsion: muzinöser Borderline-Tumor, Merkmal: zytoplasmatisches Muzin, meist groß und unilateral, (multi)-zystisch	Typ I
seromuzinöse Karzinome	1-3% der Ovarialkarzinome, neue Entität seit 2014, Merkmal: weist in mind. 10% des Epithels zwei oder mehr Typen Müllerscher Differenzierung auf	Typ I
maligner Brenner-Tumor	2% der Ovarialkarzinome, ehemals Transitional-Zelltumoren, Merkmal: unterschiedlich große Zellnester, Epithel vom Transitionalzelltyp	Typ I

Einleitung

Ovarialkarzinome lassen sich neben der histopathologischen Klassifizierung zudem pathogenetisch in zwei Gruppen einteilen. Zum Typ I zählt man Karzinome, die sich stufenweise aus benignen Vorläuferläsionen wie Borderline-Tumoren oder atypischen Endometriosezysten zu malignen Neoplasien entwickeln. Zu dieser Gruppe gehören low-grade (G1) seröse Karzinome sowie muzinöse, seromuzinöse, endometrioid und klarzellige Tumoren (Koensgen-Mustea, 2015). Molekulargenetisch finden sich hier vor allem Mutationen von KRAS und BRAF in serösen G1-Tumoren, KRAS-Mutationen in muzinösen Karzinomen, PIK3CA-Mutationen in klarzelligen Karzinomen und Wnt-/PTEN-Mutationen bzw. Mikrosatelliteninstabilitäten in endometrioiden Tumoren (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Der Typ II umfasst Tumoren, die de-novo entstehen, gering differenziert sind und einen aggressiven Verlauf aufweisen. Hierzu zählen high-grade seröse Tumore, undifferenzierte Karzinome sowie Karzinosarkome (Staebler & Diebold, 2007). Molekulargenetisch sind diese Tumore chromosomal sehr instabil und es lassen sich in 95% der Fälle Mutationen von p53 und in 40-50% der Fälle Inaktivierungen von BRCA nachweisen (Hohl, 2011). Etwa 90% der Mortalität bei malignen Ovarialtumoren ist durch Typ II ausgelöst (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2019).

In der vorliegenden Arbeit wurden klarzellige und endometrioid Subtypen untersucht. Das klarzellige Ovarialkarzinom (siehe Abbildung 2a) macht nur etwa 5-10% aller Ovarialkarzinome aus und das mittlere Patientenalter bei Diagnosestellung beträgt 55 Jahre (Chan et al., 2008). In 50-70% der Fälle entsteht es aus einer Endometriose-Vorläuferläsion (Fukunaga, Nomura, Ishikawa, & Ushigome, 1997; Ogawa et al., 2000). Von allen Ovarialkarzinomen ist dieser Tumor am häufigsten mit einer Endometriose des Ovars oder des Beckens assoziiert (Cuff & Longacre, 2012; Fukunaga, et al., 1997). Eine Minderheit scheint sich außerdem aus klarzelligen proliferativen Borderline-Tumoren und atypischer Endometriose zu entwickeln (Wiegand et al., 2010). Das klarzellige Ovarialkarzinom ist außerdem mit dem Lynch-Syndrom assoziiert – es weist am häufigsten Keimbahnmutationen im MSH2-Gen auf (Cai et al., 2004; Garg et al., 2009; Ketabi et al., 2011). Man findet unter diesem Subtyp jedoch keine Mutationen von BRCA1 oder BRCA2, die bei erblichem Brustkrebs in Verbindung mit Eierstockkrebs vorkommen können (F. I. Lu et al., 2012).

Das endometrioid Ovarialkarzinom (siehe Abbildung 2c) macht etwa 10% aller Ovarialkarzinome aus und ist damit nach den serösen Tumoren der zweithäufigste maligne Tumor des Ovars (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Es verläuft häufig asymptomatisch und das mediane Patientenalter beträgt bei Diagnosestellung in der Regel 58 Jahre (Storey et al., 2008). Bis zu 42% der endometrioiden Ovarialkarzinome sind mit einer Endometriose des Ovars oder des Beckens assoziiert (DePriest et al., 1992; Mostoufizadeh & Scully, 1980). 15-20% der endometrioiden Ovarialkarzinome treten gleichzeitig mit einem Endometriumkarzinom auf (meist simultane doppelte Primärtumoren) (Irving et al., 2005; Kline et al., 1990). Die häufige Assoziation der endometrioiden Ovarialkarzinomen mit Befunden einer Endometriose und/oder Endometriumkarzinomen deutet daraufhin, dass diesen Formen ähnliche molekulare Auslöser bzw. Risikofaktoren für die Entstehung zugrunde liegen (Daly, 1992).

Einleitung

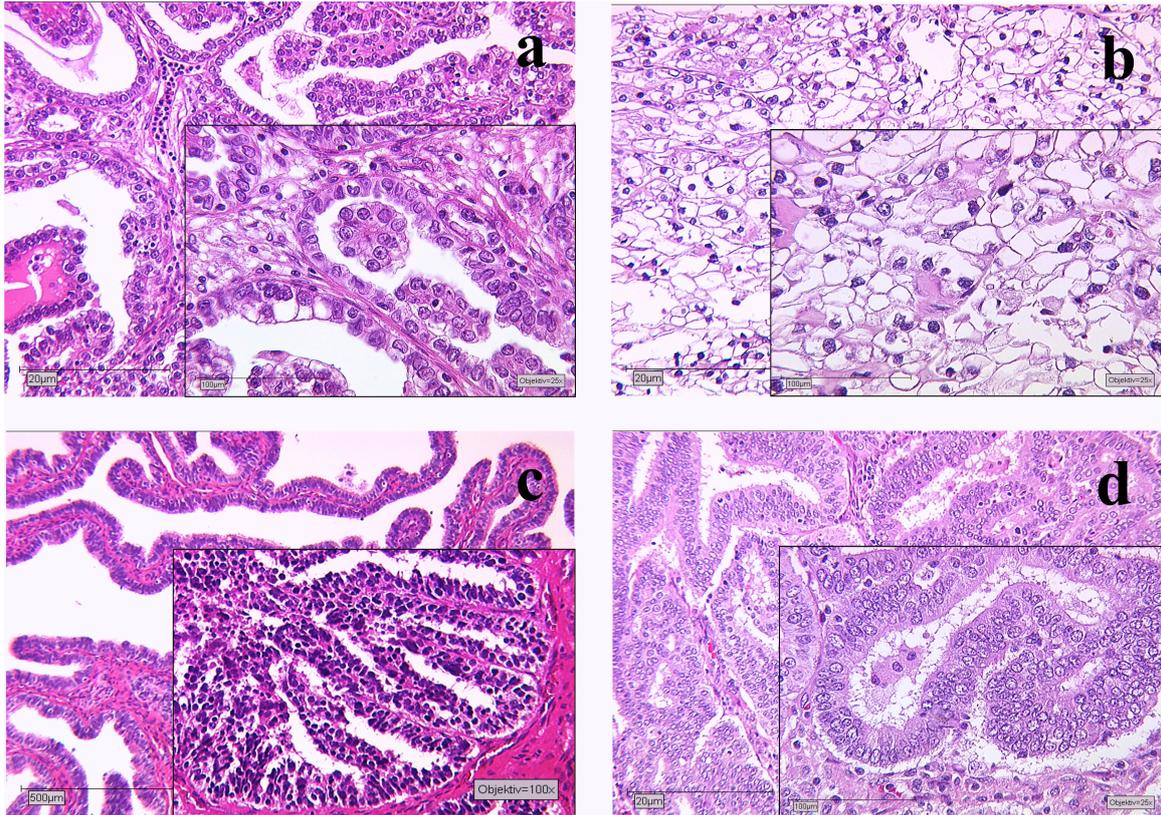


Abbildung 2: HE-Schnitte der Karzinome a) klarzelliges Ovarialkarzinom b) klarzelliges Endometriumkarzinom, c) endometrioides Ovarialkarzinom, d) endometrioides Endometriumkarzinom

Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms erfolgt nach dem TNM-System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und dem System der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (Brierley, 2017; Prat & Oncology, 2014). Ersteres basiert auf chirurgischen und pathologischen Kriterien zu T = die Ausdehnung des Primärtumors, N = das Vorkommen oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen und M = das Vorkommen oder Fehlen von Fernmetastasen und erlaubt prognostische Aussagen sowie Möglichkeiten zur weiteren Therapie. Die FIGO-Klassifikation ist dagegen eine klinische Stadieneinteilung zur Lokalisation und Ausbreitung gynäkologischer Tumoren (siehe Tabelle 2).

Einleitung

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome nach dem TNM-System der UICC und FIGO-Klassifikation

TNM-Stadien	FIGO-Stadien	Kriterien
TX		Der Primärtumor ist nicht beurteilbar
T0		Es gibt keinen Anhalt für einen Primärtumor
T1	I	Der Tumor ist auf das Ovar begrenzt
T1a	IA	Das Karzinom ist begrenzt auf einen Eierstock, die Kapsel ist nicht durchbrochen, es befindet sich kein Karzinom auf der Ovar-Oberfläche, es gibt keine bösartigen Zellen im Aszites oder der Bauchfellspülung
T1b	IB	Das Karzinom ist begrenzt auf beide Eierstöcke, die Kapsel ist vollständig, es gibt keinen Tumor auf der Ovar-Oberfläche und keine malignen Zellen im Aszites oder der Bauchfellspülung
T1c	IC	Das Karzinom befindet sich in einem oder beiden Eierstöcken, es gibt eine Kapselruptur oder der Tumor sitzt an der Ovaroberfläche, es befinden sich bösartige Zellen im Aszites oder der Peritonealspülung
T2	II	Karzinom eines Eierstocks oder beider Eierstöcke, die Ausdehnung ist auf das kleine Becken beschränkt
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tuben
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T3 und/oder N1	III	Tumor eines oder beider Ovarien mit mikroskopisch nachweisbaren Bauchfellmetastasen jenseits des Beckens und/oder regionäre Metastasen in den Lymphknoten
T3a	IIIA IIIA1 IIIA2	mikroskopisch nachweisbare Bauchfellmetastasen es sind nur retroperitoneale Lymphknoten betroffen extrapelvine peritoneale Metastasen mit oder ohne Metastasen in retroperitonealen Lymphknoten
T3b	IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen ≤ 2 cm jenseits des Beckens und/oder regionäre Metastasen in den Lymphknoten
T3c und/oder N1	IIIC	Bauchfellmetastasen > 2 cm außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
NX		Die regionären Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0		Es gibt keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Es sind regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
MX		Fernmetastasen sind nicht beurteilbar
M0		Es gibt keine Fernmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen vorhanden

Einleitung

1 Einleitung

Adenokarzinome von Eierstock (Ovar) und Gebärmutter (Endometrium) sind gynäkologische Tumoren, die sich vom Müllerschen Epithel ableiten (Breckwoldt, 2011). Man kann sie grob in vier histomorphologische Tumortypen - endometrioid, muzinös, serös und klarzellig - unterteilen, die in beiden Organen auftreten, denen jedoch unterschiedliche molekulare Mechanismen zugrunde liegen (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Die nach der aktuellen WHO neue Entität der seromuzinösen Tumoren gibt es hingegen nur in den Ovarialkarzinomen (Meinhold-Heerlein et al., 2016). In dieser Arbeit werden endometrioid und klarzellige Ovarial- und Endometriumkarzinome sowie deren gemeinsame Vorläuferläsion Endometriose betrachtet.

1.1 Ovarialkarzinome

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom zählt zusammen mit anderen malignen Erkrankungen der Adnexe zu den fünfthäufigsten Krebstodesursachen der Frau in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2014). Laut statistischem Bundesamt (2014) erkrankt ungefähr eine von 72 Frauen im Laufe ihres Lebens an Karzinomen des Eierstocks und ist dabei im Mittel 69 Jahre alt. Das Risiko für Frauen an Ovarialkarzinomen zu erkranken steigt bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an, in etwa 10% der Fälle tritt es aber bei Frauen unter 40 Jahren auf (siehe Abbildung 1). In Deutschland gibt es etwa 7400 Neuerkrankungen und 5700 Sterbefälle pro Jahr (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015). Zwar konnte sich die Inzidenz aufgrund der gestiegenen Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva in den letzten zehn bis zwanzig Jahren leicht verbessern, die Mortalitätsrate ist aber annähernd gleich geblieben. Für Europa besteht ein Nord-Süd-Gefälle – die Erkrankungsrate an malignen Ovarialtumoren ist in Großbritannien, Irland und den skandinavischen Länder höher als in südeuropäischen Ländern wie Italien, Griechenland oder Spanien (Koensgen-Mustea, 2015).

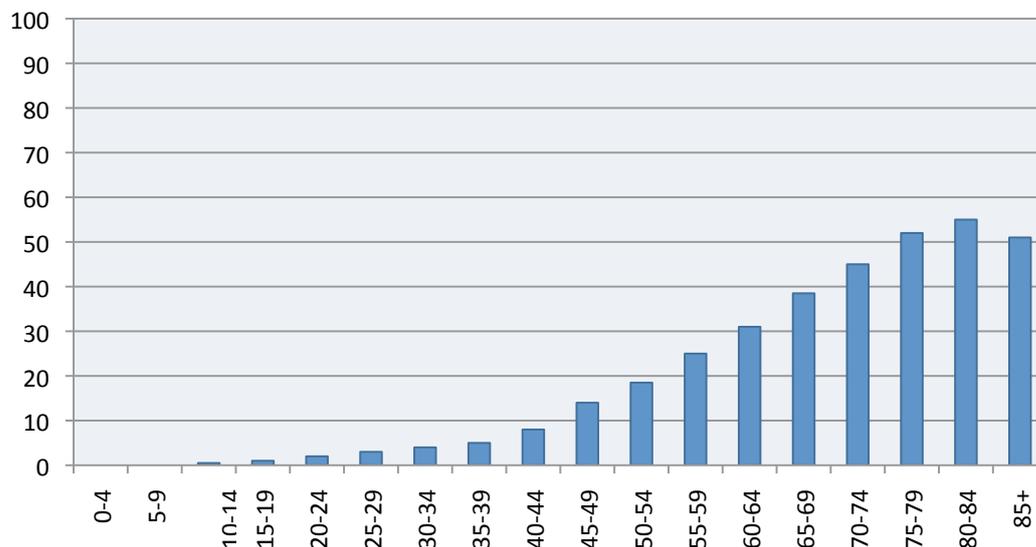


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate des Ovarialkarzinoms je 100.000 in Deutschland von 2011-2012, adaptiert nach Robert Koch-Institut und GEKID (2015)

Bei Frauen mit familiärem Risiko tritt das Ovarialkarzinom im Schnitt 10 Jahre früher auf (early onset) als bei Frauen ohne positive Familienanamnese (Weyerstahl & Stauber, 2013). Während der Einfluss von Ernährungs- und Umweltfaktoren noch weitgehend unklar ist, scheint das Erkrankungsrisiko mit Zunahme der abgelaufenen Ovulationen zu steigen, wodurch sich Kinderlosigkeit, Alter über 40 Jahre,

Einleitung

seltene oder fehlende Einnahme von Ovulationshemmern und frühe Menarche und spätes Klimakterium als Risikofaktoren ergeben (Weyerstahl & Stauber, 2013). Ovarialkarzinome treten zu über 90% spontan auf. Etwa 5-10% sind genetisch bedingt, vor allem durch Mutationen in den Onkogenen BRCA-1 (steht für Breast cancer 1) und BRCA-2 (steht für Breast cancer 2) (Blassl, Wagner, Staebler, Neubauer, & Fehm, 2012). BRCA-1 und BRCA-2 kodieren für Proteine, die in Interaktion mit anderen Tumorsuppressorgenen wie p53, ATM oder RAD51, den Zellzyklus und die DNA-Reparatur kontrollieren, beispielsweise nach Doppelstrangbrüchen, und auch für das Auftreten von hereditären Mamma-Karzinomen mit verantwortlich sind (Weyerstahl & Stauber, 2013). Bis zu 75% der hereditären Ovarialkarzinome sind auf Mutationen in BRCA-1 und BRCA-2 zurückzuführen (Knabben & Sager, 2015). Meistens handelt es sich dabei um seröse Adenokarzinome. In selteneren Fällen (ca. 10-15%) kommen bei erblichem Eierstockkrebs auch Keimbahnmutationen in den DNA-Mismatch-Reparaturgenen (MSH2, MLH1, MSH3, MSH6, PMS1 und PMS2) vor, die Auslöser für das hereditäre nicht polypöse Kolorektale Karzinom (HNPCC oder Lynch-Syndrom) sein können. Mögliche Fehler, die bei der Replikation der DNA im Rahmen der Zellteilung auftreten, können nicht mehr ausreichend behoben werden, was das Risiko für Kolonkarzinome (70-80%) und Endometriumkarzinome (40-60%), aber auch für Tumore des Ovars stark erhöht (Stoffel, 2010). Patientinnen mit Lynch-Syndrom haben ein Lebenszeitrisiko von 8% Eierstockkrebs zu entwickeln (Knabben & Sager, 2015). Sehr viel seltener treten bei hereditären Ovarialkarzinomen auch Mutationen im p53-Gen (Li-Fraumeni-Syndrom) und im PTEN-Gen (Cowden-Syndrom) auf (Blassl, et al., 2012).

1.1.2 Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung

Nach der Histogenese kann bösartiger Eierstockkrebs in drei große Gruppen unterteilt werden (Weyerstahl & Stauber, 2013): epitheliale Tumore, Keimstrangstromatumore (Granulosazelltumore, Sertolizelltumore, Keimstrangstromatumore vom Misch- oder unklassifizierten Zelltyp, Steroidzelltumore) sowie Keimzelltumore (Dysgermiome, Dottersacktumore, embryonale Karzinome, primäres Chorionkarzinom). Während man früher davon ausging, dass die meisten Ovarialkarzinome vom Oberflächenepithel ausgehen, ist man heute von dieser Einschätzung abgewichen, da BRCA-mutierte, seröse Tumoren in vielen Fällen dem Tubenepithel entspringen können (Koensgen-Mustea, 2015). Ovarialkarzinome werden histopathologisch klassifiziert in seröse, endometrioid, klarzellige, muzinöse, seromuzinöse und maligne Brenner-Tumoren (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Histopathologische und pathogenetische Einteilung der Ovarialkarzinome nach WHO (2014)

Einteilung der Ovarialkarzinome nach dem Epitheltyp		pathogenetische Einteilung
seröse Karzinome	70% der Ovarialkarzinome, Vorläuferläsion: seröses Karzinom in situ der Tube (high-grade) und seröser Borderline-Tumor (low-grade), Merkmal: unterteilt in high-grade und low-grade	low-grade = Typ I high-grade = Typ II
endometrioid Karzinome	10% der Ovarialkarzinome, Vorläuferläsion: Endometriose, in 15-20% mit Endometriumkarzinom assoziiert, Merkmal: Wachstum meist unilateral, ohne Kapseldurchbruch	Typ I
klarzellige Karzinome	5-10% der Ovarialkarzinome, Vorläuferläsion: Endometriose, Merkmal: glykogenhaltige Tumorzellen, tubulozystisches bis solides Wachstum, meist unilateral	Typ I
muzinöse Karzinome	5% der Ovarialkarzinome, Vorläuferläsion: muzinöser Borderline-Tumor, Merkmal: zytoplasmatisches Muzin, meist groß und unilateral, (multi)-zystisch	Typ I
seromuzinöse Karzinome	1-3% der Ovarialkarzinome, neue Entität seit 2014, Merkmal: weist in mind. 10% des Epithels zwei oder mehr Typen Müllerscher Differenzierung auf	Typ I
maligner Brenner-Tumor	2% der Ovarialkarzinome, ehemals Transitional-Zelltumoren, Merkmal: unterschiedlich große Zellnester, Epithel vom Transitionalzelltyp	Typ I

Einleitung

Ovarialkarzinome lassen sich neben der histopathologischen Klassifizierung zudem pathogenetisch in zwei Gruppen einteilen. Zum Typ I zählt man Karzinome, die sich stufenweise aus benignen Vorläuferläsionen wie Borderline-Tumoren oder atypischen Endometriosezysten zu malignen Neoplasien entwickeln. Zu dieser Gruppe gehören low-grade (G1) seröse Karzinome sowie muzinöse, seromuzinöse, endometrioid und klarzellige Tumoren (Koensgen-Mustea, 2015). Molekulargenetisch finden sich hier vor allem Mutationen von KRAS und BRAF in serösen G1-Tumoren, KRAS-Mutationen in muzinösen Karzinomen, PIK3CA-Mutationen in klarzelligen Karzinomen und Wnt-/PTEN-Mutationen bzw. Mikrosatelliteninstabilitäten in endometrioiden Tumoren (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Der Typ II umfasst Tumoren, die de-novo entstehen, gering differenziert sind und einen aggressiven Verlauf aufweisen. Hierzu zählen high-grade seröse Tumore, undifferenzierte Karzinome sowie Karzinosarkome (Staebler & Diebold, 2007). Molekulargenetisch sind diese Tumore chromosomal sehr instabil und es lassen sich in 95% der Fälle Mutationen von p53 und in 40-50% der Fälle Inaktivierungen von BRCA nachweisen (Hohl, 2011). Etwa 90% der Mortalität bei malignen Ovarialtumoren ist durch Typ II ausgelöst (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2019).

In der vorliegenden Arbeit wurden klarzellige und endometrioid Subtypen untersucht. Das klarzellige Ovarialkarzinom (siehe Abbildung 2a) macht nur etwa 5-10% aller Ovarialkarzinome aus und das mittlere Patientenalter bei Diagnosestellung beträgt 55 Jahre (Chan et al., 2008). In 50-70% der Fälle entsteht es aus einer Endometriose-Vorläuferläsion (Fukunaga, Nomura, Ishikawa, & Ushigome, 1997; Ogawa et al., 2000). Von allen Ovarialkarzinomen ist dieser Tumor am häufigsten mit einer Endometriose des Ovars oder des Beckens assoziiert (Cuff & Longacre, 2012; Fukunaga, et al., 1997). Eine Minderheit scheint sich außerdem aus klarzelligen proliferativen Borderline-Tumoren und atypischer Endometriose zu entwickeln (Wiegand et al., 2010). Das klarzellige Ovarialkarzinom ist außerdem mit dem Lynch-Syndrom assoziiert – es weist am häufigsten Keimbahnmutationen im MSH2-Gen auf (Cai et al., 2004; Garg et al., 2009; Ketabi et al., 2011). Man findet unter diesem Subtyp jedoch keine Mutationen von BRCA1 oder BRCA2, die bei erblichem Brustkrebs in Verbindung mit Eierstockkrebs vorkommen können (F. I. Lu et al., 2012).

Das endometrioid Ovarialkarzinom (siehe Abbildung 2c) macht etwa 10% aller Ovarialkarzinome aus und ist damit nach den serösen Tumoren der zweithäufigste maligne Tumor des Ovars (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Es verläuft häufig asymptomatisch und das mediane Patientenalter beträgt bei Diagnosestellung in der Regel 58 Jahre (Storey et al., 2008). Bis zu 42% der endometrioiden Ovarialkarzinome sind mit einer Endometriose des Ovars oder des Beckens assoziiert (DePriest et al., 1992; Mostoufizadeh & Scully, 1980). 15-20% der endometrioiden Ovarialkarzinome treten gleichzeitig mit einem Endometriumkarzinom auf (meist simultane doppelte Primärtumoren) (Irving et al., 2005; Kline et al., 1990). Die häufige Assoziation der endometrioiden Ovarialkarzinomen mit Befunden einer Endometriose und/oder Endometriumkarzinomen deutet daraufhin, dass diesen Formen ähnliche molekulare Auslöser bzw. Risikofaktoren für die Entstehung zugrunde liegen (Daly, 1992).

Einleitung

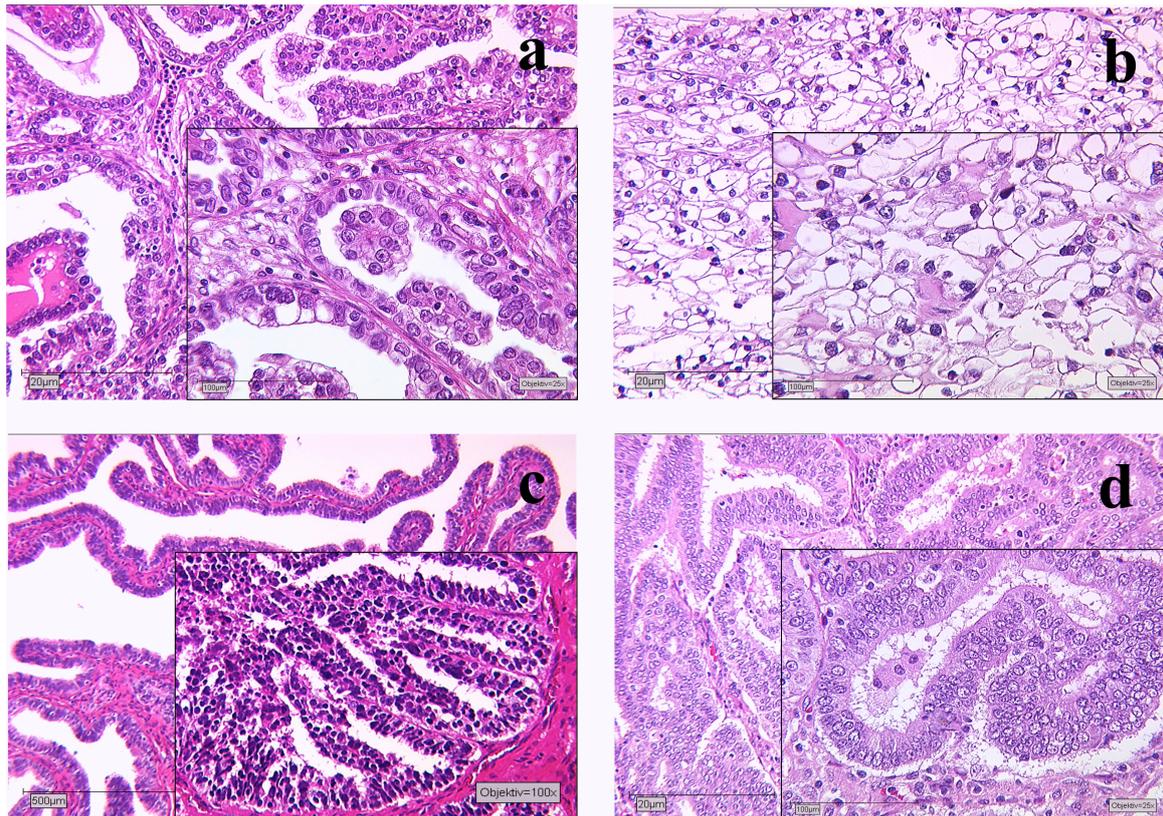


Abbildung 2: HE-Schnitte der Karzinome a) klarzelliges Ovarialkarzinom b) klarzelliges Endometriumkarzinom, c) endometrioides Ovarialkarzinom, d) endometrioides Endometriumkarzinom

Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms erfolgt nach dem TNM-System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und dem System der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (Brierley, 2017; Prat & Oncology, 2014). Ersteres basiert auf chirurgischen und pathologischen Kriterien zu T = die Ausdehnung des Primärtumors, N = das Vorkommen oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen und M = das Vorkommen oder Fehlen von Fernmetastasen und erlaubt prognostische Aussagen sowie Möglichkeiten zur weiteren Therapie. Die FIGO-Klassifikation ist dagegen eine klinische Stadieneinteilung zur Lokalisation und Ausbreitung gynäkologischer Tumoren (siehe Tabelle 2).

Einleitung

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome nach dem TNM-System der UICC und FIGO-Klassifikation

TNM-Stadien	FIGO-Stadien	Kriterien
TX		Der Primärtumor ist nicht beurteilbar
T0		Es gibt keinen Anhalt für einen Primärtumor
T1	I	Der Tumor ist auf das Ovar begrenzt
T1a	IA	Das Karzinom ist begrenzt auf einen Eierstock, die Kapsel ist nicht durchbrochen, es befindet sich kein Karzinom auf der Ovar-Oberfläche, es gibt keine bösartigen Zellen im Aszites oder der Bauchfellspülung
T1b	IB	Das Karzinom ist begrenzt auf beide Eierstöcke, die Kapsel ist vollständig, es gibt keinen Tumor auf der Ovar-Oberfläche und keine malignen Zellen im Aszites oder der Bauchfellspülung
T1c	IC	Das Karzinom befindet sich in einem oder beiden Eierstöcken, es gibt eine Kapselruptur oder der Tumor sitzt an der Ovaroberfläche, es befinden sich bösartige Zellen im Aszites oder der Peritonealspülung
T2	II	Karzinom eines Eierstocks oder beider Eierstöcke, die Ausdehnung ist auf das kleine Becken beschränkt
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tuben
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T3 und/oder N1	III	Tumor eines oder beider Ovarien mit mikroskopisch nachweisbaren Bauchfellmetastasen jenseits des Beckens und/oder regionäre Metastasen in den Lymphknoten
T3a	IIIA IIIA1 IIIA2	mikroskopisch nachweisbare Bauchfellmetastasen es sind nur retroperitoneale Lymphknoten betroffen extrapelvine peritoneale Metastasen mit oder ohne Metastasen in retroperitonealen Lymphknoten
T3b	IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen ≤ 2 cm jenseits des Beckens und/oder regionäre Metastasen in den Lymphknoten
T3c und/oder N1	IIIC	Bauchfellmetastasen > 2 cm außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
NX		Die regionären Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0		Es gibt keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Es sind regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden
MX		Fernmetastasen sind nicht beurteilbar
M0		Es gibt keine Fernmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen vorhanden
M1a	IVa	Pleuraerguss positiv

Einleitung

M1b	IVb	Metastasen im Parenchym bzw. in extraabdominellen Organen (inklusive der Leisten-Lymphknoten und Lymphknoten außerhalb der Bauchhöhle)
-----	-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Die Graduierung der Ovarialkarzinome ist nicht einheitlich und abhängig vom histopathologischen Subtyp. Sie berücksichtigt Wachstumsmuster und Kernaplasie der Tumoren und liefert zusammen mit dem TNM- und FIGO-Stadium wichtige Informationen für Therapie und Prognose. Aktuell gibt es keine gut validierte Grading-Einteilung für klarzellige Ovarialkarzinome. Zudem ist die Prognose schlecht, weswegen alle nach wie vor als high-grade = G3 eingestuft werden (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Die meisten endometrioiden Ovarialkarzinome sind dagegen gut differenziert und werden analog der endometrioiden Karzinome des Uterus in drei Stufen (G1 = hochdifferenziert bis G3 = schlecht differenziert) graduiert.

Tabelle 3: Grading der Ovarialkarzinome nach WHO Klassifikation von 2014

Histologie der Ovarialkarzinome	Graduierung		
	low-grade (G1)	-	high-grade (G3)
Serös	low-grade (G1)	-	high-grade (G3)
Endometrioid	G1	G2	G3
Klarzellig	-	-	G3
Muzinmös	nicht einheitlich	nicht einheitlich	nicht einheitlich
Seromuzinös	nicht einheitlich	nicht einheitlich	nicht einheitlich
Maligner Brenner-Tumor	keine	keine	keine

1.1.3 Therapie und Prognose

Laut dem Robert-Koch-Institut (2015) stehen die Überlebenschancen für Patientinnen mit Ovarialkarzinom schlecht, da in der Regel Symptome erst im fortgeschrittenen Stadium (FIGO IIB – IV) bemerkt und die Tumoren folglich erst spät erkannt werden. Trotz chirurgischer Interventionen und Chemotherapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur etwa 41% (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015). Erkennt man die Karzinome dagegen in früheren Tumorstadien (FIGO I – IIA) ist die 5-Jahres-Überlebensrate mit über 80% sehr viel günstiger (Pathologie Vechta, 2007). Maligne Ovarialtumoren metastasieren primär intraperitoneal und machen sich häufig im späten Stadium durch eine Aszites-bedingte Bauchumfangsvermehrung sowie unspezifische Bauchbeschwerden bemerkbar. Die Prognose ist stadien- und typenabhängig: Während klarzellige Ovarialtumoren im FIGO-Stadium IA noch eine sehr gute Prognose haben (5-Jahres-Überleben: 100%), zeigen Tumore im FIGO-Stadium IC (5-Jahres-Überleben: 60,1%) schon eine schlechte Prognose (Koensgen-Mustea, 2015). Für endometrioiden Ovarialkarzinome beträgt das 5-Jahre-Überleben laut WHO (2014): 78% im FIGO-Stadium I, 63% im FIGO-Stadium II, 24% im FIGO-Stadium III und 6% im FIGO-Stadium IV. Endometrioiden Ovarialkarzinome werden häufig in einem früheren Stadium diagnostiziert als klarzellige Ovarialkarzinome, was mit einer besseren Prognose verbunden ist. Tumor-Grading, Alter und Allgemeinzustand der Patientin sowie die Größe des postoperativ verbleibenden Tumorrests stellen ebenfalls wichtige Prognosefaktoren dar. (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014).

Den größten Stellenwert in der Diagnostik hat neben der konventionellen frauenärztlichen Untersuchung der transvaginale Ultraschall, jedoch ist die Abgrenzung des malignen Gewebes vor allem bei wenig fortgeschrittenen Tumoren schwierig. Bei unklarer Dignität erfolgt die Diagnosesicherung daher laparoskopisch mit intraoperativer histologischer Abklärung (Weyerstahl &

Einleitung

Stauber, 2013). Als Screening-Parameter ist ein spezieller Tumormarker namens CA-125 weit verbreitet. Erhöhungen dieses Markers finden sich bei ca. 80% der Frauen mit bösartigem Eierstockkrebs. Er eignet sich jedoch aufgrund seiner Unspezifität eher als Verlaufsparemeter und nicht zur Tumorfrüherkennung. Man konnte bislang keine Reduktion der Mortalität durch ein Screening mit CA-125 nachweisen (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2016). Es wird daher in der S3-Leitlinie maligne Ovarialtumoren nicht empfohlen (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2019). Bis auf eine genetische Beratung bei Patientinnen, die einer Risikogruppe angehören, gibt es bislang keine etablierten Früherkennungsmaßnahmen (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2016).

In der Therapie des Ovarialkarzinoms stellt die radikale, operative Tumorentfernung (Staging-OP) die wichtigste Maßnahme dar. Eine Ausnahme stellt der unilaterale Tumor im Stadium FIGO I dar. Hier kann unter der Voraussetzung, dass man ein adäquates Staging durchführt, eine Operation mit Erhaltung der Fertilität der Frau durchgeführt werden (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2016). Ab FIGO-Stadium IC bzw. FIGO-Stadium IA-B und Grading G3 ist außerdem eine postoperative systemische Therapie notwendig (Weyerstahl & Stauber, 2013). Therapie der ersten Wahl stellt im frühen Stadium die Gabe von 6 Zyklen Carboplatin und im höheren Stadium (ab FIGO IIB) die zusätzliche Gabe von Paclitaxel dar. Bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIIB – IV) kann zusätzlich die Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab erwogen werden (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2016). Hier ist die Prognose im Wesentlichen dadurch bestimmt wie stark man den Tumor durch die erste Operation reduzieren konnte. Fortgeschrittene klarzellige Ovarialkarzinome zeigen ein schlechtes Ansprechen auf eine konventionelle Platin-basierte Chemotherapie und weisen dadurch eine ungünstige Prognose auf (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Man unterscheidet zwischen platinresistenten Ovarialkarzinomen, d.h. innerhalb von einem halben Jahr nach Beendigung der platinhaltigen Chemotherapie kommt es zum Rezidiv, und platinrefraktären Ovarialkarzinomen, die entweder gar nicht auf platinbasierte Therapien ansprechen oder innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende voranschreiten. Bei diesen Eierstocktumoren können nicht platinbasierte Monotherapien (beispielsweise mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel) eventuell in Kombination mit Bevacizumab zum Einsatz kommen (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2016). Patientinnen, die ein high-grade Ovarialkarzinom-Rezidiv aufweisen und auf eine vorherige platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, können zudem mit einem PARP-Inhibitor wie Olaparib oder Rucaparib behandelt werden (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2016, 2019). PARP-Inhibitoren blockieren ein Enzym namens Poly-ADP-Ribose-Polymerase und können so die Reparatur von Zytostatika-induzierten DNA-Schäden verhindern.

1.2 Endometriumkarzinome

1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Der Gebärmutterkörperkrebs (Korpus- oder Endometriumkarzinom) ist in den westlichen Industrieländern mit 4,8% Anteil die 4. häufigste Tumorerkrankung bei Frauen und das häufigste Krebsleiden der weiblichen Genitale (Robert-Koch-Institut (Hrsg), 2015). In Deutschland treten jährlich etwa 10.870 Neuerkrankungen auf. Die Mortalität ist seit den 1970er Jahren leicht rückläufig und die Prognose gut (Weyerstahl & Stauber, 2013). Die Sterberate liegt bei 3,1/10.000 /Jahr - jährlich sterben ca. 2.579 Frauen an Korpus- bzw. Endometriumkarzinomen (siehe Abbildung 3). Laut statistischem Bundesamt (2014) erkrankt ungefähr eine von 49 Frauen im Laufe ihres Lebens an Gebärmutterkörperkrebs und ist dabei im Mittel 69 Jahre alt. Gut 1/3 der Patientinnen hat bei Diagnosestellung das Klimakterium erreicht und zwei Drittel sind bereits postmenopausal (Weyerstahl & Stauber, 2013).

Gebärmutterkörperkrebs entwickelt sich aus endometrialer Schleimhaut. Stimuliert wird die Proliferation des Endometriums durch Hormone, allen voran das Östrogen. Zellen, die bereits bösartig verändert sind zeigen ein starkes Ansprechen auf Östrogene, insbesondere wenn Gestagene fehlen (Weyerstahl & Stauber, 2013). Risikofaktoren für die Entwicklung eines hormonabhängigen Tumors der Gebärmutter Schleimhaut (sogenannter Typ I = endometrioides Endometriumkarzinom) stellen die langjährige Applikation hoher Östrogendosen in Monotherapie, eine frühe Menarche und späte

Einleitung

Menopause der Frau, häufige Zyklusanomalien, ein polyzystisches Ovarialsyndrom, wenig oder keine Schwangerschaften, Adipositas, Diabetes Mellitus und höheres Lebensalter, ein gestörter Metabolismus beispielsweise bei Leberzirrhose und die Tamoxifen-Therapie bei Frauen mit Brustkrebs dar. Letztere entwickeln häufiger eine Endometriumhyperplasie und haben damit ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko (Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg), 2015). Ebenso haben Patientinnen mit Keimbahnmutationen in den DNA-Mismatch-Reparaturgenen (Lynch-Syndrom, HNPCC) ein höheres Risiko. Orale Kontrazeptiva, die eine Östrogen-Gestagen-Kombination enthalten, senken dagegen das Risiko, weil Gestagene die Endometriumproliferation hemmen und somit die Wirkung der Östrogene antagonisieren. Auch Multiparität, Rauchen, körperliche Belastung und eine lebenslange sojareiche Ernährung wirken sich positiv auf das Risiko eines Endometriumkarzinom aus (Koensgen-Mustea, 2015). Bei hormonunabhängig wachsenden Tumoren (sogenannter Typ II = seröse und klarzellige Endometriumkarzinome) spielen ein hohes Lebensalter sowie eine Bestrahlung der Gebärmutter als Risikofaktoren eine Rolle.

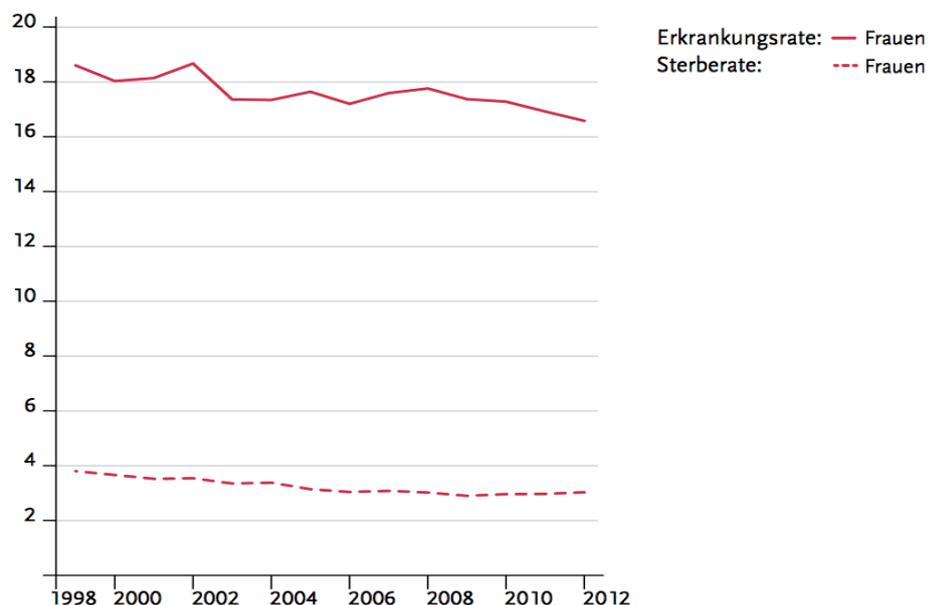


Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten für den Gebärmutterkörperkrebs je 100.000 Einwohner in Deutschland, Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, e.V. (2015)

1.2.2 Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung

Histologisch kann man die Endometriumkarzinome ähnlich wie die Ovarialkarzinome in endometrioiden, serösen, klarzelligen und muzinösen Subtypen unterteilen. Mit 80% stellen die endometrioiden Adenokarzinome die häufigsten malignen Tumoren der Gebärmutterinnenwand dar (Weyerstahl & Stauber, 2013). Dagegen kommen klarzellige (2-6%), serös-papilläre (5-10%), und muzinöse (10%) Subtypen deutlich seltener vor.

Nach Bokhman lässt sich das Endometriumkarzinom außerdem pathogenetisch in 2 Typen einteilen (Bokhman, 1983). Der Typ I umfasst die hormonabhängigen Endometriumkarzinome und stellt mit 80% den größten Anteil. Sie enthalten viele Östrogen- und Progesteronrezeptoren, sind in der Regel hoch differenziert (G1-2) und haben eine gute Prognose (Weyerstahl & Stauber, 2013). Die Vorstufe dieser Tumoren stellt die Endometriumhyperplasie dar. Laut WHO (2014) unterscheidet man zwischen der atypischen Hyperplasie oder auch endometrioiden intraepithelialen Neoplasie (EIN), die als Vorläuferläsion betrachtet wird und der Hyperplasie ohne Atypie, die lediglich als Risikofaktor für die Erkrankung an einem Typ-I-Endometriumkarzinom angesehen wird. Hyperplasien ohne Atypien entstehen durch fortlaufende Stimulation der Gebärmutterinnenwand über Östrogene und haben ein

Einleitung

Risiko von 1-4% der malignen Transformation (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2018). Auch die atypischen Hyperplasien entstehen im Rahmen einer gesteigerten Östrogeneinwirkung auf das Endometrium. Das Risiko für die Entwicklung eines Typ-I-Karzinoms ist jedoch mit 45% deutlich erhöht und sie weisen bereits ähnliche molekularpathologische Veränderungen wie die malignen Tumoren auf (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2018). Bei Endometriumkarzinomen des Typ I treten häufig PTEN-Mutationen und im späten Verlauf auch p53-Mutationen auf (Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015). Histologisch gesehen betrifft dies hauptsächlich endometrioiden Adenokarzinome. Zum Typ II zählt man dagegen die hormonunabhängigen Karzinome, die wenig bis keine Hormonrezeptoren aufweisen. Sie machen nur 20% der Endometriumkarzinome aus und haben aufgrund ihrer Entdifferenzierung (G3) eine schlechte Prognose. Vorläufer dieser Tumore stellt das seröse endometriale intraepitheliale Karzinom (SEIC) dar, welches gehäuft bei Frauen mit entsprechenden Risikofaktoren auftritt (Weyerstahl & Stauber, 2013). Hier treten selten PTEN-Mutationen, dafür aber häufig p53-Mutationen (zu 90%) im Verlauf schon sehr früh auf (Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015). Als Prototypen für den Typ II gelten das klarzellige und das seröse Endometriumkarzinom.

Das endometrioiden Endometriumkarzinom (siehe Abbildung 2d, S. 4) macht 70-80% der Endometriumkarzinome aus und zeichnet sich laut Kurman (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization) durch ausgeprägte Drüsenwucherungen, die als atypische Drüsenschläuche imponieren, aus (Ferlay et al., 2010). Die Drüsen liegen meist „dos à dos“, also Rücken an Rücken ohne trennendes Bindegewebe dazwischen und sind von mehrreihigen atypischen Epithelzellen ausgekleidet, die häufige Mitosen zeigen. Außerdem können sich Tumorzellnester finden, die bei fortgeschrittenem Stadium das Myometrium infiltrieren. Das mittlere Patientenalter bei Diagnosestellung liegt bei 63 Jahren (W. T. Creasman et al., 2006). Es zählt zum Typ I nach Bokhman und hat daher als Risikofaktoren höhere Östrogenkonzentrationen in der Postmenopause, das polyzystische Ovarialsyndrom, Adipositas oder gleichzeitig vorhandene östrogenproduzierende Ovarialkarzinome (Kaaks, Lukanova, & Kurzer, 2002). Das Risiko für Endometriumkarzinome steigt außerdem in Assoziation mit dem Lynch-Syndrom (Barrow et al., 2009; Bonadona et al., 2011). Etwa in 5 % der Fälle entsteht der Tumor im Rahmen des HNPCC-Syndroms. Das Syndrom entsteht aufgrund einer Keimbahnmutation in den DNA-Mismatch-Reparaturgenen (vor allem MSH2, MLH1, MSH6 und PMS2) und führt zu einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster, wodurch Patienten in jüngerem Alter an Endometriumkarzinomen erkranken als bei sporadisch entstehenden Tumoren (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Bis zum 70. Lebensjahr erkranken 43-60% der Frauen daran. Das HNPCC-Syndrom stellt die häufigste Ursache für familiär bedingte Endometriumkarzinome dar und ist zugleich mit einem höheren Risiko für Kolonkarzinome vergesellschaftet (Abu-Rustum et al., 2010). Das hereditäre Endometriumkarzinom durch Lynch-Syndrom hat charakteristische Eigenschaften: Trotz endometrioider Histologie zeigt es in der Regel keine Östrogenabhängigkeit, das mediane Erkrankungsalter beträgt 45 Jahre und die Prognose ist meist günstig (Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015).

Das klarzellige Endometriumkarzinom (siehe Abbildung 2b, S. 4) kommt sehr viel seltener vor (2-6%) und hat mit einer Überlebensrate von 35% unabhängig vom FIGO-Stadium eine sehr viel schlechtere Prognose als endometrioiden Endometriumkarzinome (Abeler, Vergote, Kjørstad, & Trope, 1996; Kurman & Scully, 1976). Es metastasiert wie die serösen Endometriumkarzinome relativ früh und wird oft erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Das klarzellige Endometriumkarzinom zeichnet sich laut WHO (2014) durch polygonale bzw. schuhnagelförmige Zellen mit klarem oder seltener eosinophilem Zytoplasma aus. Sie zeigen eine tubulozystische, papilläre oder solide Architektur mit prominenten nuklearen Atypien, gekennzeichnet durch Pleomorphismus und unterschiedlich großen Nukleoli. Zudem imponieren zahlreiche Mitosen. Das klarzellige Endometriumkarzinom zählt zu den hormonunabhängigen Karzinomen und somit dem Typ II nach Bokhman. Die Patientinnen erkranken im Schnitt am Ende des 60. Lebensjahres und damit später als Frauen mit endometrioidem Subtyp (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014), sind meist schlanker Statur und besitzen keine charakteristischen östrogenabhängigen Risikofaktoren.

Einleitung

Die Stadieneinteilung der Endometriumkarzinome erfolgt wie bei den Ovarialkarzinomen nach den Kriterien der FIGO- bzw. TNM-Klassifikation (Brierley, 2017; W. Creasman, 2009). Sie ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Stadieneinteilung der Endometriumkarzinome nach dem TNM-System der UICC und FIGO-Klassifikation

TNM-Stadien	FIGO-Stadien	Kriterien
TX		Der Primärtumor ist nicht beurteilbar
T0		Es gibt keinen Anhalt für einen Primärtumor
T1	I	Der Tumor ist auf das Corpus uteri begrenzt
T1a	IA	Der Tumor ist auf ein Endometrium begrenzt oder dehnt sich in weniger als der Hälfte des Myometriums aus
T1b	IB	Der Tumor überschreitet die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Der Tumor wächst in das Stroma der Zervix, ist aber auf den Uterus beschränkt
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung über den Uterus hinaus
T3a	IIIA	Der Tumor wächst auf Serosa und/oder Adnexen (direkte Ausbreitung oder Metastasierung)
T3b	IIIB	Der Tumor befällt die Vagina oder die Parametrien (direkte Ausbreitung oder Metastasierung)
T4	IV	Der Tumor dehnt sich über das kleine Becken aus oder ist bereits in ein angrenzendes Organ eingebrochen
	IVA	Der Tumor wächst in die Blasen- und/oder Darmschleimhaut
NX		Die regionären Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0		Es gibt keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	IIIC	Es gibt regionäre Lymphknotenmetastasen im Becken und/oder den paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	pelvine Lymphknotenmetastasen
	IIIC2	paraaortale Lymphknotenmetastasen (mit oder ohne pelvinen Befall)
MX		Fernmetastasen sind nicht beurteilbar
M0		Es liegen keine Fernmetastasen vor
M1	IVB	Es liegen Fernmetastasen vor (z.B. peritoneale Metastasen) Ausnahme: Metastasen in Vagina, Beckenserosa, Adnexe, Leistenlymphknoten, intraabdominellen oder paraaortalen Lymphknoten

Einleitung

Endometrioides Endometriumkarzinome lassen sich wie endometrioides Ovarialkarzinome nach ihrem Differenzierungsgrad in gut differenzierte (G1, solider Anteil maligner Neoplasien <5%), mittelgradig differenzierte (G2, solider Anteil maligner Neoplasien 5-50%) und schlecht differenzierte (G3, solider Anteil maligner Neoplasien >50%) Formen einteilen (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Je höher der Tumor differenziert ist, desto besser ist die Prognose. Muzinöse Karzinome können analog den endometrioiden Endometriumkarzinomen in drei Stufen graduiert werden. Klarzellige und seröse Endometriumkarzinome sind dagegen bis auf undifferenzierte Karzinome (G4) alle dem Grading G3 zugeordnet.

1.2.3 Therapie und Prognose

Die wichtigsten Prognosefaktoren des Endometriumkarzinoms stellen Alter, FIGO-Stadium, Grading, Tiefe der Invasion ins Myometrium und Lymphknotenbefall dar (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012). Die 5-Jahres-Überlebensrate ist abhängig vom FIGO-Stadium: Sie beträgt 85% im FIGO-Stadium I, 70% im FIGO-Stadium II, 50% im FIGO-Stadium III und 20% im FIGO-Stadium IV (Weyerstahl & Stauber, 2013). Insgesamt haben Endometriumkarzinome eine günstige Überlebenswahrscheinlichkeit, da drei Viertel der Karzinome im frühen Stadium I entdeckt werden (Wallwiener & Bamberg, 2003). Hormonunabhängige Karzinome des Typ II verschlechtern die Prognose, da sie meist schlecht differenziert sind (Weyerstahl & Stauber, 2013).

Das häufigste Symptom, das auf einen Tumor des Corpus uteri hinweist, ist eine veränderte uterine Blutung (Deutsche Krebsgesellschaft, et al., 2012). Sie kann sowohl bei gutartigen als auch bei bösartigen Wucherungen der Gebärmutter Schleimhaut auftreten. Bei jungen Frauen, die eine Meno- oder Metrorrhagie ausweisen, ist dies häufig Ausdruck von gutartigen Polypen oder Myomen. Bei Patientinnen in der Postmenopause ist jedoch 1/3 der wiederholten Blutungen durch ein Endometriumkarzinom bedingt. Die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Neoplasie wird umso größer, je länger die Menopause zurückliegt. Auch Veränderungen von Intensität und Frequenz der Blutungen bei Frauen um die Menopause sind auffällig und sollten insbesondere, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen, genauestens untersucht werden (Weyerstahl & Stauber, 2013).

Ein generelles Screening auf Endometriumkarzinome wird nicht empfohlen - sowohl Ultraschalluntersuchungen als auch Zytologie sind bei asymptomatischen Frauen nicht effektiv (Deutsche Krebsgesellschaft, et al., 2012). Laut der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (2012) können Screening-Untersuchungen mit endovaginaler Sonographie und anschließender Biopsie des Endometriums für Frauen mit einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome wie beispielsweise Patientinnen mit Adipositas, einer bekannten Endometriumhyperplasie, einem polyzystischen Ovarialsyndrom oder einer erblichen Belastung durch das Lynch-Syndrom möglicherweise sinnvoll sein. Der Vorteil der Früherkennung ist jedoch durch Studien noch nicht ausreichend belegt (Denschlag, Ulrich, & Emons, 2011). Die S3 Leitlinie für Endometriumkarzinome empfiehlt diese daher - auch für Risikopatientinnen - ausdrücklich nicht (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2018).

Alle Blutungen, die nach der Menopause auftreten, sollten bis zum Beweis des Gegenteils als krebserregend betrachtet und dementsprechend gut untersucht werden. Auch prämenopausale Blutungsanomalien müssen untersucht werden. Dazu empfiehlt sich die frauenärztliche Abklärung, um die Blutungsquelle zu lokalisieren und die Ausdehnung zu bestimmen sowie der transvaginale Ultraschall, um Endometrium und Adnexe zu beurteilen und andere ursächliche Erkrankungen ausschließen zu können. Bei Patientinnen nach der Menopause, die eine Blutung aus der Gebärmutter aufweisen, wird eine Dicke der Gebärmutter Schleimhaut von über 5 mm als verdächtig angesehen (Smith-Bindman et al., 1998). Unterzieht sich die Patientin jedoch einer Hormontherapie oder befindet sich in der Prämenopause kann die alleinige Messung der Endometriumdicke diagnostisch nicht verwertet werden (Deutsche Krebsgesellschaft, et al., 2012). Zur Abklärung von Blutungsstörungen wird zudem die Hysterektomie und fraktionierte Abrasio empfohlen, es sei denn bei einem klinisch eindeutigen Karzinombefund. Ein operatives Staging nach der FIGO-Klassifikation (*F-édération Internationale de G-gynécologie et d'O-bstétrique* (W. Creasman, 2009)) ist seit 1988 Standard. Hierbei erfolgt die ausführliche Untersuchung des Abdomens, eine Entfernung der Gebärmutter und beidseitige

Einleitung

Entnahme der Tuben und Eierstöcke sowie eine Entfernung der Becken- und paraaortalen Lymphknotenstationen. Nur bei durch Komorbiditäten inoperablen Patientinnen und prämenopausalen Patientinnen mit unabgeschlossener Familienplanung, die ein frühes Typ-I-Karzinom aufweisen, kann stattdessen auf alternative (fertilitätserhaltende) Untersuchungen wie das kontrastmittelgestützte MRT kombiniert mit einer diagnostischen Laparotomie ausgewichen werden (Denschlag, et al., 2011).

Die Behandlung des Endometriumkarzinoms hängt vom Stadium ab. Laut S3 Leitlinie Endometriumkarzinom ist dabei wie folgt zu verfahren (D. K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, 2018): Eine konservative Behandlung bietet sich bei Patientinnen mit Hyperplasien des Gebärmutterkörpers ohne vorliegende Atypien an. In der Prämenopause empfehlen sich zyklische oder lokale Gestagene und sonographische Kontrolle nach 3-6 Monaten. Bei postmenopausalen Frauen kann man auch eine Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie erwägen und ansonsten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchführen. Frauen, die Hyperplasien mit Atypien haben, weisen dagegen mit ca. 30% ein hohes Risiko der Entartung auf, weswegen ein rein konservativer Versuch der Behandlung ausschließlich für Frauen mit Kinderwunsch und guter Compliance in Frage kommt. Die Therapie der Wahl liegt hier in der operativen Entfernung des Uterus und der Adnexe. Beim invasiven Karzinom besteht nur bei Patientinnen mit Kinderwunsch, die ein gut differenziertes endometrioides Endometriumkarzinom im FIGO-Stadium Ia aufweisen, die Möglichkeit eines konservativen Behandlungsversuches mit kontinuierlicher oraler Gestageneinnahme. Ansonsten erfolgt immer eine operative Therapie. Diese sollte von einer Zytologieentnahme aus der Bauchhöhle, der Hysterektomie, der beidseitigen Adnexektomie sowie der pelvinen und paraaortalen Lymphknotenentfernung begleitet sein. Bei klarzelligem oder serösem Subtyp muss man zusätzlich mehrere Proben aus dem Peritoneum entnehmen und das Omentum majus entfernen. Im Stadium pT2 wird außerdem eine Resektion der Parametrien nach Wertheim-Meigs empfohlen (Parsons & Cesare, 1959). Eine primäre Strahlentherapie ist angezeigt, wenn eine Inoperabilität durch Komorbiditäten vorliegt. Bei Patientinnen mit hohem lokalem Rezidivrisiko wird zudem eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Frauen mit Endometriumkarzinom des Stadiums Ic G3, II G3 und III bzw. IV, die optimal operiert werden konnten, können sich statt einer Strahlentherapie auch einer Chemotherapie unterziehen. Kann keine Operation und auch keine Bestrahlung durchgeführt werden, kommt die palliative Systemtherapie zur Anwendung (Denschlag, et al., 2011; Deutsche Krebsgesellschaft, et al., 2012; Weyerstahl & Stauber, 2013).

1.3 Endometriose

1.3.1 Ätiologie und Epidemiologie

Als Endometriose bezeichnet man das Vorhandensein von Drüsengewebe und Stroma des Gebärmutterkörpers außerhalb der Gebärmutterhöhle (Weyerstahl & Stauber, 2013). Es ist eine häufige Erkrankung - circa 5-10 % aller Frauen zwischen Menarche und Menopause sind von ihr betroffen. Sie gilt als östrogenabhängig und obwohl sie überwiegend in der Geschlechtsreife auftritt, sind auch etwa 1-2% der postmenopausalen Frauen betroffen (Haas et al., 2012). In Deutschland kommen schätzungsweise 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr vor und 20.000 Frauen werden jedes Jahr zur stationären Behandlung aufgenommen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe & AWMF, 2013). Man kann die Endometriose nach ihrer Lokalisation in drei verschiedene Formen unterteilen (siehe Tabelle 5) (Albrecht, 1955). Sehr häufig kommt sie in den Bereichen des Beckenperitoneums, des Ovars und der Ligamenta sacrouterina vor (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe & AWMF, 2013).

Einleitung

Tabelle 5: Formen der Endometriose nach Weyerstrahl & Stauber (2013)

Formen der Endometriose	
Endometriosis genitalis externa	ektope Endometrioseinseln befinden sich abseits des Uterus in den Organen des kleinen Beckens (z.B. Ovar, Douglas- und Blasenperitoneum, Ligg. sacrouterina)
Endometriosis genitalis interna	Endometrioseinseln befinden sich innerhalb des Myometriums (= Adenomyosis uteri)
Endometriosis extragenitalis	ektope Endometrioseinseln befinden sich abseits des kleinen Beckens (z.B. in Blase, Darm, Ureteren, Lunge)

Die Ätiologie der Endometriose ist multifaktoriell, jedoch ist der genaue Entstehungsweg bis heute nicht geklärt. In der Literatur gibt es unterschiedliche Theorien dazu. Die am besten akzeptierte Theorie ist die Implantationstheorie nach Sampson (1927). Sie besagt, dass während der Regelblutung lebensfähiges Endometriumgewebe rückwärts durch die Tuba uterina in die Bauchhöhle wandert, auf dem Bauchfell ansiedelt, dort invasiv in die Umgebung einwächst und damit zur Entstehung der Endometriose führt. Dieser Vorgang ist physiologisch nachgewiesen und wird durch folgende Tatsachen unterstützt: Das Menstruationsblut enthält vitale Zellen der Gebärmutterkörperschleimhaut, die in das Bauchfell einwachsen können, wobei sie von Östrogenen und Gestagenen beeinflusst werden. Patientinnen mit einer Entwicklungsstörung der Müller-Gänge, die zu einer Abflussbehinderung des Menstruationsbluts führt sowie Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen sind zudem häufiger von der Endometriose betroffen (Weyerstrahl & Stauber, 2013). Außerdem wird vermutet, dass Endometriosezellen lymphogen und hämatogen ausgestreut werden können, was als sogenannte „benigne Metastasierung“ bezeichnet wird (Kaufmann, Costa, & Scharl, 2013). So könnten die Herde in gut durchblutete Organe wie etwa die Leber oder das Zwerchfell verschleppt werden. Bei frauenärztlichen Eingriffen, besonders nach einer Sectio, kann erfahrungsgemäß eine Endometriose im Areal des Hautschnitts der Operationsnarbe auftreten (Francica, 2012). Sampsons Theorie kann jedoch nicht erklären wieso die Endometriose auch bei Patientinnen mit pathologischen Ausbleiben der Regelblutung oder bei Patientinnen ohne vitale Gebärmutter Schleimhaut vorkommen kann, sowie auch bei Männern, die sich einer Prostataentfernung mit anschließender Behandlung durch Östrogene unterzogen haben. Außerdem bleibt unklar warum bei 5-10% der Frauen bei einem eigentlich physiologischen Vorgang überhaupt Endometriosezellen implantieren.

Eine weitere ältere Theorie zur Entstehung der Endometriose ist die Metaplasie-Theorie nach Meyer (Meyer, 1919): Sie geht davon aus, dass Endometrioseherde aus pluripotenten Zölomzellen durch wiederholte Irritationen wie Infektionen oder Östrogengabe entstehen. Durch die Induktion einer Metaplasie werden sie in endometriales Gewebe transformiert. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass der Serumspiegel des zölomepithelassozierten Antigens CA-125 bei Frauen mit Endometriose erhöht ist und, dass auch bei Frauen vor der ersten Regelblutung, bei Patientinnen mit primärer Amenorrhö sowie bei kastrierten Männern mit Östrogenbehandlung die Erkrankung festgestellt wird (Barbieri et al., 1986; Kaufmann, et al., 2013). Nicht ausgeschlossen werden kann, dass retrograd in die Bauchhöhle gelangte Endometriumzellen selbst ein Stimulus für die Metaplasie des Gewebes darstellen. Somit würden sich die Implantations- und Metaplasie-Theorie ergänzen und ein multifaktorielles Geschehen beschreiben (Kaufmann, et al., 2013; Weyerstrahl & Stauber, 2013).

Zudem existiert das Tissue-Injury-and-Repair Konzept (TIAR, Gewebeverletzungs- und Reparaturkonzept nach Leyendecker) (Leyendecker, Wildt, & Mall, 2009). Es besagt, dass die Endometriose auf einer Funktionsstörung der Archimetra beruht. Der Uterus besteht embryologisch aus der sogenannten Archimetra (dem späteren Endometrium und Teilen des Stromas) sowie der Neometra (dem späteren Myometrium). Im Bereich der Übergangszone der beiden Schichten liegt die „Junctional Zone“, an der es zu gestörten Tissue-Tissue-Interaktionen kommen kann. Über eine uterine Hyper- und Dysperistaltik kann es in einem anschließenden Reparaturmechanismus nach der Desquamation zur Dislokation von Endometriumzellen der basalen Schicht der Archimetra in die

Einleitung

Bauchhöhle kommen. Zusätzlich können Zellen der Archimetra in die Neometra einwachsen und damit das Bild einer Adenomyosis uteri erzeugen. Als Ursache der dislozierten Zellen nimmt man einen lokalen Hyperöstrogenismus ausgelöst durch eine Aromataseüberexpression an. Diese Theorie würde das vielgestaltige Auftreten der Endometriose sowohl bei Mädchen vor der Menarche als auch bei Patientinnen ohne funktionsfähiges Endometrium beispielsweise im Rahmen des Rokitansky-Küster-Syndrom erklären (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe & AWMF, 2013; Tunn, Hanzal, & Perucchini, 2009).

1.3.2 Histologie und Stadieneinteilung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Endometriose zu klassifizieren. Am weitesten verbreitet ist der rASRM-Score der American Society for Reproductive Medicine (American Society for Reproductive Medicine, 1997). Er bewertet das Vorhandensein von Endometrioseherden in Beckenperitoneum, Eierstöcken und Eileitern. Je nach Größe und Tiefe der Läsion sowie dem Vorhandensein von Adhäsionen in Eierstöcken und Eileitern und einem partiellen oder komplettem Tubenverschluss werden ihnen verschiedene Punkte zugeordnet. Die Summe der erhobenen Punkte ergibt einen Wert, mit dem sich die Endometriose in vier verschiedene Schweregrade einteilen lässt (siehe Tabelle 6). Der rASRM-Score ist sehr leicht anwendbar, jedoch berücksichtigt er nicht die Morphologie der Läsionen und korreliert zudem nicht mit der Schmerzsymptomatik der Patientinnen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe & AWMF, 2013; Guzick et al., 1997). Ein zusätzlicher Nachteil liegt darin, dass er sich nur auf die oberflächliche Endometriose bezieht. Tiefe Erkrankungsformen im retroperitonealen Raum werden nicht miterfasst.

Tabelle 6: Schweregrade der Endometriose (rASRM-Score) nach der American Society for Reproductive Medicine (1997)

Schweregrade der Endometriose	Punkte
Stadium I: minimale Endometriose	1-5
Stadium II: milde Endometriose	6-15
Stadium III: moderate Endometriose	16-40
Stadium IV: schwere Endometriose	> 40

Für die tief infiltrierende Endometriose soll nach der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe deshalb zusätzlich die ENZIAN-Klassifikation der Stiftung Endometrioseforschung angewandt werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe & AWMF, 2013; Stiftung Endometrioseforschung, 2012; Tuttlies et al., 2005). Dieser Klassifikation, die 2005 erarbeitet und 2012 revidiert wurde, ist das aus der Onkologie bekannte TNM-System zugrunde gelegt. Die tief infiltrierende Endometriose weist durch ihr infiltrierendes Wachstum mit Organüberschreitung Ähnlichkeiten zu malignen Tumoren auf. Die ENZIAN-Klassifikation unterteilt die Endometrioseherde nach ihrer Lokalisation in A (Douglas-Raum, Vagina und Uterus), B (Ligg. sacrouterinae, Parametrien, Beckenwand und extrinsischer Ureter), C (Bereich um das Rektum) und F (uterine bzw. andere extragenitale Orte). Nach ihrer Größe werden sie außerdem den Stadien 1-3 zugeordnet (siehe Abbildung 4). Der ENZIAN-Score wird derzeit hauptsächlich in Deutschland verwendet und ist für zertifizierte Endometriosezentren verpflichtend (Haas, Shebl, Shamiyeh, & Oppelt, 2013).

Einleitung

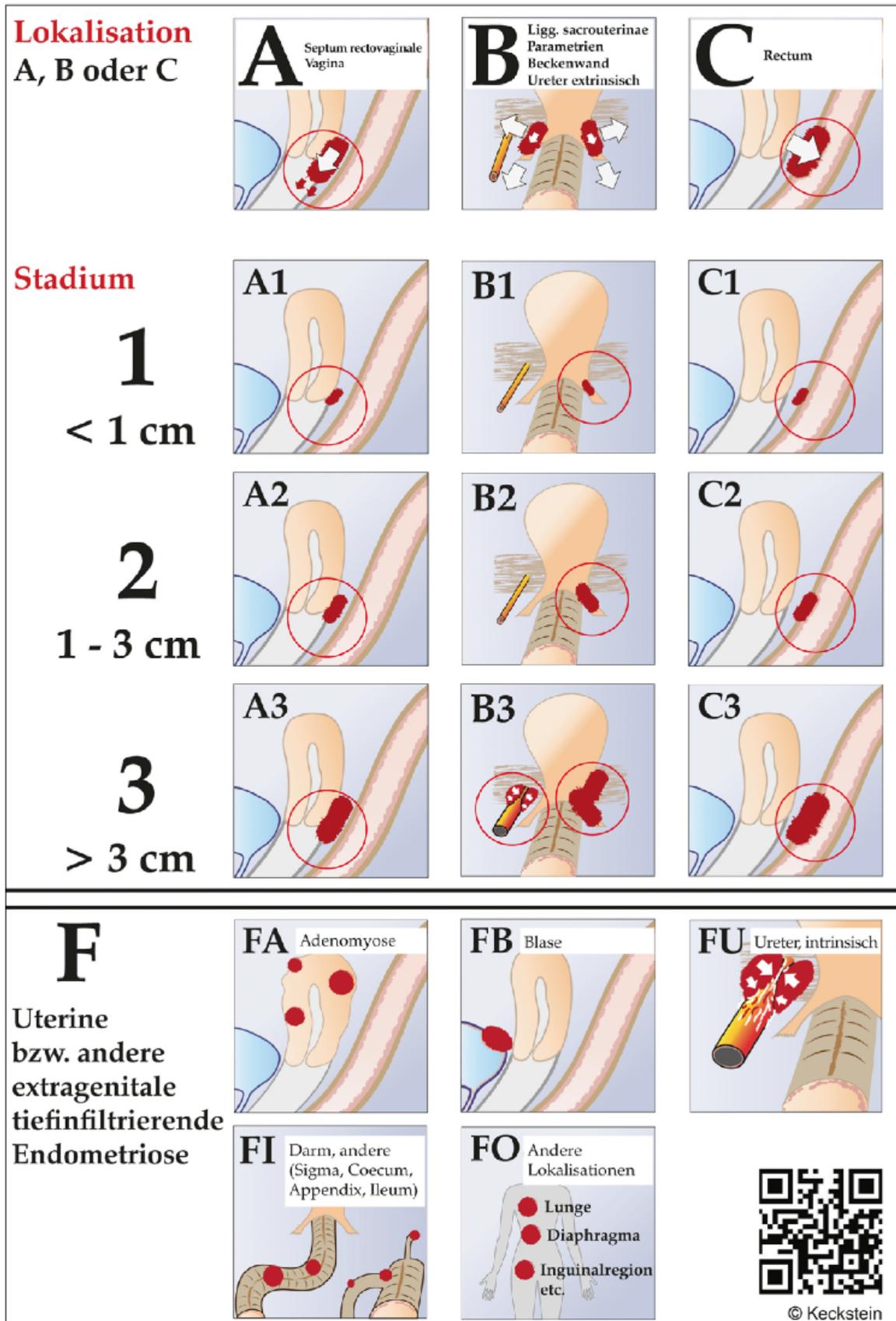


Abbildung 4: ENZIAN-Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose, Stiftung Endometrioseforschung (2012)

Einleitung

Die Endometriose ist zwar pathohistologisch als eine gutartige Krankheit anzusehen, jedoch ist eine organübergreifende Ausdehnung durch infiltratives Wachstums möglich, was große operative Eingriffe nötig machen kann (Ulrich, Drienko, Müller, & Keckstein, 2012). Zudem kann sie die Vorläuferläsion von peritonealen und extragenitalen Neoplasien des Müllerschen Epithels sein, besonders von endometrioiden und klarzelligen Adenokarzinomen, aber auch von endometrioiden Stromalen Sarkomen und Adenosarkomen (Benoit et al., 2006; Clement, 2007; Stern et al., 2001). Zu 80% sind aus Endometriose hervorgegangene Malignome Ovarialkarzinome, den restlichen Anteil machen extragonadale Tumoren aus, wobei sich die Karzinome auch noch entwickeln können, wenn die Endometriose bereits Jahre zurückliegt (Pearce et al., 2012; Ulrich et al., 2005; Vlahos, Economopoulos, & Fotiou, 2010). Nach einer Studie von Aris (2010) kann die Endometriose die Entstehung von Ovarialkarzinomen um 5 Jahre beschleunigen. Laut Van Gorp (2004) findet sich die Endometriose in 35,9% der Fälle am häufigsten in klarzelligen und in 19% der Fälle am zweithäufigsten in endometrioiden Ovarialkarzinomen. Das Gesamtrisiko einer malignen Transformation der Endometriose im Ovar wird mit 2,5% beziffert, wobei dieser Wert unterschätzt sein kann (Van Gorp, et al., 2004). Verschiedene Studien haben einige molekulare Mechanismen identifiziert, die zur Aktivierung oder Inaktivierung von bestimmten Signalwegen in Endometriose-assoziierten Karzinomen führen. So spielen beispielsweise der Verlust von ARID1A, die Aktivierung von PIK3CA, die Veränderung von PP2A und die Dysregulation von Wnt-/ β -Catenin Signalen eine Rolle (Daichi Maeda & le-Ming Shin, 2013; Matsumoto et al., 2015; Wiegand, et al., 2010; Xiao, Awadallah, & Xin, 2012).

1.3.3 Therapie und Prognose

Leitsymptome der Endometriose sind Dysmenorrhö und Dyspareunie in 50-60% der Fälle, abdominelle Schmerzen (häufig zyklusabhängig in 30-40% der Fälle), Blutungsstörungen in 5-15% der Fälle und Infertilität in 30-50% der Fälle (Prentice, Stewart, Mohiuddin, & Johnson, 2012; Weyerstahl & Stauber, 2013). Nach der Menopause verbessern sich die Symptome häufig, da die Endometrioseaktivität der hormonellen Steuerung unterliegt. Etwa die Hälfte aller Frauen mit einem Endometriosebefund ist asymptomatisch. Das Stadium der Endometriose korreliert nicht immer mit den Beschwerden (Gruppo Italiano per lo Studio, 2001). So können Patientinnen mit minimaler Endometriose stärkste Schmerzen haben, während umgekehrt Patientinnen mit großen Endometrioseherden kaum Beschwerden zeigen (Roman et al., 2012).

Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome der Endometriose und dem Stellen der korrekten Diagnose vergehen im Durchschnitt 10 Jahre, da die Symptomatik vielfältig ist (Hudelist et al., 2012). Nur im Falle eines unerwünschten Kinderwunsches wird die Diagnose meist etwas früher gestellt, da die Endometriose meistens im Rahmen der Laparoskopie zur Überprüfung der Tubendurchgängigkeit nachgewiesen werden kann. In der gynäkologischen Untersuchung können bei der selten vorkommenden Vulva-, Vagina- oder Portioendometriose blau schimmernde, knotige umschriebene Herde imponieren (Weyerstahl & Stauber, 2013). Typischerweise können bei der Palpation des kleinen Beckens außerdem ein schmerzhafter Douglas-Raum, der Portiolüftungsschmerz, eine fixierte Retroflexio uteri durch Verwachsungen mit Endometrioseherden sowie teigige und druckdolent tastbare Ovarialtumoren bei Endometriosezysten des Eierstöcke auffallen. Mittel der Wahl um die Diagnose zu sichern ist jedoch die Bauchspiegelung, die bei Verdacht auf Endometriose durchgeführt werden sollte, da sich nur hierbei Lokalisation, Ausmaß und Aktivitätsgrad feststellen lassen (Garry, 2004; Weyerstahl & Stauber, 2013). Differenzialdiagnostisch sollte bei Zysten im Ovar immer auch ein Ovarialkarzinom ausgeschlossen werden.

Die Therapie der Wahl stellt die laparoskopische Entfernung der Endometrioseherde dar. Sie kann erwiesenermaßen zu einer Reduktion der Schmerzen beitragen (Jacobson, Duffy, Barlow, Koninckx, & Garry, 2009). Gründe für eine operative oder auch medikamentöse Behandlung stellen anhaltende Kinderlosigkeit, starke Schmerzen und Funktionseinschränkungen des befallenen Organs dar. Jedoch muss eine Frau ohne Kinderwunsch und ohne Beschwerden nicht unbedingt behandelt werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe & AWMF, 2013). Medikamentös können sowohl Analgetika gegen die Dysmenorrhö, als auch die Gabe von GnRH-Agonisten oder oralen Kontrazeptiva zur präoperativen Verkleinerung der Endometrioseläsionen sowie die kontinuierliche Gabe von Gestagen-Präparaten zur längerfristigen Nachbehandlung nach operativer Therapie

Einleitung

eingesetzt werden (Brown, Kives, & Akhtar, 2012; Brown, Pan, & Hart, 2010; Weyerstahl & Stauber, 2013).

Die Endometriose hat trotz der vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten ein hohes Rezidivrisiko. Nach operativer Entfernung hängt es vor allem von der Radikalität und Vollständigkeit der Sanierung ab. In der Literatur werden stadienabhängig Rezidivraten von 20-80% berichtet (Schweppe, 2005). Nur bei minimaler Endometriose scheint eine Ausheilung möglich zu sein. Mit Beginn der Menopause verschwinden die Symptome und Befunde jedoch allmählich (Weyerstahl & Stauber, 2013).

1.4 Tumorsuppressorgene

1.4.1 ARID1A

ARID1A steht für „AT-rich interaction domain 1A“ und gehört zu den Chromatin Remodeling Genen. Diese können mithilfe von ATP Hydrolyse die Chromatin-Struktur der DNA verändern, um Proteinen der Transkription, Replikation oder Reparatur Zugang zur kondensierten DNA zu erlauben und dadurch unter anderem die Genexpression zu kontrollieren (GeneCards - The human gene database - ARID1A Gene, 2020). Das Tumorsuppressorgen ARID1A kodiert für das gleichnamige Protein ARID1A, auch BAF250a oder p270, welches den Schlüsselbestandteil des SWI-SNF Chromatin Remodeling Komplexes darstellt (Guan, Wang, & Shih Ie, 2011). Dieser Komplex wird für die Aktivierung von Genen durch Transkriptionsfaktoren benötigt, die normalerweise durch das Chromatin unterdrückt wird. Es wird vermutet, dass das Protein ARID1A dem SWI-SNF Chromatin Remodeling Komplex seine Spezifität verleiht und ihn über DNA-Protein-Interaktionen an seine Zielstruktur heranführt (Samartzis, Noske, Dedes, Fink, & Imesch, 2013). ARID1A besitzt wie alle 15 Proteine der ARID-Familie eine charakteristische, durch die Evolution konservierte 100 Aminosäuren lange Domäne, mit der es sequenzunspezifisch an Regionen der DNA binden kann (Dallas et al., 2000). Es wurden bislang sieben ARID-Subgruppen identifiziert und innerhalb der Gruppe ARID1 gibt es die Formen A und B (Wilsker et al., 2005; Wu & Roberts, 2013). ARID1A ist auf dem Chromosom 1p lokalisiert und sein Protein wird vor allem im Zellkern exprimiert. Die Expression von ARID1A ist dabei abhängig vom Zellzyklus: in den Phasen G0/G1 wird es stärker exprimiert als in den Phasen S und G2/M (Flores-Alcantar, Gonzalez-Sandoval, Escalante-Alcalde, & Lomeli, 2011).

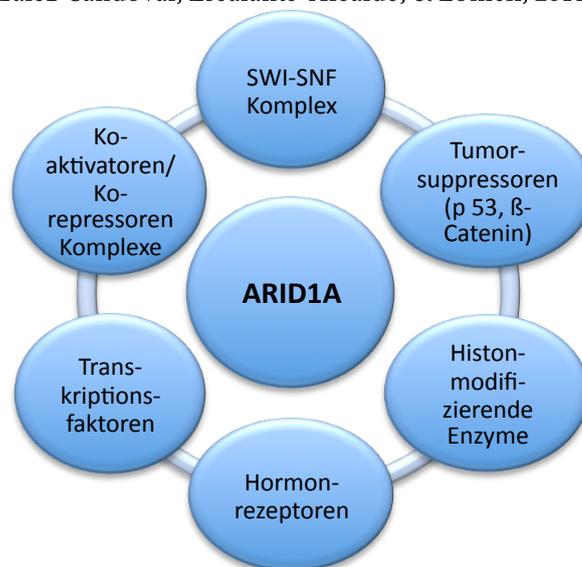


Abbildung 5: Proteininteraktionen von ARID1A

ARID1A interagiert mit zahlreichen Proteinen (siehe Abbildung 5). Am besten untersucht ist seine Rolle als Teil des SWI-SNF Chromatin Remodeling Komplexes, dessen Aktivität es durch die Bindung von bestimmten Transkriptionsfaktoren, Koaktivatoren und Korepressoren sowie histonmodifizierenden Enzymen beeinflussen kann (Dallas et al., 1998). Einige Studien haben ARID1A auch in Verbindung mit Hormonrezeptoren, besonders Glukokortikoid-, Östrogen- und

Einleitung

Androgenrezeptoren gebracht (Inoue et al., 2002; Nie et al., 2000). Es soll die nukleare hormoninduzierte Transkription verändern können. Unklar ist, ob seine Rolle in der Regulation von Hormonen zur Entstehung von Tumoren beiträgt, jedoch sind Mutationen von ARID1A häufig bei Organen wie Brust, Eierstöcken oder Uterus anzutreffen, die hormonellen Einflüssen ausgesetzt sind (Wu & Roberts, 2013). ARID1A interagiert auch mit den Signalwegen von anderen Tumorsuppressorgenen wie etwa p53. Es konnte gezeigt werden, dass sich p53 direkt mit dem C-terminalen Ende des ARID1A-Proteins verbindet (Guan, Wang, et al., 2011). Dieser Komplex scheint erforderlich für die Aktivierung von p53-abhängigen Genen zu sein, die tumorsuppressive Aufgaben haben. Außerdem kommen ARID1A-Mutationen häufig zusammen mit Mutationen des Tumorsuppressors β -Catenin im Wnt/ β -Catenin-Signalweg vor (Guichard et al., 2012). Die Mutation von ARID1A scheint eine Umverteilung des β -Catenins aus der Zellmembran in den Zellkern zu bewirken und darüber onkogenetische Signalwege zu aktivieren (Yan et al., 2014). Da ARID1A so vielfältige Interaktionen eingehen kann, ist das Verständnis über die funktionellen Auswirkungen einer Mutation noch sehr gering (Samartzis, et al., 2013).

Mutationen von ARID1A sind typischerweise Frameshift- oder Nonsense-Mutationen, die zu einem Verlust der Proteinexpression führen (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Sie können viele verschiedene Karzinome betreffen. Am häufigsten treten sie in klarzelligen Ovarialkarzinomen auf (46-57%), am zweithäufigsten in endometrioiden Ovarialkarzinomen (30%) (S. Jones et al., 2010; Wiegand, et al., 2010). Häufige Mutationen von ARID1A betreffen auch Endometriumkarzinome mit endometrioidem (29%), klarzelligem (26%) oder serösem (18%) Subtyp (Guan et al., 2011; Guan, Wang, et al., 2011; Wiegand et al., 2011). Daneben kann der Verlust von ARID1A aber auch pankreatische (8-45%) und gastrische Adenokarzinome (8-29%), sowie hepatozelluläre (10-17%) und Mamma Karzinome betreffen (4-35%) (Birnbaum et al., 2011; Guichard, et al., 2012; S. Jones et al., 2012; Mamo et al., 2012; Shain & Pollack, 2013; K. Wang et al., 2011). Laut einer Untersuchung von Wiegand (2010) treten ARID1A-Mutationen und der Verlust der Proteinexpression auch in atypischen Endometrioseherden auf, die sich angrenzend an endometrioidem oder klarzelligem Ovarialkarzinomgewebe befinden, jedoch fanden sich die Mutationen nicht in weiter entfernt liegenden nicht-atypischen Endometriosebefunden. Dies deutet daraufhin, dass der Verlust von ARID1A ein frühes Element in der Entwicklung eines klarzelligen oder endometrioiden Ovarialkarzinoms aus einer Endometriose sein könnte (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Ungeklärt ist jedoch, in welcher Phase der Umwandlung zu neoplastischem Gewebe die ARID1A Mutationen in Endometrioseherden auftreten und ob sie auf atypische Endometriosebefunde beschränkt sind oder ob sie auch bei nicht atypischen Endometrioseherden auftreten können (Samartzis, et al., 2013). Eine Untersuchung von Tsuda (2000) konnte zeigen, dass ein Verlust des ARID1A Gens zudem häufig mit einer Mutation im PIK3CA Gen assoziiert ist, die sowohl bei Ovarial- als auch bei Endometriumkarzinomen vorkommt. Diese Erkenntnis legt die Annahme nahe, dass es Verbindungen zwischen den beiden Signalwegen geben könnte.

1.4.2 p53

p53 ist ein sehr gut untersuchtes Tumorsuppressorgen, das eine Schlüsselrolle in der Regulation des Zellzyklus einnimmt (Levine, 1997). Es hat ein Molekulargewicht von 53 kD und befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom Nummer 17 (McCluggage, 2006). Ein Defekt von p53 ist an etwa 50% aller Tumorerkrankungen beteiligt (National Center for Biotechnology Information (US), 1998). Seine Funktion besteht in der Überwachung der Unversehrtheit der DNA. Kommt es zu starken DNA-Schädigungen, kann es den Zellzyklus solange blockieren bis die Schäden repariert sind. Ist eine Reparatur nicht mehr durchzuführen, erfolgt eine Einleitung des programmierten Zelltods, um die Vermehrung und Entartung von geschädigten Zellen zu verhindern (Rassow, Hauser, Netzker, & Deutzmann, 2012). Der Wirkmechanismus ist dabei folgender (siehe Abbildung 6): Jede wachsende Zelle besitzt in kleinen Mengen p53. Die MDM2-Ubiquitin-Ligase hält jedoch seine Konzentration gering, da das Protein nach Synthese sofort ubiquityliert und durch das 26-S-Proteasom abgebaut wird. Treten nun DNA-Schäden auf werden über verschiedene Mechanismen die Proteinkinasen ATM, ATR und DNA-PK aktiviert, die wiederum p53 phosphorylieren und damit aktivieren können. In dieser

Einleitung

Form kann es nicht mehr über das Enzym MDM2 und das 26-S-Proteasom abgebaut werden. p53 akkumuliert in der Zelle und stimuliert als Transkriptionsfaktor unter anderem die Expression von p21^{Cip1} und Bax. Bei Zellen, die sich im Zellzyklus in der Anfangsphase von G1 befinden, wird über p53 der Cyclin-Kinase-Inhibitor p21^{Cip1} induziert, der die Cyclin-abhängigen Kinasen CDK4 und CDK6 hemmt, welche auch über den Tumorsuppressor p16 inhibiert werden können. Dadurch wird die Phosphorylierung des Tumorsuppressors Rb (Retinoblastom) unterdrückt. Rb bindet den Transkriptionsfaktor E2F, der nun nicht mehr freigesetzt wird und keine Gene für die S-Phase mehr aktivieren kann. Dadurch wird der Zellzyklus arretiert, die Zelle kann nicht mehr in die S-Phase eintreten und es entsteht Zeit für die Reparatur der DNA. Befindet sich die Zelle andererseits bereits in der Teilungsphase, kann p53 auch die Expression von Bax, einem proapoptotischen Protein, und weiteren an der Apoptose beteiligten Faktoren stimulieren. So wird bei irreparablen DNA-Schäden der Zelltod eingeleitet. Ist das p53-Gen mutiert, können sich also Schädigungen der DNA anhäufen und damit die Tumorentstehung begünstigen (Rassow, et al., 2012; Sauermost et al., 1999).

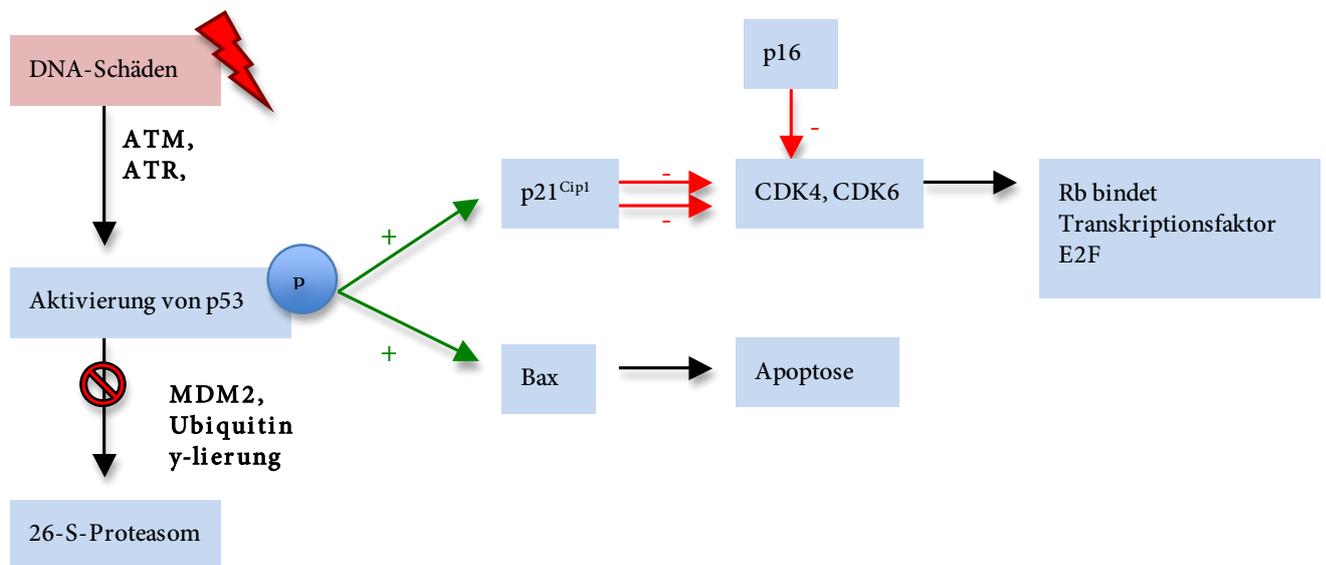


Abbildung 6: Funktionsweise von p53 adaptiert nach Rassow et. al (2012)

Die Mutation von p53 führt zu einer aberranten Proteinexpression. Am häufigsten kann man dabei eine starke Überexpression des Proteins im Zellkern beobachten, die 60% oder mehr der Zellen betrifft. Dies entspricht einer Missense-Mutation des Tumorsuppressorgens. Sie bedingt die Änderung der Konformation von p53, beeinflusst dadurch positiv seine Stabilität und führt dazu, dass es über immunhistochemische Anfärbung stark sichtbar gemacht werden kann. Andererseits kann aber auch das völlige Fehlen einer p53-Färbung Ausdruck einer Mutation des Gens sein. Grundlage ist hierbei eine Nonsense-Mutation des Tumorsuppressorgens, die zu einem verkürzten Protein führt, den der p53-Antikörper nicht detektieren kann (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014; Mayr & Diebold, 2000; McCluggage, 2006).

Eine Mutation von p53 ist die häufigste Veränderung, die in der Entwicklung von Tumoren beim Menschen vorkommt. Auch beim Ovarial- und Endometriumkarzinom zählt sie zu einem der häufigsten genetischen Ereignisse. In über 90% der Fälle tritt sie bei high-grade serösen Tumoren des Ovars auf, wodurch diese gut von low-grade serösen Karzinomen unterschieden werden können, die in der Regel keine p53-Mutation aufweisen (Vang, Shih Ie, & Kurman, 2009). Aber auch klarzellige (12%) und endometrioid (11-60%) Subtypen des Ovars zeigen Mutationen von p53 (Kobel et al., 2013). Genauso können p53-Mutationen bei klarzelligen (30-40%) und schlecht differenzierten endometrioiden (30%) Endometriumkarzinomen auftreten (An, Logani, Isacson, & Ellenson, 2004; Lax, Kendall, Tashiro, Slebos, & Hedrick, 2000). In verschiedenen Studien konnte auch gezeigt werden, dass atypische Endometrioseherde und Endometriosebefunde, die sich in der Nähe zu Ovarialkarzinomen befinden, häufig mit p53 Mutationen assoziiert sind (Bayramoglu & Duzcan, 2001; Nezhat et al., 2002; Sainz de la Cuesta, Izquierdo, Canamero, Granizo, & Manzarbeitia, 2004).

Einleitung

1.4.3 p16

p16 ist ein Tumorsuppressor und gehört wie p21 zu den CDK-Inhibitoren. Neben p15, p18 und p19 wird es der Ink4-Familie zugeordnet. Die Vertreter dieser Gruppe binden und hemmen spezifisch die CDK 4 und 6 im Komplex mit Cyklin D und können dadurch die Arretierung des Zellzyklus in der G1-Phase auslösen (siehe Abbildung 6 und 7) (McCluggage, 2006; Rassow, et al., 2012). Normalerweise phosphoryliert die CDK 4 und 6 das Retinoblastomprotein Rb, was die Freigabe des Transkriptionsfaktors E2F bewirkt. Dieser kann wichtige Zielgene im Zellkern aktivieren, um damit die Weiterführung des Zellzyklus in die S-Phase zu ermöglichen (Hara et al., 1996; Rassow, et al., 2012; Rayess, Wang, & Srivatsan, 2012). Das Rb-Protein sorgt gleichzeitig für eine Regulierung von p16 durch negative Rückkopplung (Montebugnoli et al., 2010). Wird Rb aktiviert blockiert es die p16-Expression, ist es dagegen durch Dephosphorylierung inaktiviert führt dies zu einer vermehrten Bildung von p16 (Shapiro et al., 1995).

p16 wird im Zellkern exprimiert und vom CDKN2A-Gen kodiert, welches sich auf dem menschlichen Chromosom Nummer 9 befindet. Das CDKN2A-Gen ist in vielen Krebsarten mutiert, hypermethyliert oder über eine Deletion verloren gegangen (Liggett & Sidransky, 1998). Histologisches Korrelat ist der Verlust der p16 Expression nach immunhistochemischer Anfärbung. Das p16 Protein kann jedoch auch überexprimiert sein, wenn das Rb-Protein funktionell inaktiviert wird (Sano, Oyama, Kashiwabara, Fukuda, & Nakajima, 1998). Dies kann beispielsweise durch eine Infektion mit humanen Papillomaviren über das virale Onkoprotein E7 verursacht werden. Über eine Hypomethylierung des p16^{Ink4a} Promotors wird eine Überexprimierung und Akkumulation des Proteins in der Zelle ausgelöst (Pathak, Singh, Agarwal, & Amit, 2017). Diese Pathogenese spielt eine Rolle bei der Entstehung von oropharyngealen und Kopf-Hals Tumoren, aber auch im weiblichen Genitaltrakt kann p16 als Indikator für eine Infektion mit HPV dienen (Reed et al., 1996; Reimers et al., 2007). So wird eine Überexprimierung vom p16-Protein als Marker für eine erhöhte Konzentration der viralen Onkogene von high-risk HPV-Typen in dysplastischen zervikalen Zellen verwendet (Klaes et al., 2001). p16 kann jedoch auch auf dem Boden einer genetischen Läsion, die das Rb-Protein direkt oder indirekt betrifft, hochreguliert und damit überexprimiert werden.

Ein Funktionsverlust von p16 zählt mit der Mutation von p53 zu den häufigsten genetischen Ereignissen bei der menschlichen Krebsentstehung (Liggett & Sidransky, 1998). So kommt die Mutation von CDKN2A beispielsweise in Adenokarzinomen des Pankreas, Melanomen, Tumoren von Lunge, Larynx und Oropharynx sowie Ösophagus- und Magenkarzinomen vor (Caldas et al., 1994; Helgadottir et al., 2014; Igaki et al., 1994). Auch Ovarial- bzw. Endometriumkarzinome sind betroffen. Laut einer Studie von Phillips et al. (2009) zeigen seröse Ovarialkarzinome eher eine Überexpression von p16, während klarzellige und endometrioid Subtypen normale oder keine p16 Expression (in 25% bzw. 33%) aufweisen (Ichikawa et al., 1996; Phillips, et al., 2009). Endometrioid Endometriumkarzinome zeigen normalerweise eine positive p16 Expression, während klarzellige Subtypen in bis zu 33% der Fälle eine p16-Überexpression und in bis zu 65% der Fälle einen Verlust der p16-Expression aufweisen (McCluggage & Jenkins, 2003; Reid-Nicholson et al., 2006). Endometrioseherde zeigen typischerweise p16 negative oder fokal positive Färbungen, wodurch sie sich von diffus positiven Adenokarzinomen unterscheiden lassen (O'Neill & McCluggage, 2006).

1.4.4 p21

p21 gehört zu den Inhibitoren von Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs). CDKs sind periodisch aktivierbare Proteinkinasen, die an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Sie werden über die Bindung von Cyclinen, Phosphorylierungsvorgänge und CDK-Inhibitorproteinen wie p21 reguliert. In einem Komplex mit phasenspezifisch exprimierten Cyclinen sind sie aktiv und können durch die Phosphorylierung von bestimmten Enzymen und Transkriptionsfaktoren den nächsten Schritt im Zellzyklus einleiten. Über eine Bindung von CDK-Inhibitorproteinen (CKI) führen sie dagegen zu einer Arretierung des Zellzyklus. Es gibt zwei verschiedene Gruppen von CKIs, die Ink4-Familie und die Cip/Kip-Familie. p21 gehört wie p27 oder p57 der Cip/Kip-Familie an und kann die CDK 4 und 6 im Komplex mit Cyklin D sowie die CKD 2 im Komplex mit Cyklin E und damit den Übertritt der Zelle aus der G1-Phase in die S-Phase hemmen (siehe Abbildungen 6 und 7). Dadurch entsteht Zeit für Reparatur von DNA-Schädigungen. Ist es durch eine Mutation in seiner Funktion beeinträchtigt kann dies zu einer

Einleitung

Entartung der Zelle und Krebsentstehung beitragen, weswegen p21 auch als Tumorsuppressor bezeichnet wird (Abbas & Dutta, 2009; Harper, Adami, Wei, Keyomarsi, & Elledge, 1993; Rassow, et al., 2012; Yang, Perkins, Ohno, Nabel, & Nabel, 1995).

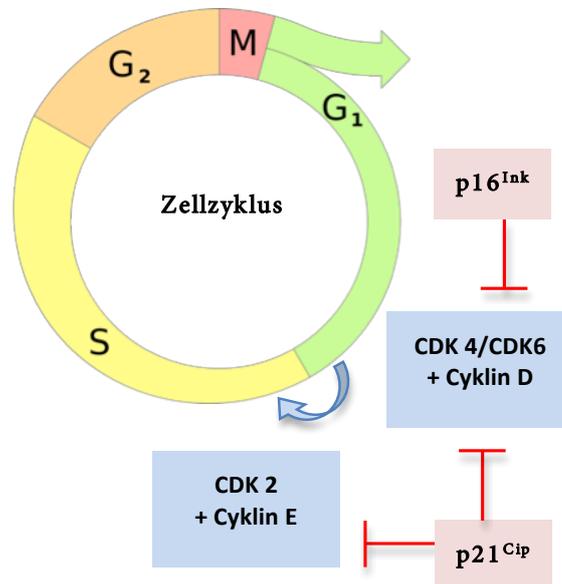


Abbildung 7: Funktion von p21 und p16 im Zellzyklus adaptiert nach Ural et al. (2012)

Das für p21 kodierende Gen befindet sich auf dem Chromosom 6 und das nur 165 Aminosäuren lange Protein vermittelt p53-abhängig den Zellzyklusarrest in Phase G₁ (Abbas & Dutta, 2009). Neuere Studien zeigen allerdings, dass p21 sowohl als Tumorsuppressor bei Expression im Zellkern als auch als Onkogen bei zytoplasmatischer Expression agieren kann. In Karzinomen des Gebärmutterkörpers, der Brust und der Speiseröhre korrelierte eine verstärkte zytoplasmatische p21 Expression mit der Tumorprogression (Ceccarelli et al., 2001; Cheung et al., 2001; Sarbia & Gabbert, 2000). Besson et al. (2004) vermuten, dass die Kontrolle der subzellulären p21-Lokalisation einen wichtigen Regulator auf dem Weg vom nukleären Tumorsuppressor zum zytoplasmatischen Onkogen darstellt. Andererseits zeigen Studien, dass die Mutation von p21 und der Verlust der p21-Expression zur Tumorentstehung und einer schlechten Prognose in verschiedenen Krebsarten wie kleinzelligem Lungenkrebs, kolorektalen und Zervixtumoren, sowie Ovarial- und Endometriumkarzinomen beiträgt (Komiya et al., 1997; X. Lu, Toki, Konishi, Nikaido, & Fujii, 1998; Roh et al., 2004; I. Skirnisdottir & Seidal, 2013; Zirbes et al., 2000). In Ovarialkarzinomen zeigt sich ein p21-Expressionsverlust in 31% bei klarzelligen und in 60% bei endometrioiden Subtypen (I. Skirnisdottir & Seidal, 2013). Dabei tritt dieser Expressionsverlust vor allem in Zellen auf, die auch für den Tumorsuppressor p53 Mutationen zeigen (Elbendary et al., 1996). Außerdem konnte man nachweisen, dass die zytoplasmatische Expression von p21 ein schlechteres Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Cisplatin verursacht (Xia et al., 2011). Endometriumkarzinome sind in 17-50% der Fälle von einem p21-Expressionsverlust betroffen, je nach Differenzierungsgrad (Buchynska & Nesina, 2006).

1.4.5 β -Catenin

β -Catenin ist ein Tumorsuppressorprotein, das je nach seiner zellulären Lokalisation vielfältige Funktionen ausüben kann. Es wird durch das β -Catenin Gen CTNNB1 auf dem Chromosom Nummer 3 kodiert und spielt neben seiner Beteiligung an der Koordination der Zell-Zell-Adhäsion eine zentrale Rolle im Wnt-Signalweg (Kraus et al., 1994; M. Li & Zang, 2010). Dieser Signalweg ist wichtig für die Steuerung der Differenzierung während der Embryonalentwicklung und ist essenziell für die Proliferation der Stammzellen bestimmter Schleimhäute wie der des Dickdarms (Rassow, et al., 2012). Seine Zielgene regulieren die Zellproliferation und Apoptose, wodurch sie auch die Krebsentstehung und -progression vermitteln können (Arend, Londono-Joshi, Straughn, & Buchsbaum, 2013). Der

Einleitung

Wnt-Signalweg besteht aus drei verschiedenen Signaltransduktionskaskaden mit unterschiedlichen Aufgaben: dem kanonischen Wnt-Signalweg, der für die Regulation der Gentranskription zuständig ist, dem nicht-kanonischen PCP (planar cell polarity) Wnt-Signalweg, der das Zytoskelett reguliert und dem nicht-kanonischen Wnt/Calcium-Signalweg, der für die Kontrolle der intrazellulären Calcium-Konzentration verantwortlich ist (Moon, Kohn, De Ferrari, & Kaykas, 2004).

β -Catenin spielt vor allem im erst genannten Signalweg eine entscheidende Rolle (siehe Abbildung 8). In Abwesenheit von Wnt spielt β -Catenin bei der Zell-Zell-Adhäsion eine Rolle und bindet daher überwiegend an E-Cadherin, ein membranständiges Zelladhäsionsprotein. In Zusammenarbeit mit α -Catenin heftet es sich an Aktinfilamente vom Cytoskelett. Dagegen ist die Menge an β -Catenin im Zellplasma sehr niedrig. Hier wird es an einen Degradationskomplex aus AXIN (AXIN = axis-inhibition-protein), der GSK3 (GSK3 = Glykogen-Synthase-Kinase 3) und APC (APC = adenomatous polyposis coli) gebunden (siehe Abbildung 8a). Die GSK3 phosphoryliert das β -Catenin, was das Signal für die ubiquitinvermittelte Proteolyse und damit seinen Abbau gibt. Eine physiologische Inhibition dieses Prozesses findet in Anwesenheit von Wnt statt (siehe Abbildung 8b). Wnt sind cysteinreiche Glykoproteine, die als interzelluläre Signalmoleküle dienen. Sie binden an Transmembranrezeptoren der Frizzeld-Familie und ihre Korezeptoren LRP5 und 6 (LRP = low-density-lipoprotein-receptor-related-protein). Über einen noch unbekanntenen Mechanismus wird anschließend das Protein DSH (DSH = Dishevelled) phosphoryliert, welches wiederum eine Phosphorylierung des β -Catenins als Teil des Degradationskomplexes und damit seinen Abbau verhindert. β -Catenin sammelt sich in der Zelle an und kann über einen noch nicht verstandenen Weg in den Zellkern gelangen. Dort steht es als Kofaktor für Transkriptionsfaktoren aus der TCF/LEF-Familie (TCF = T-cell-factor, LEF = lymphoid-enhancer-binding-protein) bereit, welche mitogene Gene transkribieren, die für die neoplastische Transformation und Tumorprogression von Bedeutung sind (MacDonald, Tamai, & He, 2009; Moon, et al., 2004; Rasso, et al., 2012).

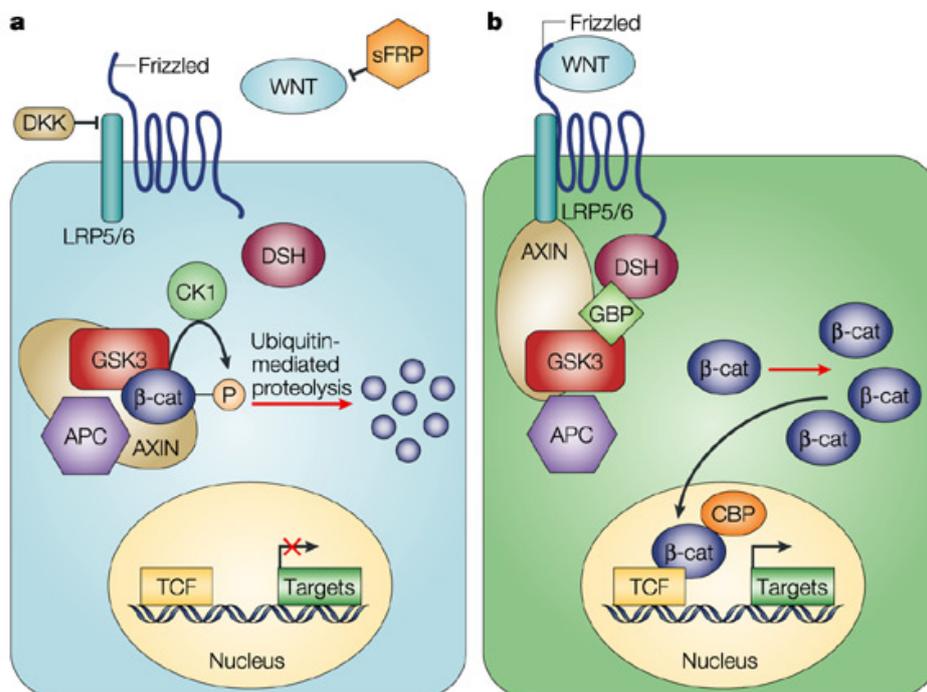


Abbildung 8: a) Signalweg ohne Wnt, b) Signalweg mit Wnt, Moon et al. (2004)

Einleitung

Immunhistochemische Reaktionen können genutzt werden, um eine Aktivierung des Wnt-Signalwegs im Tumorgewebe nachzuweisen. Tumoren, denen ein deregulierter Wnt Signalweg zugrunde liegt, zeigen eine Akkumulation des β -Catenin Proteins im Zellkern. Dagegen zeigen Karzinome mit intaktem Wnt-Signalweg eine membrangebundene β -Catenin Färbung (M. Li & Zang, 2010; Moon, et al., 2004). Einige Studien belegen, dass auch der komplette Verlust der β -Catenin Expression (Färbung weder im Zellkern noch an der Zellmembran) zur Kanzerogenese beiträgt (Demunter, Libbrecht, Degreef, De Wolf-Peeters, & van den Oord, 2002; Faleiro-Rodrigues, Macedo-Pinto, Pereira, & Lopes, 2004; Rosen et al., 2010). Die Deregulierung des Wnt-Signalwegs mit einer nukleären Expression von β -Catenin ist mit vielen Tumorarten assoziiert wie hepatozellulären und kolorektalen Karzinomen sowie malignen Tumoren der Lunge, der Mamma, des Ovars und des Endometriums (Morin, 1999). Besonders häufig tritt die Veränderung in endometrioiden Adenokarzinomen des Endometriums (39%-47%) und des Ovars (16-38%) auf (Moreno-Bueno et al., 2001; Palacios & Gamallo, 1998; Schlosshauer, Ellenson, & Soslow, 2002; Scholten, Creutzberg, van den Broek, Noordijk, & Smit, 2003). Dagegen scheinen klarzellige Ovarial- und Endometriumkarzinome deutlich seltener von dysregulierten Wnt-Signalwegen betroffen zu sein (Barbolina, Burkhalter, & Stack, 2011). Verschiedene Studien zeigen außerdem, dass für die Pathophysiologie der Endometriose ebenfalls ein aberrant aktiver Signalweg von Wnt und β -Catenin wichtig zu sein scheint (Matsuzaki, Botchorishvili, Pouly, & Canis, 2014; Matsuzaki & Darcha, 2013; Matsuzaki, Darcha, Maleysson, Canis, & Mage, 2010).

Fragestellung

2 Fragestellung

Klarzellige und endometrioiden Karzinome des Ovars und des Endometriums sind histomorphologisch in beiden Entitäten gleich, jedoch ist ihre Verteilung unterschiedlich (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Während endometrioiden Karzinome mit etwa 80% den Hauptanteil der Endometriumkarzinome ausmachen, kommen sie bei Ovarialkarzinomen nur zu 20% vor. Klarzellige Karzinome sind in beiden Organen mit einem Anteil von ca. 5% eher selten vertreten. Deswegen wurde eine vergleichende Untersuchung der beiden Subtypen in den Organen durchgeführt, sowie zudem ihre gemeinsame Vorläuferläsion – die Endometriose – betrachtet. Diese Arbeit möchte untersuchen welche Bedeutung die Tumorsuppressorgene ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin in Bezug auf den pathomorphologischen Befund und den klinischen Verlauf, insbesondere das Überleben, bei den genannten Karzinomen und der Endometriose haben. Besonders im Hinblick auf eine mögliche weitere Subtypisierung sollen die vorliegenden Daten Erkenntnisse über die Bedeutung der Konstellation der fünf Tumorsuppressoren als möglicher prognostischer Faktor ermöglichen. Somit ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Gibt es Unterschiede zwischen den Mutationen von ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin in klarzelligen und endometrioiden Karzinomtypen?
- Gibt es Unterschiede in der Expression von ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin zwischen denselben Subtypen (endometrioid und klarzellig) in Ovarial- und Endometriumkarzinomen?
- Gibt es Zusammenhänge in der Expression von ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin und klinischen Befunden wie Alter, Grading, FIGO-Stadium, histologischem Subtyp und Überlebensdaten?
- Gibt es Korrelationen zwischen den Mutationen von ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin in Ovarialkarzinomen und Endometriumkarzinomen?
- Gibt es Unterschiede in den Tumorsuppressorgen-Mutationen zwischen Karzinomen und Endometriosefällen?
- Steht eine Mutation von ARID1A bei Endometriose in Zusammenhang mit der späteren Entwicklung von Endometriumkarzinomen?
- Gibt es Unterschiede zwischen den Tumorsuppressorgen-Mutationen bei den Patienten mit Endometriumkarzinom und gleichzeitigem Endometriosebefund?

Materialien und Methoden

3 Materialien und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die analysierten Gewebeprobe wurden im Archiv des Pathologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München herausgesucht. In Zusammenarbeit mit dem Tumorregister München, Frau Prof. Dr. Jutta Engel und der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München (Campus Innenstadt) von Prof. Dr. Udo Jeschke erfolgte die Recherche anhand der histologischen Diagnosen (endometrioiden und klarzellige Ovarialkarzinome sowie endometrioiden und klarzellige Endometriumkarzinome) von 1990 - 2001. Die Daten wurden bis 2001 verwendet, damit auch ein klinisches Follow-Up der Patientinnen durchgeführt werden konnte. Zudem wurden Endometriosepatientinnen, die in der Zeit von 2014 - 2016 in der Frauenklinik der LMU München, operiert wurden, ausgewählt. Insgesamt wurde die Untersuchung an 32 endometrioiden und klarzelligen Ovarialkarzinomen, sowie an 65 endometrioiden und klarzelligen Endometriumkarzinomen, als auch an 15 Endometriosefällen des Ovars durchgeführt (siehe Abbildung 9). Von den endometrioiden Endometriumkarzinomen zeigten sieben in der Untersuchung eine Endometrioseassoziation (Adenomyosis uteri), die zusätzlich analysiert wurde. Damit liegt die Gesamtanzahl an ausgewerteten Fällen bei 112. Die Tumorpatientinnen waren zum Operationszeitpunkt zwischen 35 und 82 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 61,0 Jahren. Die histologische Klassifizierung und die Tumorstadien-Einteilung erfolgte nach der UICC-Klassifikation und der FIGO-Klassifikation (Brierley, 2017; Prat & Oncology, 2014). Eine Übersicht der Patientencharakteristika zeigt Tabelle 7.

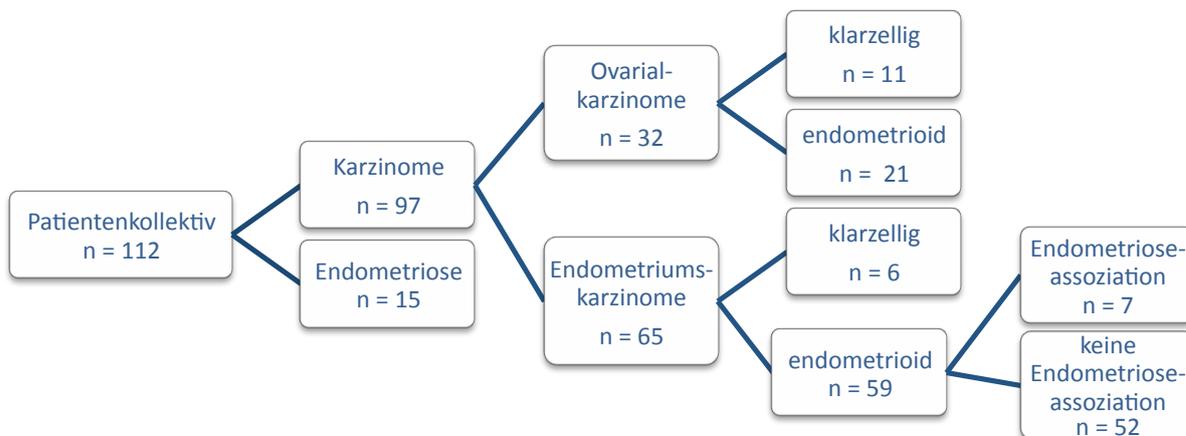


Abbildung 9: Übersicht Patientenkollektiv

Insgesamt sind von den 97 Patientinnen mit Ovarial- bzw. Endometriumkarzinomen laut Tumorregister 35 tumorabhängig verstorben. 45 Patientinnen lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch. Neun Patientinnen starben tumorunabhängig, bei fünf weiteren war die Todesursache nicht beurteilbar und drei Patientinnen hatten einen unklaren Lebensstatus.

Materialien und Methoden

Tabelle 7: Patientencharakteristika des Patientenkollektivs Karzinome

Patientenkollektiv Karzinome n = 97	
	Häufigkeit (Prozent)
Alter zum OP-Zeitpunkt (median)	61,0 (35-82)
Karzinomtyp	97 (100)
Klarzelliges Endometriumkarzinom	6 (6,2)
Endometrioides Endometriumkarzinom	59 (60,8)
Klarzelliges Ovarialkarzinom	11 (11,3)
Endometrioides Ovarialkarzinom	21 (21,6)
Grading	97 (100)
G1	27 (27,8)
G2	29 (29,9)
G3	41 (42,3)
FIGO-Stadium	97 (100)
0	0 (0)
I	24 (24,7)
II	20 (20,6)
III	24 (24,7)
IV	29 (29,9)

Von den Patientinnen mit klarzelligem Ovarialkarzinom verstarben 54,5 % (n = 6) tumorabhängig, 36,4% (n = 4) lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch. Patientinnen mit endometrioidem Ovarialkarzinom starben in 19,0% (n = 4) der Fälle tumorabhängig, 42,9% (n = 9) lebte zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch. Patientinnen mit klarzelligem Endometriumkarzinom starben in 50% (n = 3) der Fälle tumorabhängig, 33,3% (n = 2) lebten zum Follow-Up Zeitpunkt noch. Von den Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom starben 37,3% (n = 22) tumorabhängig und 50,9 % (n = 30) lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch (siehe Abbildung 10).

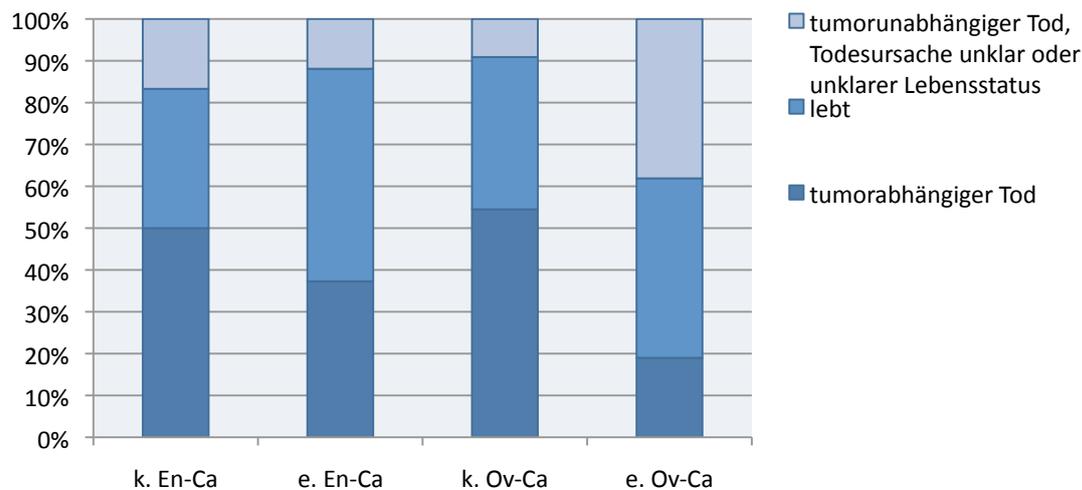


Abbildung 10: Lebensstatus in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp ($p = 0,041$), k. = klarzellig, e. = endometrioid, En-Ca = Endometriumkarzinom, Ov-Ca = Ovarialkarzinom

Materialien und Methoden

Von den Patientinnen, die tumorabhängig verstarben ($n = 35$), zeigten diejenigen mit endometrioiden Ovarialkarzinomen mit durchschnittlich 4,5 ($\pm 2,3$) Jahren das längste Überleben seit Diagnosestellung, gefolgt von denen mit endometrioiden Endometriumkarzinomen, die durchschnittlich 4,3 ($\pm 1,4$) Jahre nach Diagnosestellung lebten. Mit durchschnittlich 1,3 ($\pm 0,3$) Jahren zeigten klarzellige Endometriumkarzinome und klarzellige Ovarialkarzinome mit 1,3 ($\pm 0,5$) Jahren die schlechteste Überlebensprognose. Das durchschnittliche Überleben seit Diagnosestellung des Gesamtkollektivs der Patientinnen, die tumorabhängig verstarben, betrug 3,6 ($\pm 0,9$) Jahre.

Das längste Überleben ohne tumorabhängigen Tod betrug 25 Jahre bei einer Patientin mit endometrioidem Endometriumkarzinom; Grading G2, FIGO-Stadium I. Das längste Überleben mit tumorabhängiger Todesfolge betrug 24 Jahre bei einer Patientin mit endometrioidem Endometriumkarzinom; Grading G1, FIGO-Stadium I. Das kürzeste Überleben mit tumorabhängigem Tod betrug einen Monat bei einer Patientin mit klarzelligem Ovarialkarzinom; Grading G3, FIGO-Stadium III.

3.2 Tissue micro array Konstruktion

Zu den 112 Patientenfällen wurden die zugehörigen HE-Schnittpräparate herausgesucht und mithilfe eines Lichtmikroskops evaluiert. Anschließend wurden die dazu gehörenden Paraffinwachsblöcke im Archiv der Frauenklinik Innenstadt in München herausgesucht. Von jedem Paraffinblock wurden dann mit dem Microtom fünf zusätzliche Schnitte von mit einer Dicke von etwa 2-3 μ m hergestellt und auf SuperFrost Ultra Plus Objektträger aufgebracht. In der darauffolgenden Entparaffinierung wurden die Präparate zweimal 15 Minuten lang in Xylol, dann zweimal 10 Minuten lang in absolutem Ethanol gewaschen und am Schluss luftgetrocknet. Anschließend wurde das zur Dissektion geeignete Tumorareal oder Endometrioseareal nach lichtmikroskopischer Beurteilung der bereits bestehenden HE-Schnitte mit wasserfestem Stift markiert und diese Markierung auf den entparaffinierten Leerschnitten in genauer Übertragung ebenfalls angezeichnet. Zur Dissektion der Proben wurde ein Skalpell verwendet und der Prozess unter dem Mikroskop kontrolliert. Zu jedem Fall wurden drei Hauptbiopsien entnommen und auf den tissue micro arrays angebracht.

3.3 Immunhistochemie und Interpretation

Die hergestellten Leerschnitte wurden immunhistochemisch jeweils auf die Tumorsuppressorgene ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin gefärbt. Dies erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der LMU München, basierend auf einer automatisierten Färbemethodik mit fertigen Kits von Ventana und existierenden Protokollen der Frauenklinik der LMU. Die Immunhistochemie dient der Anfärbung von Proteinen in der Zelle mittels Antikörpern und kann verwendet werden, um herauszufinden, ob in einem Gewebe ein bestimmtes Protein vorhanden ist und in welchem Zellkompartiment es sich befindet, beispielsweise, ob es in der Zellmembran oder im Zellkern lokalisiert ist.

3.3.1 ARID1A Immunhistochemie

Für die immunhistochemische Färbung auf ARID1A wurde der Antikörper ARID1A, Klon EPR 1350 1-73 (Hersteller Fa. Abcam) verwendet.

3.3.2 p53 Immunhistochemie

Die immunhistochemische Färbung auf p53 erfolgte mit Hilfe des Antikörpers Tumor Protein P53 (TP53) Antikörper (p53 Ab-5 der Firma Thermo Scientific).

3.3.3 p16 Immunhistochemie

Zur immunhistochemischen Färbung auf p16 wurde der Antikörper p16-Arc (p16INK4a von CINtec® Histology) verwendet.

Materialien und Methoden

3.3.4 p21 Immunhistochemie

Für die immunhistochemische Färbung auf p21 wurde der Antikörper Cyclin-Dependent-Kinase-Inhibitor 1A (p21, Cip1) (CDKN1A) Antikörper verwendet.

3.3.5 β -Catenin Immunhistochemie

Die immunhistochemische Färbung auf β -Catenin erfolgt mit dem β -Catenin Mouse IgG-1 Antikörper (von Roche, Ventana, ready to use).

3.3.6 Auswertung

Die Auswertung der Schnitte erfolgte lichtmikroskopisch. Zur Quantifizierung der Antigenexpression wurde der immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner verwendet (Remmele & Stegner, 1987) (siehe Tabelle 8). Hierbei werden zwei Größen betrachtet: zum einen die Färbeintensität, welche Werte von 0 (keine Farbreaktion), 1 (schwache Farbreaktion), 2 (mäßige Farbreaktion) bis hin zu 3 (starke Farbreaktion) annehmen kann. Zum anderen wird der Prozentsatz der Zellen begutachtet, in denen das gesuchte Protein angefärbt werden konnte. Hier kommen Werte von 0 (keinerlei positive Zellfärbung), 1 (<10% der Zellen angefärbt), 2 (10-15% der Zellen angefärbt), 3 (51-80% der Zellen gefärbt) bis zu 4 (> 80% der Zellen angefärbt) in Frage (siehe Tabelle 8). Das Produkt der genannten Parameter, der sogenannte IRS-Score, nimmt also Werte zwischen 0 und 12 an. Hier wurde folgende Bewertung zugrunde gelegt: Ein IRS-Score von 0-2 bedeutet „keinerlei Proteinexpression“, ein IRS-Score von 3-5 „schwach positive Proteinexpression“, ein IRS-Score von 6-8 „mäßige Proteinexpression“ und ein IRS-Score von 9-12 „starke Proteinexpression“.

Tabelle 8: Remmele-Score zur Auswertung immunhistochemischer Färbungen nach Pathologie Vechta (2007)

Prozentsatz positiver Zellkerne	Färbeintensität			
	keinerlei Farbreaktion = 0 Punkte	schwache Farbreaktion = 1 Punkt	mäßige Farbreaktion = 2 Punkte	starke Farbreaktion = 3 Punkte
keinerlei positive Zellen = 0 Punkte	IRS = 0	IRS = 0	IRS = 0	IRS = 0
< 10 % positive Zellen = 1 Punkt	IRS = 0	IRS = 1	IRS = 2	IRS = 3
10-50% positive Zellen = 2 Punkte	IRS = 0	IRS = 2	IRS = 4	IRS = 6
51-80% positive Zellen = 3 Punkte	IRS = 0	IRS = 3	IRS = 6	IRS = 9
> 80% positive Zellen = 4 Punkte	IRS = 0	IRS = 4	IRS = 8	IRS = 12

3.3.7 ARID1A Auswertung

Für die Auswertung der Fälle, die auf ARID1A angefärbt wurden, wurden zwei Gruppen definiert. Es wurden einerseits ARID1A positive Fälle betrachtet, im Folgenden dargestellt als „ARID1A +“, denen ein RS Score von 3-12 zugrunde liegt. Ihnen gegenübergestellt wurden ARID1A negative Fälle, im Folgenden dargestellt als „ARID1A -“, mit einem RS Score von 0-2. Laut Liu (2017) haben immunhistochemisch negative Fälle für ARID1A eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Mutation von ARID1A. Immunhistochemisch positive Fälle für ARID1A sind mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mutiert (Liu, et al., 2017).

3.3.8 p53 Auswertung

Für die Auswertung der Fälle, die auf p53 angefärbt wurden, wurden zwei Gruppen definiert. Es wurden einerseits p53 negative und stark positive Fälle zusammengefasst betrachtet, im Folgenden dargestellt als „p53 - o ++“. Ihnen liegt entweder ein RS Score von 0 oder ein RS Score 10-12 zugrunde. Diese Kombination weist eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Mutation von p53 auf (Marks et al., 1991). Eine stark diffuse nukleäre Färbung korreliert mit einer Missense-Mutation, das komplette Fehlen einer Anfärbung dagegen mit einer Nonsense-Mutation (Robert J Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). In der anderen Gruppe wurden p53 schwach bis mäßig positive Fälle betrachtet, im Folgenden dargestellt als „p53 +“, mit einem RS Score von 1-9.

Materialien und Methoden

Diese Fälle haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass keine Mutation stattgefunden hat (Marks, et al., 1991).

3.3.9 p16 Auswertung

Für die Auswertung der Fälle, die auf p16 angefärbt wurden, wurden zwei Gruppen definiert. Es wurden einerseits p16 negative und stark positive Fälle zusammengefasst betrachtet, im Folgenden dargestellt als „p16 - o ++“. Ihnen liegt entweder ein RS Score von 0-2 oder ein RS Score von 9-12 zugrunde. Diese Kombination weist eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Mutation von p16 auf (Milde-Langosch, Ocon, Becker, & Loning, 1998). Gegenübergestellt wurden dieser Gruppe p16 schwach bis mäßig positive Fälle, im Folgenden dargestellt als „p16 +“, mit einem RS Score von 3-8. Diese Fälle haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass keine Mutation stattgefunden hat (Milde-Langosch, et al., 1998).

3.3.10 p21 Auswertung

Für die Auswertung der Fälle, die auf p21 angefärbt wurden, wurden zwei Gruppen definiert. Es wurden einerseits p21 positive Fälle betrachtet, im Folgenden dargestellt als „p21 +“, denen ein RS Score von 3-12 zugrunde liegt. Ihnen gegenübergestellt wurden p21 negative Fälle, im Folgenden dargestellt als „p21 -“, mit einem RS Score von 0-2. Nach Anttila (1999) haben immunhistochemisch negative Fälle für p21 eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Mutation von p21. Immunhistochemisch positive Fälle für p21 sind mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mutiert (Anttila, et al., 1999).

3.3.11 β -Catenin Auswertung

Für die Auswertung der Fälle, die auf β -Catenin angefärbt wurden, wurden drei Gruppen definiert. Es wurden einerseits β -Catenin Zellmembran sehr schwache bzw. negative Färbungen betrachtet, im Folgenden dargestellt als „ β -Catenin-Membran -“, denen ein RS Score von 0-2 zugrunde liegt. Außerdem wurden β -Catenin Zellmembran positive Färbungen betrachtet, im Folgenden dargestellt als „ β -Catenin-Membran +“, die einen RS Score von 3-12 hatten. Zudem wurden noch β -Catenin Zellkern positive Fälle untersucht, im Folgenden dargestellt als „ β -Catenin-Zellkern +“, mit einem RS Score von 3-12. Laut Ashihara (2002) haben β -Catenin Zellkern positive Fälle eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Mutation von β -Catenin. Zellmembran positive Fälle dagegen gehen mit großer Wahrscheinlichkeit mit keiner Mutation von β -Catenin einher (Ashihara, et al., 2002).

3.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm SPSS Statistics, Version 23, verwendet (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Dabei wurden der Pearson's Chi-Quadrat Test bzw. der Exakter Fisher Test für Gruppenvergleiche mit qualitativen Zielgrößen verwendet, der t-Test für unverbundene Stichproben bei quantitativ normalverteilten Zielgrößen und die einfaktorielle Varianzanalyse bei normalverteilten Zielgrößen in mehreren Gruppen. Die Korrelationsanalyse erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson; die Stärke der Korrelation wurde mittels des korrigierten Kontingenzkoeffizienten berechnet. Die Überlebensanalyse erfolgte nach Kaplan-Meier; Unterschiede wurden mittels Log-rank Test getestet. Bei den Analysen wurde ein p-Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant und von $p \leq 0,01$ als statistisch hochsignifikant gewertet. Die multivariate Analyse erfolgte mittels COX-Regressionsmodell und der tumorabhängige Tod wurde als Endpunkt definiert.

Ergebnisse

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Immunhistochemie

4.1.1 Auswertbarkeit der immunhistochemischen Untersuchungen

Die 97 untersuchten Tumorpatientenfälle wurden jeweils auf die fünf Tumorsuppressorgene ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin gefärbt, um deren Expression zu untersuchen. Die immunhistochemisch gefärbten Präparate wurden anschließend mithilfe des Remmele-Scores ausgewertet (s. Tabelle 8). Nicht auswertbar waren Schnitte, bei denen im Rahmen der Anfärbung wichtiges Zellmaterial abhanden gekommen ist. Durch das Vorhandensein von jeweils drei Proben pro Präparat auf dem tissue micro array konnten die meisten Fälle jedoch ausgewertet werden.

4.1.2 Ergebnisse der ARID1A-Expression

Jeder der insgesamt 97 analysierten Fälle konnte ausgewertet werden. Für das Resultat der immunhistochemischen Anfärbung der einzelnen histologischen Subtypen siehe Tabelle 9. Die folgenden Abbildungen 11a-d zeigen exemplarisch die Ergebnisse einer immunhistochemischen Färbung des ARID1A-Proteins (positive und fehlende Expression) in Endometrium- und Ovarialkarzinomen.

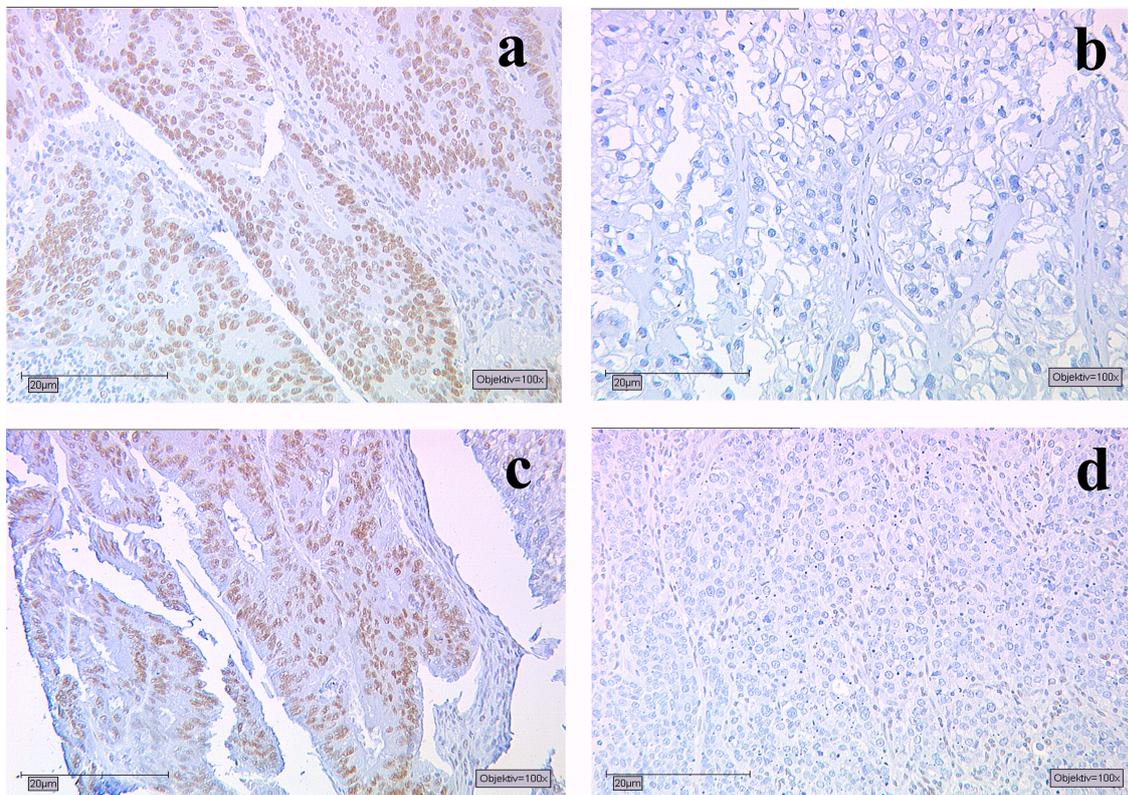


Abbildung 11: ARID1A Immunhistochemie, a) ARID1A +, Endometriumkarzinom, b) ARID1A -, Endometriumkarzinom, c) ARID1A +, Ovarialkarzinom, d) ARID1A -, Ovarialkarzinom

Tabelle 9: Immunhistochemie für ARID1A

Art	Fallzahl n = 97	ARID1A - n = 70	ARID1A + n = 27
Klarzelliges Ovarialkarzinom	11	7 (63,6%)	4 (36,4%)
Endometrioides Ovarialkarzinom	21	4 (19%)	17 (81%)
Klarzelliges Endometriumkarzinom	6	6 (100%)	0 (0%)
Endometrioides Endometriumkarzinom	59	53 (75,7%)	6 (22,2%)
Insgesamt alle Karzinome	97	70 (72,2%)	27 (27,8%)

Ergebnisse

4.1.2.1 ARID1A-Expression in Abhängigkeit vom Lebensstatus

Von den Patientinnen, die tumorabhängig an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom verstorben sind (n = 35), waren 88,6% (n = 31) ARID1A negativ und 11,4% (n = 4) schwach bis mäßig positiv (siehe Abbildung 12).

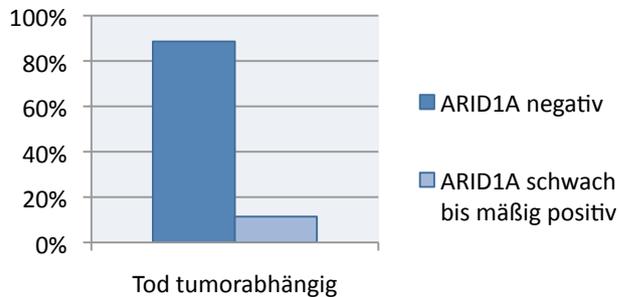


Abbildung 12: ARID1A-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen

Von den Karzinom-Patientinnen, die ARID1A negativ waren (n = 70), sind 44,3% (n = 31) tumorabhängig verstorben, 7,1% (n = 5) tumorunabhängig verstorben und 42,9% (n = 30) lebten zum Follow-Up Zeitpunkt noch. Von den Tumor-Patientinnen, die ARID1A positiv waren (n = 27), sind 14,8% (n = 4) tumorabhängig verstorben, 14,8% (n = 4) tumorunabhängig und 55,6% (n = 15) lebten zum Follow-Up-Zeitpunkt noch.

4.1.3 Ergebnisse der p53-Expression

Jeder der insgesamt 97 untersuchten Tumor-Fälle konnte ausgewertet werden. Für das Resultat der immunhistochemischen Anfärbung der einzelnen histologischen Subtypen wird auf Tabelle 10 verwiesen. Beispielhaft zeigen die Abbildungen 13a-d im Folgenden die Ergebnisse der p53 Expression.

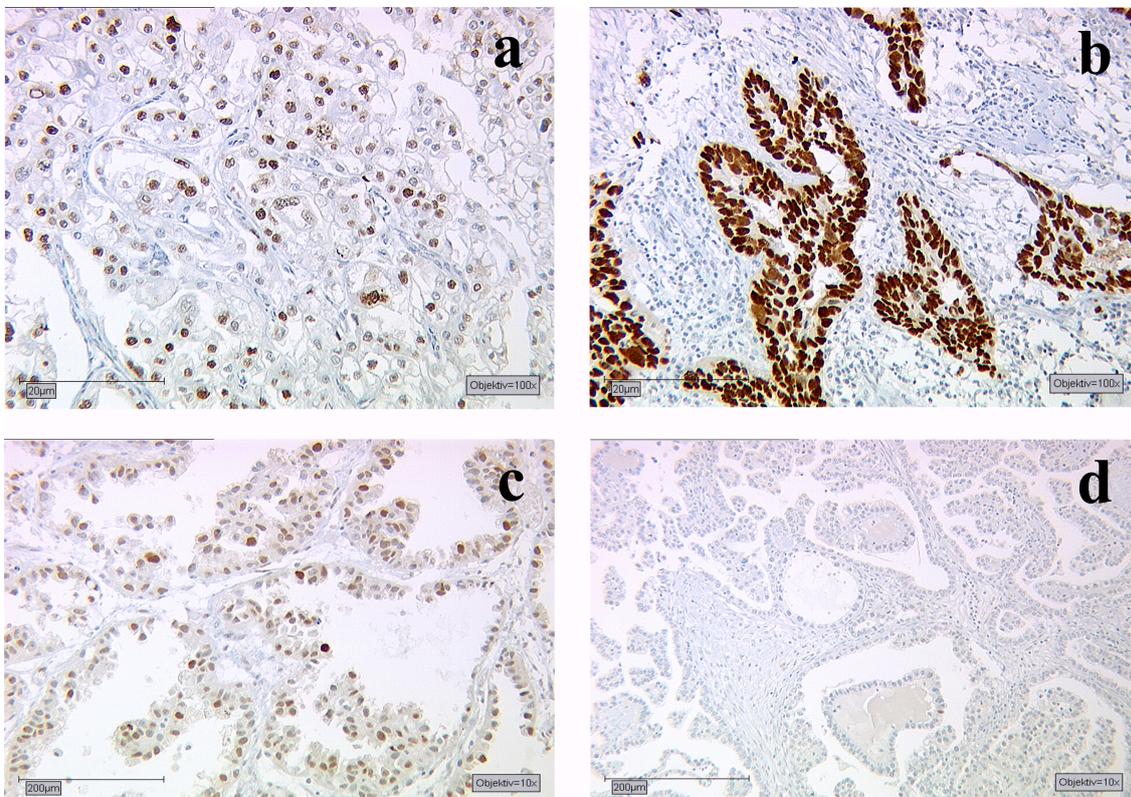


Abbildung 13: p53 Immunhistochemie, a) p53 +, Endometriumkarzinom, b) p53 ++, Endometriumkarzinom, c) p53 +, Ovarialkarzinom, d) p53 -, Ovarialkarzinom

Ergebnisse

Tabelle 10: Immunhistochemie für p53

Art	Fallzahl n = 97	p53 - o ++ n = 36	p53 + n = 61
Klarzelliges Ovarialkarzinom	11	9 (81,8%)	2 (18,2%)
Endometrioides Ovarialkarzinom	21	6 (28,6%)	15 (71,4%)
Klarzelliges Endometriumkarzinom	6	3 (50%)	3 (50%)
Endometrioides Endometriumkarzinom	59	18 (30,5%)	41 (69,5%)
Insgesamt alle Karzinome	97	36 (37,1%)	61 (62,9%)

4.1.3.1 p53-Expression in Abhängigkeit vom Lebensstatus

Von den Patientinnen, die tumorabhängig an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom verstorben sind (n = 35), waren 57,1% (n = 20) p53 negativ oder stark positiv und 42,9 % (n = 15) p53 schwach bis mäßig positiv (siehe Abbildung 14).

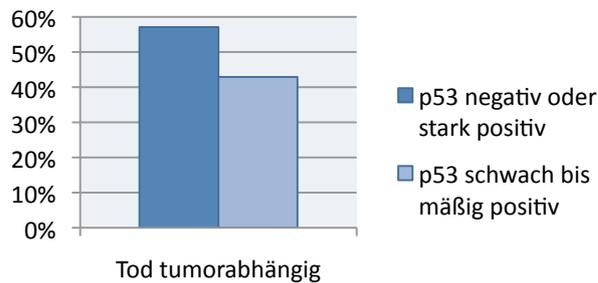


Abbildung 14: p53-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen

Von den Karzinom-Patientinnen, die p53 negativ oder stark positiv waren (n = 36), sind 55,6% (n = 20) tumorabhängig verstorben, 5,6% (n = 2) tumorunabhängig verstorben und 36,1% (n = 13) lebten zum Follow-Up Zeitpunkt noch. Von den Tumor-Patientinnen, die p53 schwach bis mäßig positiv waren (n = 61), sind 24,6% (n = 15) tumorabhängig verstorben, 11,5 %, (n = 7) tumorunabhängig und 52,5% (n = 32) lebten zum Follow-Up-Zeitpunkt noch.

4.1.4 Ergebnisse der p16-Expression

Jeder der insgesamt 97 untersuchten Karzinom-Fälle konnte ausgewertet werden. Für das Resultat der immunhistochemischen Anfärbung der einzelnen histologischen Subtypen wird auf Tabelle 11 verwiesen. Exemplarisch zeigen die folgenden Abbildungen 15a-d die Ergebnisse der p16 Expression.

Ergebnisse

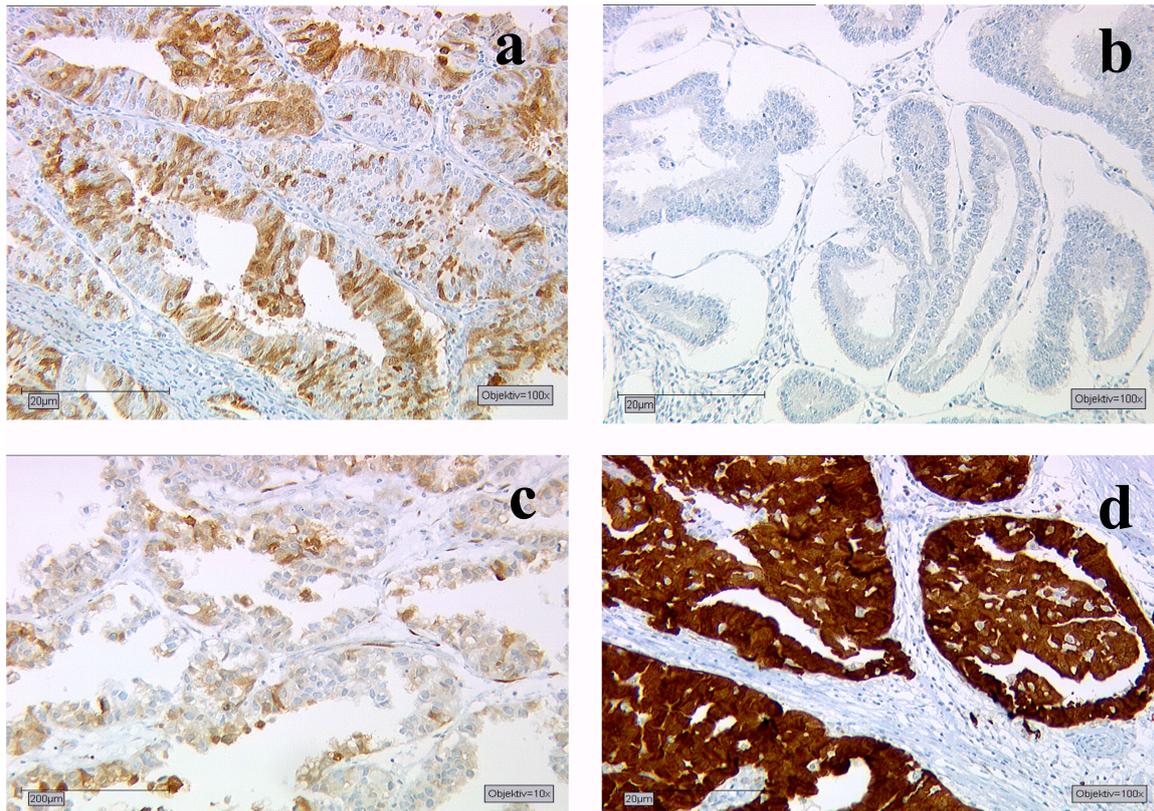


Abbildung 15: p16 Immunhistochemie, a) p16 +, Endometriumkarzinom, b) p16 -, Endometriumkarzinom, c) p16 +, Ovarialkarzinom, d) p16 ++, Ovarialkarzinom

Tabelle 11: Immunhistochemie für p16

Art	Fallzahl n = 97	p16 - o ++ n = 48	p16 + n = 49
Klarzelliges Ovarialkarzinom	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)
Endometrioides Ovarialkarzinom	21	11 (52,4%)	10 (47,6%)
Klarzelliges Endometriumkarzinom	6	6 (100%)	0 (0%)
Endometrioides Endometriumkarzinom	59	25 (42,4%)	34 (57,6%)
Insgesamt Karzinome	97	48 (49,5%)	49 (50,5%)

4.1.4.1 p16-Expression in Abhängigkeit vom Lebensstatus

Von den Patientinnen, die tumorabhängig an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom verstorben sind (n = 35), waren 54,3% (n = 19) p16 negativ oder stark positiv und 45,6% (n = 16) waren schwach bis mäßig positiv (siehe Abbildung 16).

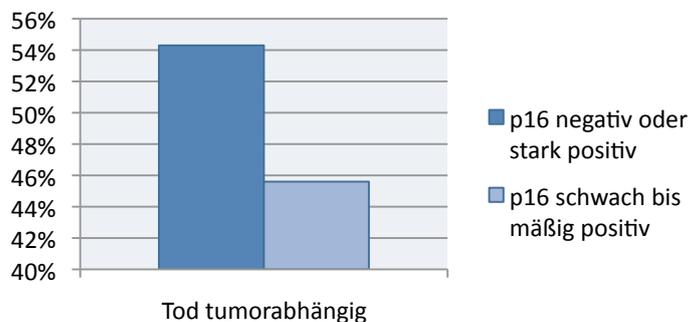


Abbildung 16: p16-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen

Ergebnisse

Von den Karzinom-Patientinnen, die p16 negativ oder stark positiv waren (n = 48), sind 39,6% (n = 19) tumorabhängig verstorben, 8,3% (n = 4) tumorunabhängig verstorben und 43,8% (n = 21) lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch. Von den Tumor-Patientinnen, die p53 schwach bis mäßig positiv waren (n = 49), sind 32,7% (n = 16) tumorabhängig verstorben, 10,2% (n = 5) tumorunabhängig verstorben und 49,0% (n = 24) lebten zum Follow-Up-Zeitpunkt noch.

4.1.5 Ergebnisse der p21-Expression

Jeder der insgesamt 97 untersuchten Tumor-Fälle konnte ausgewertet werden. Für das Resultat der immunhistochemischen Anfärbung der einzelnen histologischen Subtypen wird auf Tabelle 12 verwiesen. Exemplarisch zeigen die folgenden Abbildungen 17a-d die Ergebnisse der p21-Protein Expression.

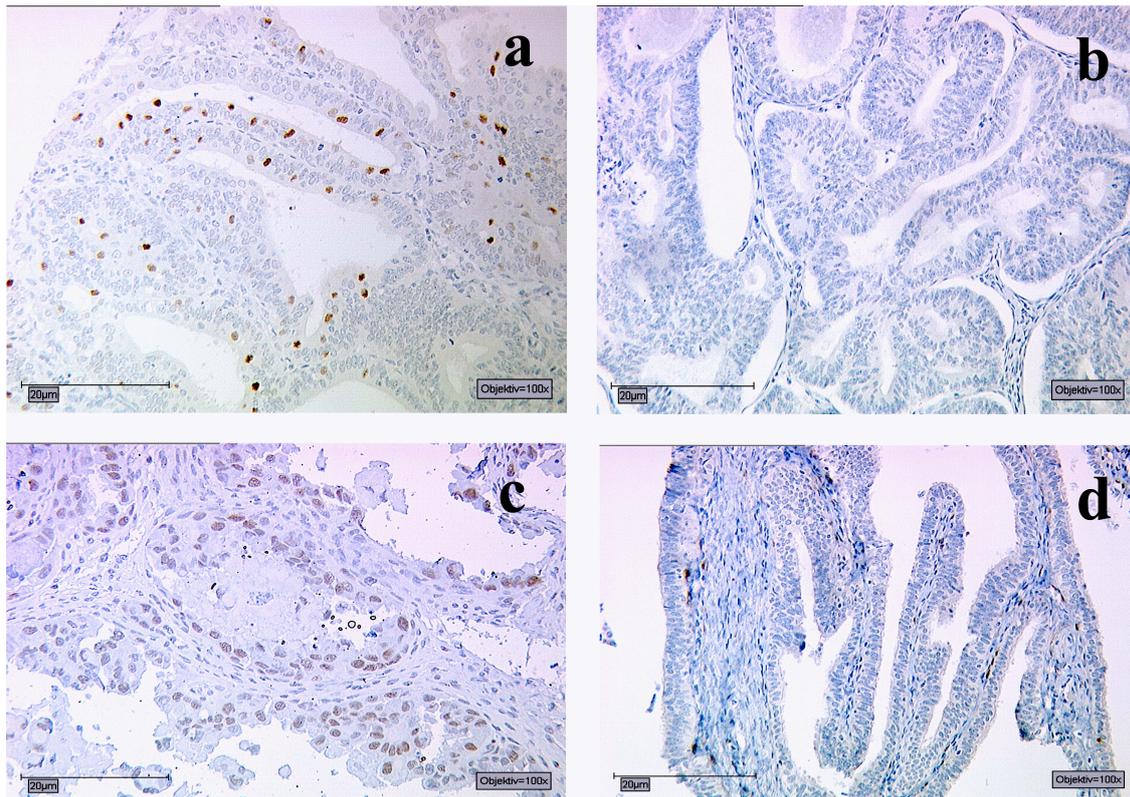


Abbildung 17: p21 Immunhistochemie, a) p21 +, Endometriumkarzinom, b) p21 -, Endometriumkarzinom, c) p21 +, Endometriumkarzinom, d) p21 -, Ovarialkarzinom

Tabelle 12: Immunhistochemie für p21

Art	Fallzahl n = 97	p21 - n = 94	p21 + n = 3
Klarzelliges Ovarialkarzinom	11	11 (100%)	0 (0%)
Endometrioides Ovarialkarzinom	21	21 (100%)	0 (0%)
Klarzelliges Endometriumkarzinom	6	6 (100%)	0 (0%)
Endometrioides Endometriumkarzinom	59	56 (94,9%)	3 (5,1%)
Insgesamt Karzinome	97	94 (96,9%)	3 (3,1%)

4.1.5.1 p21-Expression in Abhängigkeit vom Lebensstatus

Von den Patientinnen, die tumorabhängig an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom verstorben sind (n = 35), waren 94,3% (n = 33) p21 negativ und 5,7% (n = 2) waren p21 schwach bis mäßig positiv (siehe Abbildung 18).

Ergebnisse

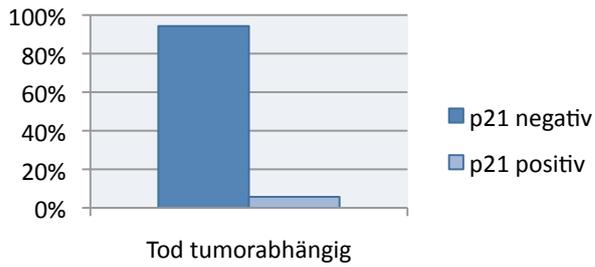
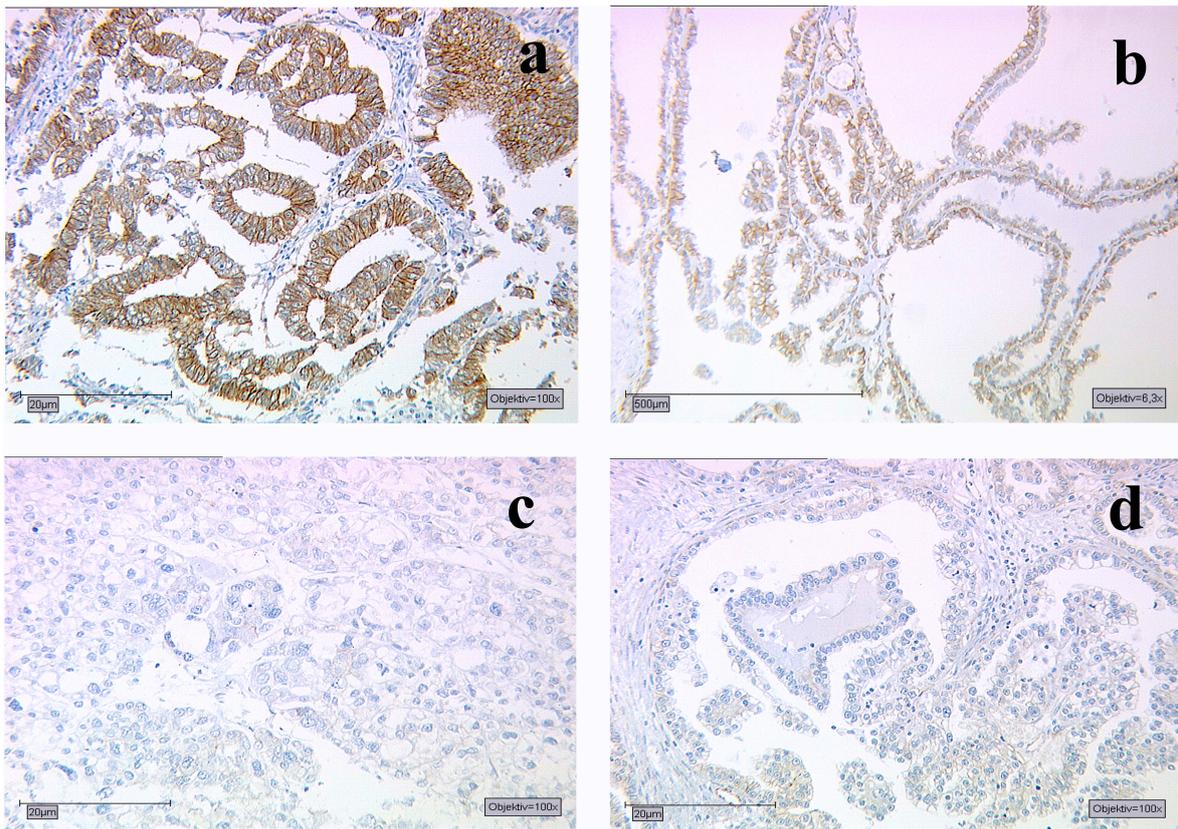


Abbildung 18: p21-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen

Von den Tumor-Patientinnen, die p21 negativ waren (n= 94) sind 35,1% (n = 33) tumorabhängig gestorben, 9,6% (n = 9) sind tumorunabhängig verstorben und 46,8% (n = 44) lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch. Von den Karzinom-Patientinnen, die ein positives p21 zeigten sind 66,7% (n = 2) tumorabhängig verstorben und 33,3% (n = 1) lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch.

4.1.6 Ergebnisse der β -Catenin-Expression

Von insgesamt 97 untersuchten Karzinom-Fällen konnten alle Fälle ausgewertet werden. Für das Resultat der immunhistochemischen Anfärbung der einzelnen histologischen Subtypen wird auf Tabelle 13 verwiesen. Exemplarisch zeigen die folgenden Abbildungen 19a-f die Ergebnisse der β -Catenin Expression.



Ergebnisse

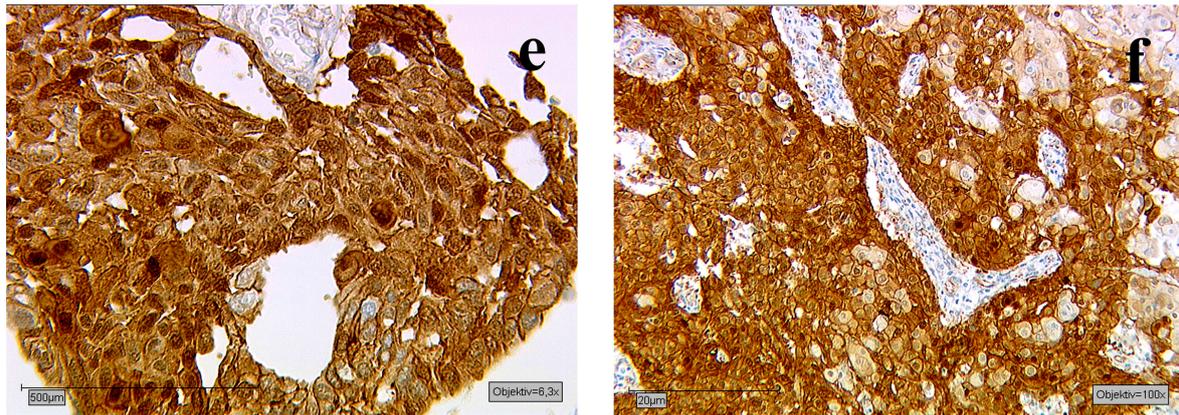


Abbildung 19: β-Catenin Immunhistochemie, a) β-Catenin Membran +, Endometriumkarzinom, b) β-Catenin Membran +, Ovarialkarzinom, c) β-Catenin Membran -, Endometriumkarzinom, d) β-Catenin Membran -, Ovarialkarzinom,, e) β-Catenin Zellkern +, Endometriumkarzinom, f) β-Catenin Zellkern +, Ovarialkarzinom

Tabelle 13: Immunhistochemie für β-Catenin

Art	Fallzahl n = 97	β-Catenin- Membran - n = 28	β-Catenin- Membran + n = 64	β-Catenin- Zellkern + n = 5
Klarzelliges Ovarialkarzinom	11	5 (45,5%)	6 (54,5%)	0 (0%)
Endometrioides Ovarialkarzinom	21	5 (23,8%)	15 (71,4%)	1 (4,8%)
Klarzelliges Endometriumkarzinom	6	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)
Endometrioides Endometriumkarzinom	59	13 (22%)	42 (71,2%)	4 (6,8%)
Insgesamt Karzinome	97	28 (28,8%)	64 (66%)	5 (5,2%)

4.1.6.1 β-Catenin-Expression in Abhängigkeit vom Lebensstatus

Von den Patientinnen, die tumorabhängig an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom verstorben sind (n = 35), hatten 40,0% (n = 14) eine negative β-Catenin Zellmembranfärbung, 51,4% (n = 18) eine positive β-Catenin Zellmembranfärbung und 8,6% (n = 3) eine positive Zellkernfärbung (siehe Abbildung 20).

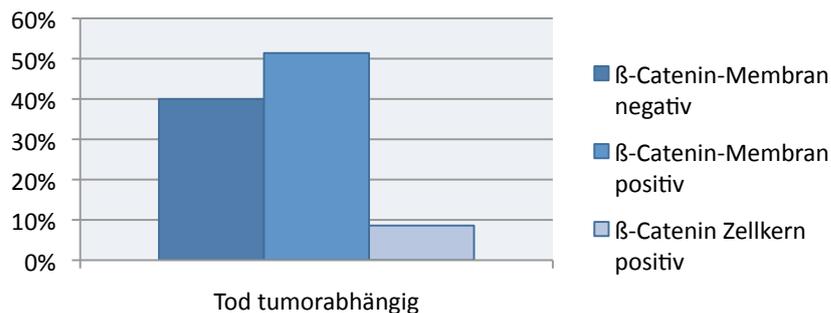


Abbildung 20: β-Catenin-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen

Von den Tumor-Patientinnen, die β-Catenin Zellkern positiv waren (n = 5) sind 60% (n = 3) tumorabhängig gestorben und 40% (n = 2) lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch. Von den Karzinom-Patientinnen mit negativer β-Catenin-Membranfärbung (n = 28), sind 50% (n = 14) tumorabhängig verstorben, 7,1% (n = 2) tumorunabhängig verstorben und 32,1% (n = 9) lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch. Von den Tumor-Patientinnen mit normaler β-Catenin-Membranfärbung (n = 64) sind 28,1% (n = 18) tumorabhängig verstorben, 10,9% (n = 7) tumorunabhängig verstorben und 53,1% (n = 34) lebten zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch.

Ergebnisse

4.2 Korrelationen zum histologischen Subtyp

4.2.1 ARID1A

Die Korrelation zwischen dem ARID1A Status und dem histologischen Subtyp des Karzinoms war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Die klarzelligen Endometriumkarzinome zeigten alle keine ARID1A Expression. Die endometrioiden Endometriumkarzinome waren zu 89,8% ($n = 53$) ARID1A negativ und zu 10,2% ($n = 6$) ARID1A positiv. Von den klarzelligen Ovarialkarzinomen waren 63,6% ($n = 7$) ARID1A negativ und 36,3% ($n = 4$) waren ARID1A positiv. Die endometrioiden Ovarialkarzinome waren zu 19,0% ($n = 4$) ARID1A negativ und in 81,0% ($n = 17$) ARID1A positiv (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Korrelation zwischen dem ARID1A-Status und dem histologischen Subtyp

Expression N (%)	ARID1A -	ARID1A +
	70 (72,2)	27 (27,8)
Histologischer Subtyp		
klarzelliges Endometriumkarzinom	6 (8,6)	0 (0)
endometrioides Endometriumkarzinom	53 (75,7)	6 (22,2)
klarzelliges Ovarialkarzinom	7 (10,0)	4 (14,8)
endometrioides Ovarialkarzinom	4 (5,7)	17 (63,0)
p-Wert < 0,001		

Die Korrelation zwischen dem ARID1A-Status und den tumorabhängigen Todesfällen der histologischen Subtypen zeigte einen statistischen Trend ($p = 0,07$). 100% ($n = 3$) der an klarzelligen Endometriumkarzinomen verstorbenen und 95,5% ($n = 21$) der an endometrioiden Endometriumkarzinomen verstorbenen Patientinnen waren ARID1A negativ. 83,3% ($n = 5$) der an klarzelligen Ovarialkarzinomen verstorbenen und 50% ($n = 2$) der an endometrioiden Ovarialkarzinomen verstorbenen Patientinnen waren ebenfalls ARID1A negativ (siehe Abbildung 21).

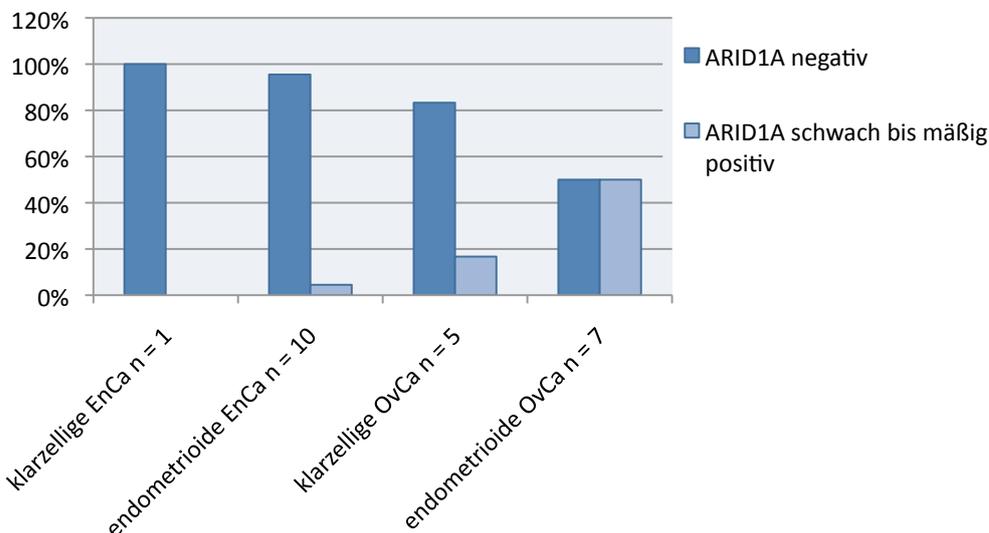


Abbildung 21: ARID1A-Status in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp bei tumorabhängig verstorbenen Patientinnen, EnCa = Endometriumkarzinom, OvCa = Ovarialkarzinom, $p = 0,07$

4.2.2 p53

Die Korrelation zwischen dem p53-Status und dem histologischen Subtyp des Karzinoms war statistisch signifikant ($p = 0,008$). Die klarzelligen Endometriumkarzinome waren je zur Hälfte ($n = 6$) p53 negativ bzw. überexprimiert und p53 normal positiv. Die endometrioiden Endometriumkarzinome waren zu 30,5% ($n = 18$) p53 negativ oder stark positiv und zu 69,5% ($n = 41$) p53 normal positiv. Von den

Ergebnisse

klarzelligen Ovarialkarzinomen waren 81,8% (n = 9) p53 negativ oder stark positiv und 18,2% (n = 2) waren p53 normal positiv. Die endometrioiden Ovarialkarzinome waren zu 28,6% (n = 6) p53 negativ oder stark positiv und in 71,4% (n = 15) p53 normal positiv (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Korrelation zwischen dem p53-Status und dem histologischen Subtyp

Expression N (%)	p53 – oder ++	p53 +
	36 (37,1)	61 (62,9)
Histologischer Subtyp		
klarzelliges Endometriumkarzinom endometrioides	3 (50)	3 (50)
Endometriumkarzinom	18 (30,5)	41 (69,5)
klarzelliges Ovarialkarzinom	9 (81,8)	2 (18,2)
endometrioides Ovarialkarzinom	6 (28,6)	15 (71,4)
p-Wert: 0,008		

4.2.3 p16

Die Korrelation zwischen dem p16-Status und dem histologischen Subtyp des Karzinoms war statistisch signifikant (p = 0,049). Die klarzelligen Endometriumkarzinome waren zu 100% (n = 6) p16 negativ. Die endometrioiden Endometriumkarzinome waren zu 42,4% (n = 25) p16 negativ oder stark positiv und zu 57,6% (n = 34) p16 normal positiv. Von den klarzelligen Ovarialkarzinomen waren 54,5% (n = 6) p16 negativ oder stark positiv und 45,5% (n = 5) waren p16 normal positiv. Die endometrioiden Ovarialkarzinome waren zu 52,4% (n = 11) p16 negativ oder stark positiv und in 47,6% (n = 10) p16 normal positiv (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Korrelation zwischen dem p16-Status und dem histologischen Subtyp

Expression N (%)	p16 – oder +++	p16 +
	48 (49,5)	49 (50,5)
Histologischer Subtyp		
klarzelliges Endometriumkarzinom endometrioides	6 (12,5)	0 (0)
Endometriumkarzinom	25 (52,1)	34 (69,4)
klarzelliges Ovarialkarzinom	6 (12,5)	5 (10,2)
endometrioides Ovarialkarzinom	11 (22,9)	10 (20,4)
p-Wert: 0,049		

4.2.4 p21

Die Korrelation zwischen dem p21-Status und dem histologischen Subtyp des Karzinoms war statistisch nicht signifikant (p = 0,756).

4.2.5 β -Catenin

Die Korrelation zwischen dem β -Catenin-Status und dem histologischen Subtyp des Karzinoms zeigte einen statistischen Trend (p = 0,07). Die klarzelligen Endometriumkarzinome waren zu 83,3% (n = 5) β -Catenin-Membran negativ und zu 16,7% (n = 1) β -Catenin-Membran positiv. Die endometrioiden Endometriumkarzinome waren zu 22,0% (n = 13) β -Catenin-Membran negativ, zu 71,2% (n = 42) β -Catenin-Membran positiv und zu 6,8% (n = 4) β -Catenin-Zellkern positiv. Von den klarzelligen Ovarialkarzinomen waren 45,5% (n = 5) β -Catenin-Membran negativ und 54,5% (n = 6) β -Catenin-Membran positiv. Die endometrioiden Ovarialkarzinome waren zu 23,8% (n = 5) β -Catenin-Membran negativ, in 71,4% (n = 15) β -Catenin-Membran positiv und in 4,8% (n = 1) β -Catenin-Zellkern positiv (siehe Tabelle 17).

Ergebnisse

Tabelle 17: Korrelation zwischen dem β -Catenin-Status und dem histologischen Subtyp

Expression N (%)	β -Catenin-Status		
	β -Catenin-Membran -	β -Catenin-Membran +	β -Catenin-Zellkern +
	28 (28,9)	64 (66,0)	5 (5,2)
Histologischer Subtyp			
klarzelliges Endometriumkarzinom endometrioides	5 (17,9)	1 (1,6)	0 (0)
Endometriumkarzinom	13 (46,4)	42 (65,6)	4 (80,0)
klarzelliges Ovarialkarzinom	5 (17,9)	6 (9,4)	0 (0)
endometrioides Ovarialkarzinom	5 (17,9)	15 (23,4)	1 (20,0)
p-Wert: 0,07			

4.3 Korrelationen zum Grading

4.3.1 ARID1A

Die Korrelation zwischen dem ARID1A-Status und dem Tumor-Grading war statistisch nicht signifikant ($p = 0,581$).

4.3.2 p53

Die Korrelation zwischen dem p53 Status und dem Tumor-Grading war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$, siehe Tabelle 18). Die meisten der p53 negativen oder überexprimierten Fälle (75%, $n = 75$) sind dem Grading G3 zuzuordnen, wobei dies sowohl klarzellige auch endometrioide Karzinome betrifft. Die meisten der p53 normal positiven Fälle (77%, $n = 47$) sind dem Grading G1-2 zuzuordnen, wobei dies ausschließlich endometrioide Karzinome betrifft.

Tabelle 18: Korrelation zwischen dem p53-Status und dem Tumor-Grading

Expression N (%)	p53 – oder ++	p53 +
	36 (37,1)	61 (62,9)
Tumor-Grading		
G1, gut differenziert	5 (13,9)	22 (36,1)
davon klarzellige Karzinome	0 (0)	0 (0)
davon endometrioide Karzinome	5 (20,8)	22 (39,3)
G2, mäßig differenziert	4 (11,1)	25 (41)
davon klarzellige Karzinome	0 (0)	0 (0)
davon endometrioide Karzinome	4 (16,7)	25 (44,6)
G3, schlecht differenziert	27 (75)	14 (23)
davon klarzellige Karzinome	12 (100)	5 (100)
davon endometrioide Karzinome	15 (62,5)	9 (16,1)
p < 0,001		

4.3.3 p16

Die Korrelation zwischen dem p16 Status und dem Tumor-Grading war statistisch nicht signifikant ($p = 0,749$).

4.3.4 p21

Die Korrelation zwischen dem p21 Status und dem Tumor-Grading war statistisch nicht signifikant ($p = 0,114$).

4.3.5 β -Catenin

Die Korrelation zwischen dem β -Catenin Status und dem Tumor-Grading war statistisch signifikant ($p = 0,046$, siehe Tabelle 19). β -Catenin Membran positive Tumoren sind in etwa zu gleichen Teilen auf alle

Ergebnisse

drei Gradings verteilt. β -Catenin Membran negative Tumoren sind überwiegend (60,7%, n = 17) dem Grading G3 zuzuordnen und β -Catenin Zellkern positive Tumoren sind überwiegend (80%, n = 4) den Gradings G2-3 zuzuordnen.

Tabelle 19: Korrelation zwischen dem β -Catenin-Status und dem Tumor-Grading

Expression N (%)	β -Catenin-M +	β -Catenin-M -	β -Catenin-N +
	64 (66,0)	28 (28,9)	5 (5,2)
Tumor-Grading			
G1 (gut differenziert)	22 (34,4)	4 (14,3)	1 (20,0)
G2 (mäßig differenziert)	20 (31,3)	7 (25,0)	2 (40,0)
G3 (schlecht differenziert)	22 (34,4)	17 (60,7)	2 (40,0)
p-Wert: 0,046			

4.4 Korrelationen zum Alter der Patientinnen

4.4.1 ARID1A

Die Korrelation von ARID1A Status und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war statistisch nicht signifikant ($p = 0,396$). Im Mittel waren die Patientinnen mit ARID1A positivem RS-Score 60,6 Jahre alt und diejenigen mit ARID1A negativem RS-Score 62,7 Jahre alt.

4.4.2 p53

Die Korrelation von p53 Status und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war statistisch nicht signifikant ($p = 0,487$). Im Mittel waren die Patientinnen mit negativem oder überexprimiertem p53 63,7 Jahre alt und Patientinnen mit normal positivem p53 RS-Score waren im Schnitt 55,9 Jahre alt.

4.4.3 p16

Die Korrelation von p16 Status und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war statistisch nicht signifikant ($p = 0,359$). Im Mittel waren die Patientinnen mit negativem oder stark positivem p16 RS-Score 61,1 Jahre alt und diejenigen mit normal positivem p16 RS-Score 63,1 Jahre alt.

4.4.4 p21

Die Korrelation von p21 Status und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war statistisch nicht signifikant ($p = 0,673$). Im Mittel waren die Patientinnen mit p21 positivem RS-Score 64,7 Jahre alt und diejenigen mit p21 negativem RS-Score 62,0 Jahre.

4.4.5 β -Catenin

Die Korrelation von β -Catenin Status und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war statistisch nicht signifikant ($p = 0,483$). Im Mittel waren die Patientinnen mit negativer β -Catenin-Membranfärbung 61,9 Jahre alt, diejenigen mit positiver β -Catenin-Membranfärbung 62,6 Jahre alt und diejenigen mit positiver β -Catenin-Zellkernfärbung 56,6 Jahre alt.

4.5 Korrelationen zum FIGO-Stadium

4.5.1 ARID1A

Die Korrelation zwischen dem ARID1A Status und dem FIGO-Stadium war hochsignifikant ($p < 0,001$). Im Stadium I waren 41,7% (n = 10) der Fälle ARID1A negativ und 58,3% (n = 14) der Patientinnen ARID1A positiv. Im Stadium II waren 65% (n = 13) ARID1A negativ und 35% (n = 7) ARID1A positiv, im Stadium III waren 80,3% (n = 20) ARID1A negativ und 19,7% (n = 4) ARID1A positiv und im Stadium IV waren 93,1% (n = 27) ARID1A negativ und 6,9% (n = 2) ARID1A positiv (siehe Abbildung 22).

Ergebnisse

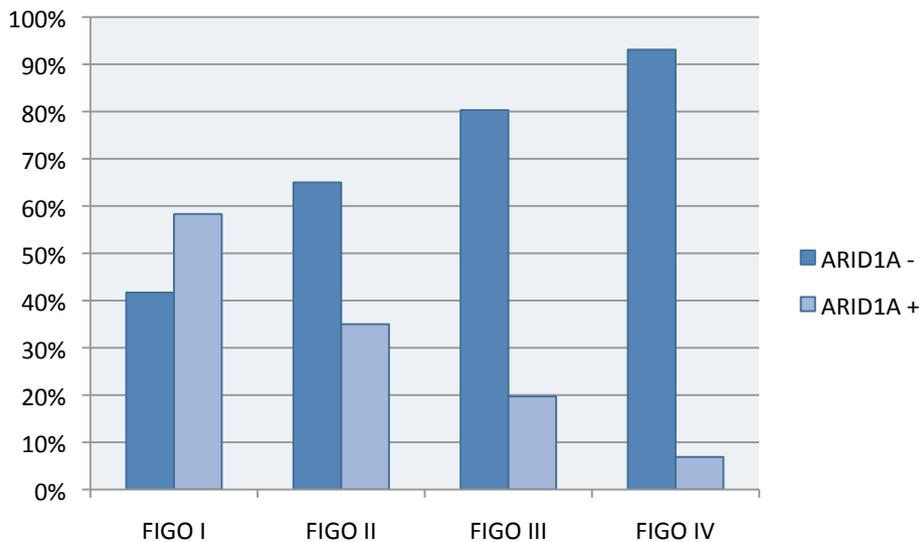


Abbildung 22: Korrelation zwischen dem ARID1A-Status und dem FIGO-Stadium ($p < 0,001$)

4.5.2 p53

Die Korrelation von p53 Status und FIGO-Stadium war statistisch nicht signifikant ($p = 0,081$).

4.5.3 p16

Die Korrelation vom p16 Status zum FIGO-Stadium war statistisch nicht signifikant ($p = 0,645$).

4.5.4 p21

Die Korrelation zwischen dem p21 Status und dem FIGO-Stadium war statistisch nicht signifikant ($p = 0,433$).

4.5.5 β -Catenin

Die Korrelation zwischen dem β -Catenin-Status und dem FIGO-Stadium war statistisch nicht signifikant ($p = 0,750$).

4.6 Korrelationen zwischen den verschiedenen Tumorsuppressorgenen

Es wurden Korrelationen unter den fünf verschiedenen Tumorsuppressorgenen mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson untersucht (siehe Tabelle 20). Es konnten signifikante Korrelationen zwischen der ARID1A-Expression und β -Catenin-Expression ($p = 0,045$) sowie zwischen der β -Catenin-Expression und der p16-Expression ($p = 0,045$) festgestellt werden.

Um die Stärke der Korrelation einzuschätzen wurde der korrigierte Kontingenzkoeffizient K_{kor} berechnet. Hierzu wurde zunächst der Kontingenzkoeffizient K aus dem Chi-Quadrat-Koeffizienten χ^2 berechnet. Dieser beträgt für die ARID1A- β -Catenin Kreuztabelle $\chi^2 = 4,006$ und für die β -Catenin-p16-Kreuztabelle $\chi^2 = 4,007$. Da der χ^2 -Koeffizient Werte zwischen 0 und ∞ annehmen kann, kann man die tatsächliche Stärke des Zusammenhangs daran schlecht ablesen. Der Kontingenzkoeffizient K behebt diesen Nachteil, da er eine normierte Version des χ^2 -Koeffizienten darstellt.

Man berechnet ihn durch folgende Formel:

$$K = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2 + n}}$$

Somit lautet der Kontingenzkoeffizient K für die ARID1A- β -Catenin-Kreuztabelle:

Ergebnisse

$$K = \sqrt{\frac{4,006}{4,006 + 97}} = 0,199$$

Und für die β -Catenin-p16-Kreuztabelle lautet der Kontingenzkoeffizient K:

$$K = \sqrt{\frac{4,007}{4,007 + 97}} = 0,199$$

Der Kontingenzkoeffizient K muss nun noch auf einen Wertebereich von 0 – 1 normiert werden. Dieser korrigierte Kontingenzkoeffizient K_{kor} wird berechnet durch:

$$K_{kor} = \sqrt{\frac{c}{c-1}} \times K_{kor}$$

wobei c = Anzahl der Zeilen bzw. Spalten der Kreuztabelle, je nachdem welcher Wert kleiner ist.

Somit ist K_{kor} in beiden Kreuztabellen:

$$K_{kor} = \sqrt{\frac{2}{2-1}} \times 0,199 = 0,282$$

Der Wert für K_{kor} kann 0 (kein Zusammenhang) bis 1 (sehr starker Zusammenhang) annehmen. $K_{kor} = 0,282$ deutet auf einen schwachen Zusammenhang in beiden Kreuztabellen hin.

Tabelle 20: Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin-Status und dem p16/ β -Catenin-Status

Expression N (%)	β -Catenin-Membran – bzw. Zellkern +		Gesamt
	β -Catenin-Membran –	β -Catenin-Membran +	
Gesamt	33 (34,0)	64 (66,0)	
ARID1A -	28	42	70 (72,2)
ARID1A +	5	22	27 (27,8)
p16 -o++	21	27	48 (49,5)
p16 +	12	37	49 (50,5)
p-Wert: 0,045			
$K_{kor} = 0,282$			

4.7 Statistische Analyse zwischen ARID1A und β -Catenin bzw. β -Catenin und p16

Nach der Korrelationsbetrachtung der Tumorsuppressorgene wird nun der kombinierte ARID1A/ β -Catenin-Status und der kombinierte p16/ β -Catenin Status genauer in Bezug auf klinische Parameter analysiert.

4.7.1 ARID1A/ β -Catenin Status

Alle Patientinnen wurden in fünf Subgruppen nach ihrem ARID1A bzw. β -Catenin Status aufgeteilt (siehe Tabelle 21) und ihre Verteilung nach klinisch-morphologischen Parametern ausgewertet.

Dabei zeigt Gruppe 1 die geringste Wahrscheinlichkeit, dass beide Tumorsuppressorgene mutiert sind und Gruppe 5 die höchste Wahrscheinlichkeit, dass beide Tumorsuppressorgene mutiert sind. Der Gruppe „ARID1A positiv und β -Catenin Zellmembran negativ“ gehörten keine Patientinnen an, weshalb diese nicht aufgelistet ist.

Ergebnisse

Tabelle 21: Subgruppenbeschriftung ARID1A/ β -Catenin-Status

6 Subgruppen	ARID1A/ β -Catenin Status
Gruppe 1: ARID1A positiv und β -Catenin Zellmembran positiv	ARID1A: +/ β -Catenin-Membran: +
Gruppe 2: ARID1A positiv und β -Catenin Zellkern positiv	ARID1A: +/ β -Catenin-Zellkern: +
Gruppe 3: ARID1A negativ und β -Catenin Zellmembran positiv	ARID1A: -/ β -Catenin-Membran: +
Gruppe 4: ARID1A negativ und β -Catenin Zellmembran negativ	ARID1A: -/ β -Catenin-Membran: -
Gruppe 5: ARID1A negativ und β -Catenin Zellkern positiv	ARID1A: -/ β -Catenin-Zellkern: +

4.7.1.1 Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem Lebensstatus

Die Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem Lebensstatus war statistisch nicht signifikant ($p = 0,249$).

4.7.1.2 Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem Alter

Die Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem Alter bei Diagnose zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p = 0,697$). Die Patientinnen der Gruppe 1 waren im Mittel 61,2 Jahre alt, in Gruppe 2 im Mittel 53,5 Jahre alt, in Gruppe 3 im Mittel 63,2 Jahre alt, in Gruppe 4 im Mittel 62,1 Jahre alt und in Gruppe 6 im Mittel 58,7 Jahre alt.

4.7.1.3 Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem histologischen Subtyp

Die Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem histologischen Subtyp der Karzinome war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$, siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin-Status und dem histologischen Subtyp

Expression N (%)	Gruppe 1: ARID1A +/ β -Catenin- Membran +	Gruppe 2: ARID1A +/ β -Catenin- Zellkern +	Gruppe 3: ARID1A -/ β -Catenin- Membran +	Gruppe 4: ARID1A -/ β -Catenin- Membran -	Gruppe 5: ARID1A -/ β -Catenin- Zellkern +
Gesamt	25 (25,8)	2 (2,1)	42 (43,3)	25 (25,8)	3 (3,1)
Histologischer Subtyp					
klarzelliges Endometriumkarzinom	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	5 (20)	0 (0)
endometrioides Endometriumkarzinom	5 (20)	1 (50)	37 (88,1)	13 (52)	3 (100)
klarzelliges Ovarialkarzinom	4 (16)	0 (0)	2 (4,8)	5 (20)	0 (0)
endometrioides Ovarialkarzinom	16 (64)	1 (50)	2 (4,8)	2 (8)	0 (0)
p-Wert < 0,001					

Alle Fälle der Gruppe 5 sind endometrioide Endometriumkarzinome. In Gruppe 4 waren mit 52% ($n = 13$) endometrioide Endometriumkarzinome der häufigster Subtyp. In Gruppe 1 waren mit 64% ($n = 16$) endometrioide Ovarialkarzinome der häufigste Subtyp.

4.7.1.4 Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem Tumor-Grading

Die Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem Tumor-Grading war statistisch signifikant ($p = 0,018$, siehe Tabelle 23).

Ergebnisse

Tabelle 23: Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin-Status und dem Grading

Expression N (%)	Gruppe 1: ARID1A +/ β -Catenin- Membran +	Gruppe 2: ARID1A +/ β -Catenin- Zellkern +	Gruppe 3: ARID1A -/ β -Catenin- Membran +	Gruppe 4: ARID1A -/ β -Catenin- Membran -	Gruppe 5: ARID1A -/ β -Catenin- Zellkern +
Gesamt	25 (25,8)	2 (2,1)	42 (43,3)	25 (25,8)	3 (3,1)
Grading					
G1	7 (28)	1 (50)	16 (38,1)	3 (12)	0 (0)
G2	5 (20)	1 (50)	16 (38,1)	6 (24)	1 (33,3)
G3	13 (52)	0 (0)	10 (23,8)	16 (64)	2 (67,7)
p-Wert = 0,018					

Die Fälle der Gruppe 5 gehörten ausschließlich dem Grading G2 (n = 1) und G3 (n = 2) an. In Gruppe 1 gehörten 52% dem Grading G3 an (n = 13), 20% dem Grading G2 (n = 20) und 28% dem Grading G1 (n = 25).

4.7.1.5 Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem FIGO-Stadium

Die Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin Status und dem FIGO-Stadium war statistisch signifikant (p = 0,014, siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin-Status und dem FIGO-Stadium

Expression N (%)	Gruppe 1: ARID1A +/ β -Catenin- Membran +	Gruppe 2: ARID1A +/ β -Catenin- Zellkern +	Gruppe 3: ARID1A -/ β -Catenin- Membran +	Gruppe 4: ARID1A -/ β -Catenin- Membran -	Gruppe 5: ARID1A -/ β -Catenin- Zellkern +
Gesamt	25 (25,8)	2 (2,1)	42 (43,3)	25 (25,8)	3 (3,1)
FIGO-Stadium					
FIGO I	13 (52)	1 (50)	6 (14,3)	4 (16)	0 (0)
FIGO II	6 (24)	1 (50)	9 (21,4)	4 (16)	0 (0)
FIGO III	4 (16)	0 (0)	12 (28,6)	7 (28)	1 (33,3)
FIGO IV	2 (8)	0 (0)	15 (35,7)	10 (40)	2 (67,7)
p-Wert = 0,014					

Die Fälle der Gruppe 5 gehörten ausschließlich dem FIGO-Stadium III (n = 1) und IV (n = 2) an. Auch in Gruppe 4 gehörten die meisten der Fälle dem FIGO-Stadium III (n = 7) und IV (n = 10) an. In Gruppe 1 befanden sich 52% im FIGO-Stadium I (n = 13), 24% im FIGO-Stadium II (n = 6), 16% im FIGO-Stadium III (n = 4) und 2% im FIGO-Stadium IV (n = 8).

4.7.2 p16/ β -Catenin Status

Alle Patientinnen wurden zudem in sechs Subgruppen nach ihrem p16 bzw. β -Catenin Status aufgeteilt und ihre Verteilung nach klinisch-morphologischen Parametern ausgewertet (siehe Tabelle 25).

Dabei zeigt Gruppe 1 die geringste Wahrscheinlichkeit, dass beide Tumorsuppressorgene mutiert sind und Gruppe 6 die höchste Wahrscheinlichkeit, dass beide Tumorsuppressorgene mutiert sind.

Ergebnisse

Tabelle 25: Subgruppenbeschriftung p16/ β -Catenin-Status

6 Subgruppen	p16/ β -Catenin Status
Gruppe 1: p16 schwach bis mäßig und β -Catenin Zellmembran positiv	p16+/ β -Catenin-Membran +
Gruppe 2: p16 schwach bis mäßig und β -Catenin Zellmembran negativ	p16+/ β -Catenin-Membran -
Gruppe 3: p16 schwach bis mäßig und β -Catenin Zellkern positiv	p16+/ β -Catenin-Zellkern +
Gruppe 4: p16 negativ oder stark positiv und β -Catenin Zellmembran positiv	p16-o++/ β -Catenin-Membran +
Gruppe 5: p16 negativ oder stark positiv und β -Catenin Zellmembran negativ	p16-o++/ β -Catenin-Membran -
Gruppe 6: p16 negativ oder stark positiv und β -Catenin Zellkern positiv	p16-o++/ β -Catenin-Zellkern +

4.7.2.1 Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem Lebensstatus

Die Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem Lebensstatus war statistisch nicht signifikant ($p = 0,674$).

4.7.2.2 Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem Alter bei Diagnose

Die Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem Alter bei Diagnose zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p = 0,750$). Die Gruppe-1-Patientinnen waren im Mittel 63,6 Jahre alt, in Gruppe 2 im Mittel 64,0 Jahre alt, in Gruppe 3 im Mittel 56,3 Jahre alt, in Gruppe 4 im Mittel 61,2 Jahre alt, in Gruppe 5 im Mittel 61,1 Jahre alt und in Gruppe 6 im Mittel 58,0 Jahre alt.

4.7.2.3 Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem histologischen Subtyp

Die Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem histologischen Subtyp der Karzinome zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p = 0,189$). 100% aller Fälle in Gruppe 6 ($n = 1$) gehören zu den endometrioiden Endometriumkarzinomen. In Gruppe 4 gehören 40% ($n = 8$) den endometrioiden Endometriumkarzinomen an, 25% ($n = 5$) den klarzelligen Endometriumkarzinomen, 20% ($n = 4$) den klarzelligen Ovarialkarzinomen und 15% ($n = 3$) den endometrioiden Endometriumkarzinomen.

4.7.2.4 Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem Tumor-Grading

Die Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem Tumor-Grading war statistisch nicht signifikant ($p = 0,379$).

4.7.2.5 Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem FIGO-Stadium

Die Korrelation zwischen dem p16/ β -Catenin Status und dem FIGO-Stadium war statistisch nicht signifikant ($p = 0,613$).

Ergebnisse

4.8 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse

4.8.1 Klarzellige und endometrioiden Karzinome

Endometrioiden Karzinome zeigen eine signifikant bessere Überlebensprognose als klarzellige Karzinome (Log-Rank $p = 0,05$, Abbildung 23). Patientinnen mit endometrioiden Tumoren, überlebten im Mittel $20,8 \pm 0,9$ Jahre nach Diagnosestellung, Patientinnen mit klarzelligen Tumoren zeigten eine mittlere Überlebenszeit von $15,5 \pm 3,0$ Jahren nach Diagnosestellung (siehe Tabelle 26).

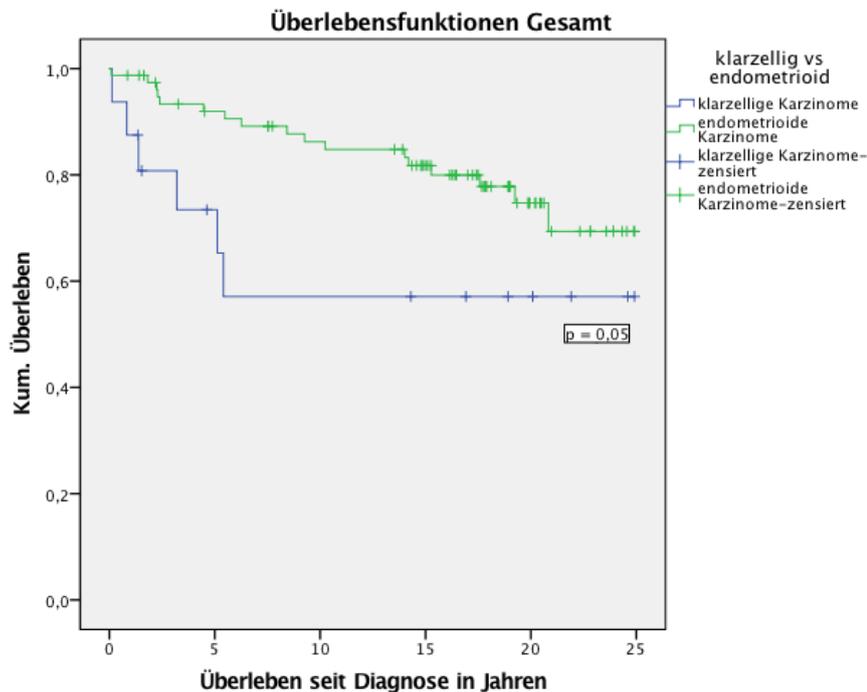


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für klarzellige und endometrioiden Karzinome

Tabelle 26: Mittelwerte für die Überlebenszeit bei endometrioiden und klarzelligen Karzinomen

histologischer Subtyp	Mittelwert-schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall untere Grenze	95%-Konfidenzintervall obere Grenze
klarzellig	15,467	2,962	9,670	21,282
endometrioid	20,824	0,896	19,067	22,580

p-Wert: 0,05

4.8.2 ARID1A

Tumore, die ARID1A positiv sind zeigen eine signifikant bessere Überlebensprognose als Tumore, die schwach bis mäßig positiv sind (Log-Rank, $p = 0,014$, siehe Abbildung 24). Patientinnen mit Tumoren, die ARID1A negativ sind, überlebten im Mittel $14,6 \pm 1,4$ Jahre nach Diagnosestellung, Patientinnen mit ARID1A positiven Tumoren zeigten eine mittlere Überlebenszeit von $21,3 \pm 1,7$ Jahren nach Diagnosestellung (siehe Tabelle 27). Das 5-Jahres-Überleben beträgt bei ARID1A negativen Tumorpatientinnen 60,2% verglichen mit 84,9% bei Frauen mit ARID1A positiven Tumoren.

Ergebnisse

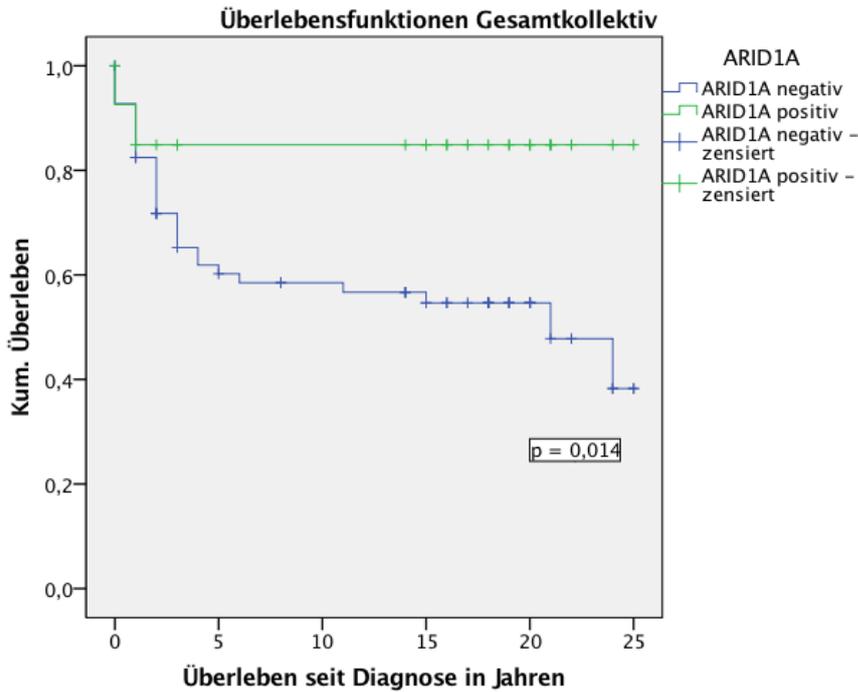


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A negative und positive Fälle im Gesamtkollektiv ($p = 0,014$)

Tabelle 27: Mittelwerte für die Überlebenszeit bei ARID1A positiven und negativen Karzinomen

ARID1A	Mittelwert-schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall untere Grenze	95%-Konfidenzintervall obere Grenze
ARID1A -	14,630	1,388	11,911	17,350
ARID1A +	21,296	1,708	17,950	24,643
p-Wert: 0,014				

Bei gesonderter Gegenüberstellung der Karzinomtypen zeigt sich, dass diese Beobachtung sowohl für klarzellige ($p = 0,273$) wie auch für endometrioiden ($p = 0,039$) Subtypen gilt, jedoch ist dies nur für endometrioiden Karzinome signifikant. Auch bei gesonderter Betrachtung von Endometrium- ($p = 0,222$) und Ovarialkarzinomen ($p = 0,008$) zeigt sich das Vorhandensein von ARID1A als wichtiger Überlebensparameter, der jedoch nur für Ovarialkarzinome alleine signifikant ist (siehe Abbildungen 25 und 26).

Ergebnisse

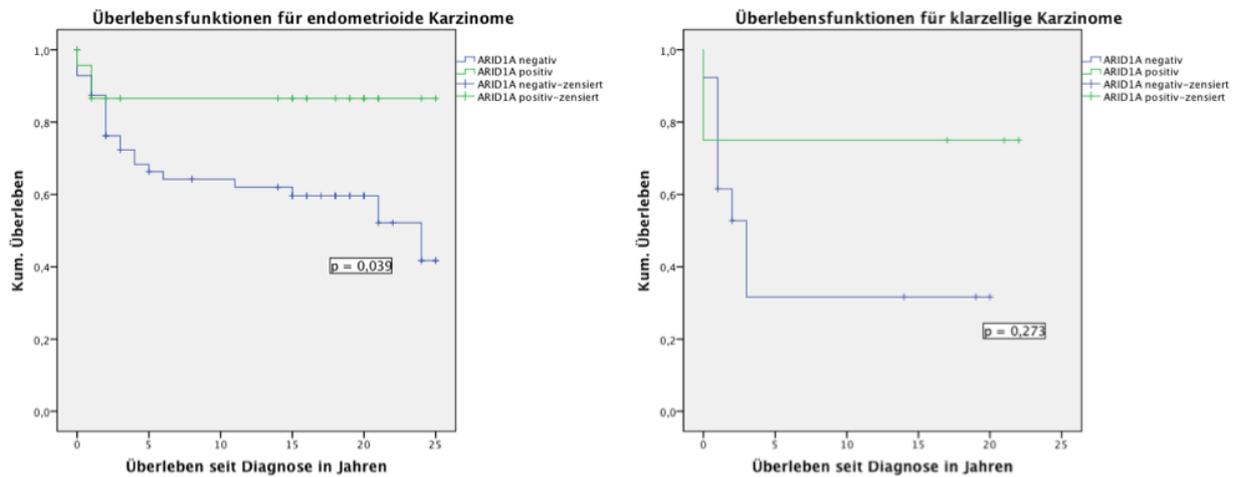


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A negative und positive Fälle für endometrioides ($p = 0,039$) und klarzellige Karzinome ($p = 0,273$)

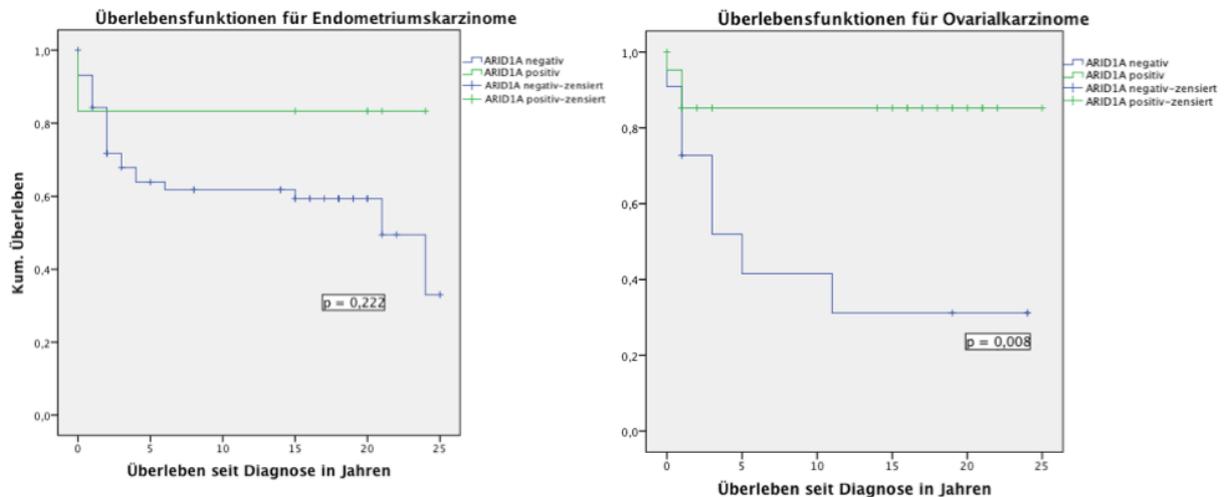


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A positive und negative Fälle für Karzinome des Endometriums ($p = 0,222$) und des Ovars ($p = 0,008$)

Auch bei Betrachtung von verschiedenen Gradings (G1 und G2, $p = 0,232$, sowie G3, $p = 0,028$) und FIGO-Stadien (FIGO 0, I und II, $p = 0,144$, sowie FIGO III und IV, $p = 0,077$) zeigt sich, dass ein positiver ARID1A-Status einen Überlebensvorteil gegenüber einem Verlust von ARID1A bietet (siehe Abbildungen 27 und 28).

Ergebnisse

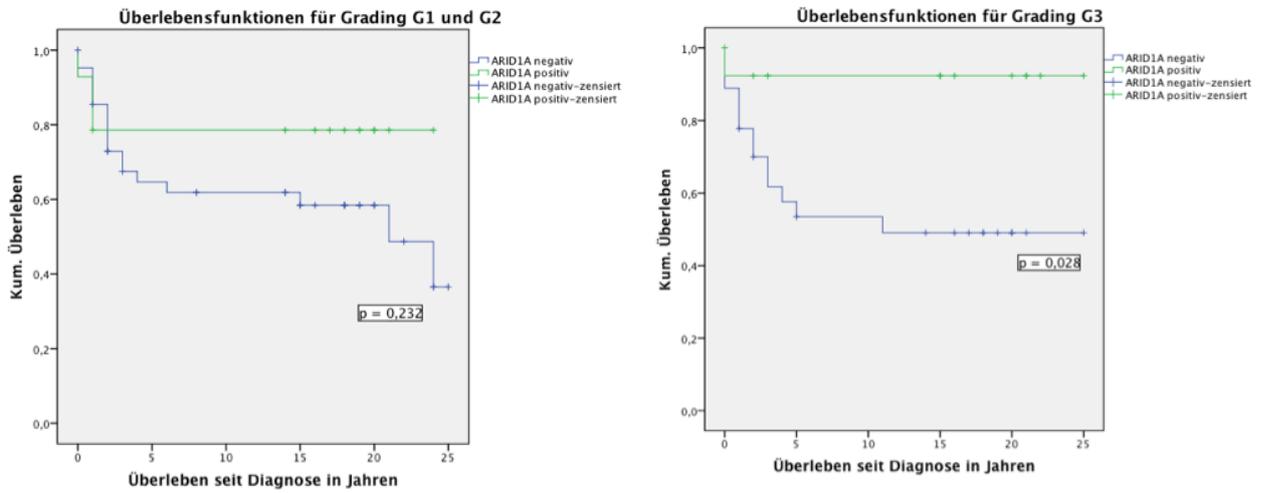


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A positive und negative Fälle für Grading G1 und G2 ($p = 0,232$) sowie für G3 ($p = 0,028$)

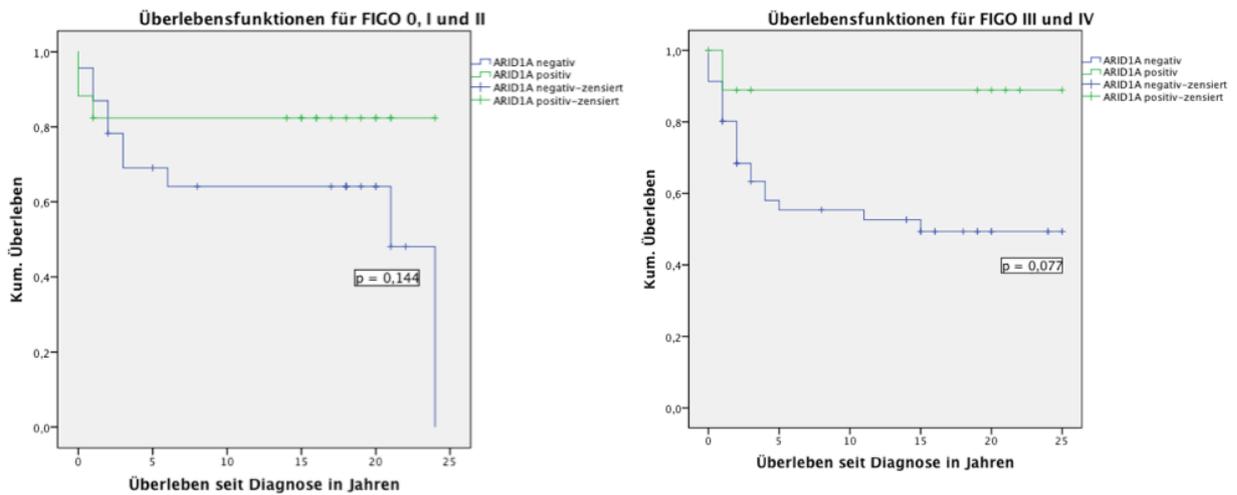


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A positive und negative Fälle für FIGO-Stadium 0-II ($p = 0,144$) und FIGO-Stadium III-IV ($p = 0,077$)

Ergebnisse

4.8.3 p53

Tumore, die p53 normal positiv (= p53 Wildtyp) sind, zeigen eine signifikant bessere Überlebensprognose als Tumore, die p53 negativ oder überexprimiert (= p53 aberrant) sind (Log-Rank, $p = 0,003$, siehe Abbildung 29). Patientinnen mit Tumoren, die eine aberrante p53 Expression aufweisen, überlebten im Mittel 12,3 +/- 1,9 Jahre nach Diagnosestellung, Patientinnen mit p53 Wildtyp Tumoren zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 19,0 +/- 1,2 Jahren nach Diagnosestellung (siehe Tabelle 28). Das 5-Jahres-Überleben beträgt bei p53 aberranten Tumorpatienten 51,5% verglichen mit 76,5% bei p53 Wildtyp Tumoren.

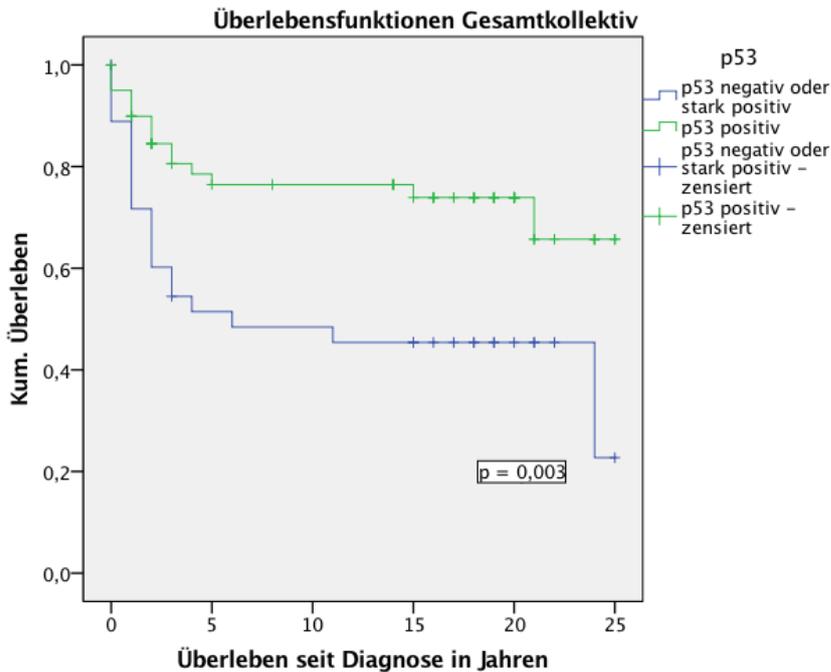


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Tumorsuppressor p53 im Gesamtkollektiv ($p = 0,003$)

Tabelle 28: Mittelwerte für die Überlebenszeit bei p53 Wildtyp und aberranten Tumoren

p53	Mittelwert-schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall untere Grenze	95%-Konfidenzintervall obere Grenze
p53 -/++	12,332	1,919	8,571	16,094
p53 +	18,993	1,157	14,188	18,725
p-Wert: 0,003				

Bei gesonderter Gegenüberstellung der Karzinomtypen zeigt sich, dass diese Beobachtung sowohl für klarzellige ($p = 0,020$) wie auch für endometrioiden ($p = 0,135$) Subtypen gilt, jedoch ist dies nur für klarzellige Karzinome signifikant. Auch bei gesonderter Betrachtung von Endometrium- ($p = 0,012$) und Ovarialkarzinomen ($p = 0,075$) zeigt sich, dass die p53 Wildtyp Expression ein wichtiger Überlebensparameter ist, der jedoch nur für Endometriumkarzinome alleine signifikant ist (siehe Abbildungen 30 und 31).

Ergebnisse

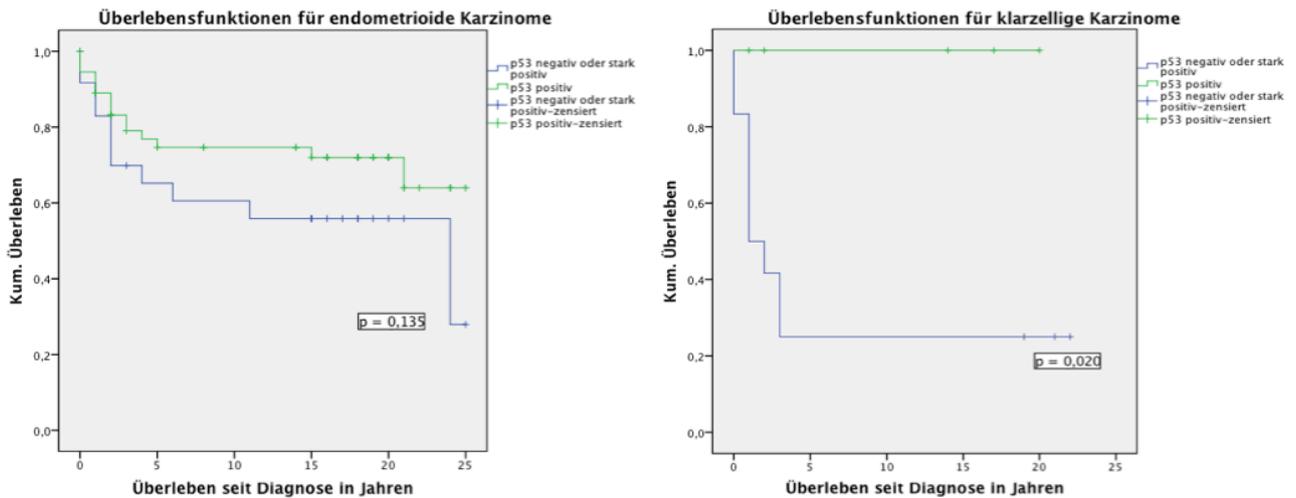


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für p53 Wildtyp und aberrante Fälle für endometrioides ($p = 0,135$) und klarzelliges Karzinom ($p = 0,020$)

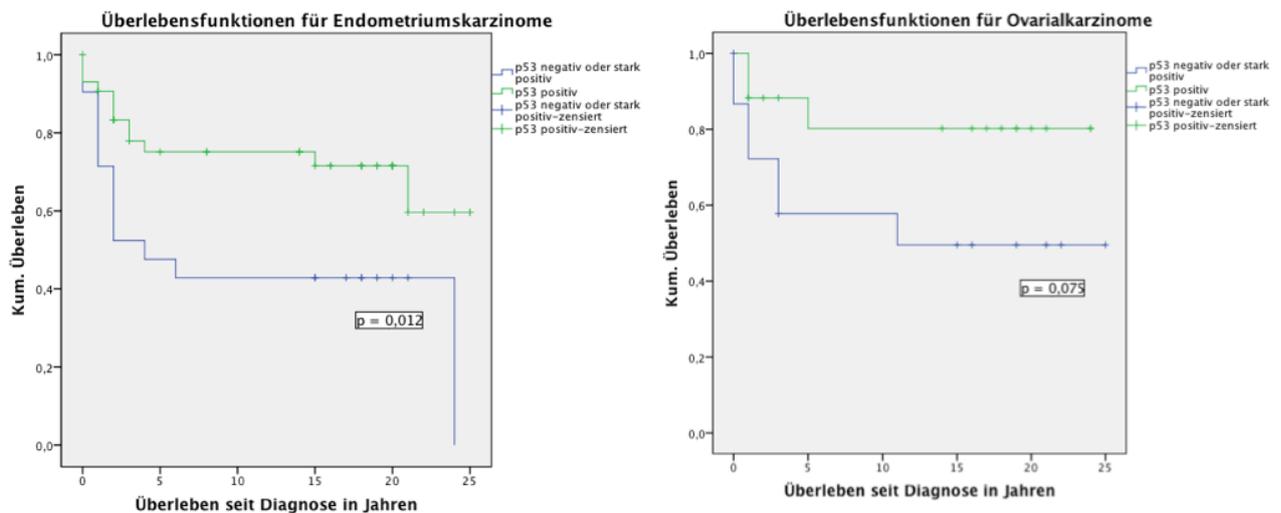


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für p53 Wildtyp und aberrante Fälle für Karzinome des Endometriums ($p = 0,012$) und des Ovars ($p = 0,075$)

Auch bei Betrachtung von verschiedenen Gradings (G1 und G2, $p = 0,012$, sowie G3, $p = 0,075$) und FIGO-Stadien (FIGO 0,I und II, $p = 0,012$, sowie FIGO III und IV, $p = 0,071$) zeigt sich, dass Fälle des p53 Wildtyps einen Überlebensvorteil gegenüber aberranten p53 Fällen haben (siehe Abbildungen 32 und 33).

Ergebnisse

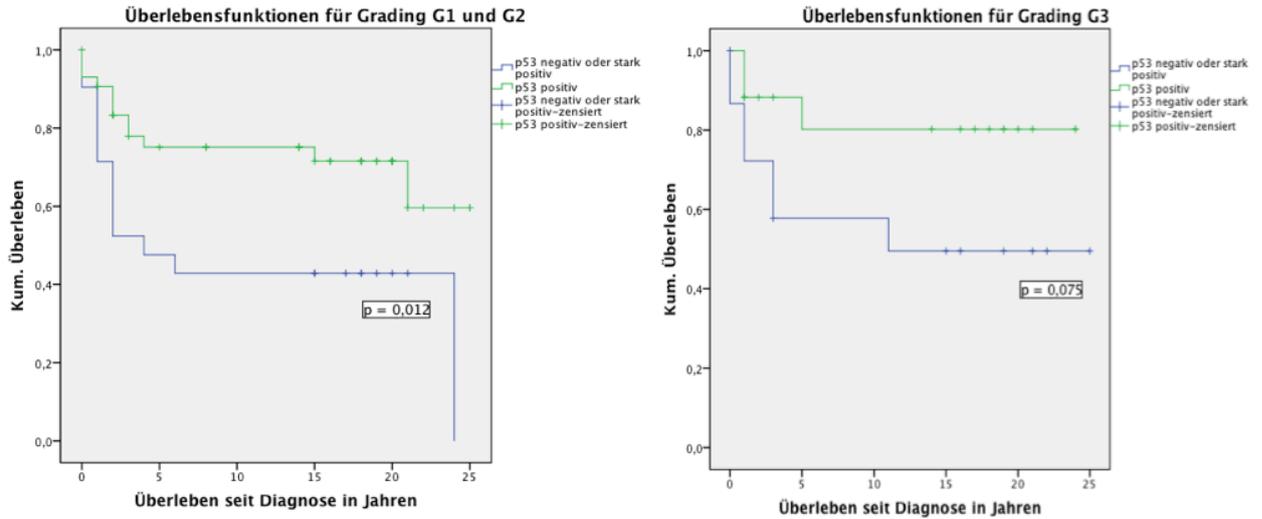


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für p53 Wildtyp und aberrante Fälle für Grading G1 und G2 ($p = 0,012$) sowie für G3 ($p = 0,075$)

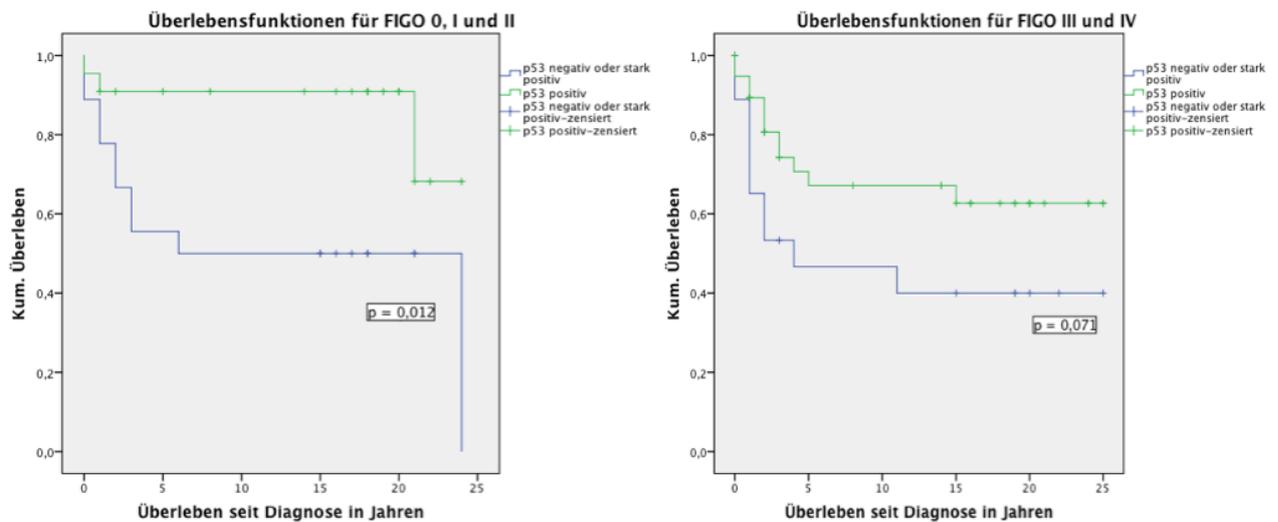


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A positive und negative Fälle für FIGO-Stadium 0-II ($p = 0,012$) und FIGO-Stadium III-IV ($p = 0,071$)

Ergebnisse

4.8.4 p16

Die Überlebensanalyse für p16 war nicht signifikant (Logrank, $p = 0,436$, siehe Abbildung 34).

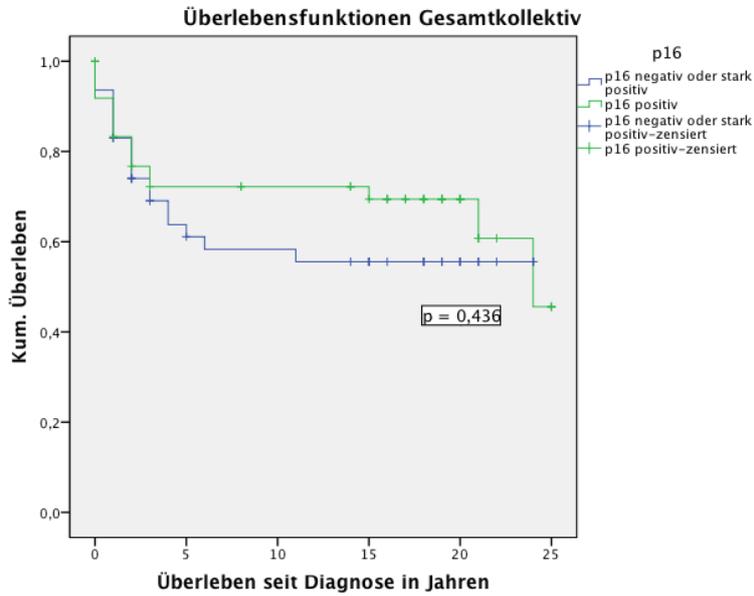


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für p16 im Gesamtkollektiv ($p = 0,436$)

4.8.5 p21

Die Überlebensanalyse für p21 war nicht signifikant (Logrank, $p = 0,153$, siehe Abbildung 35).

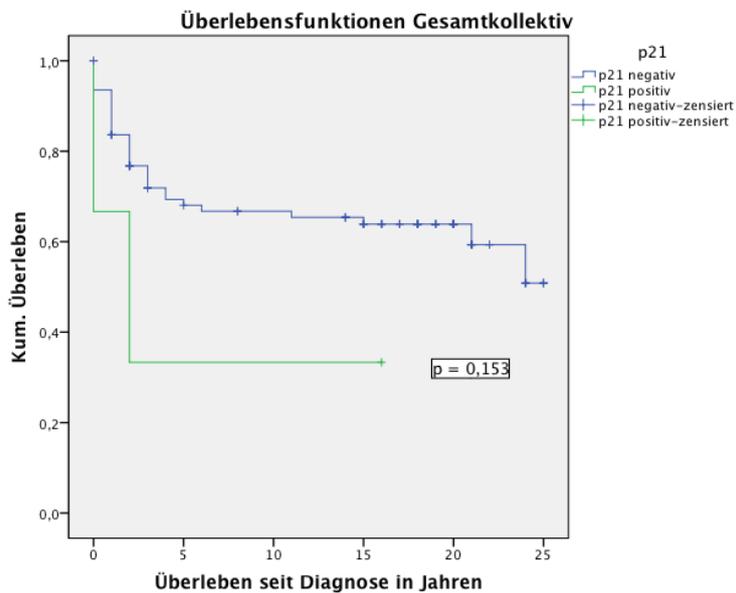


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für p21 im Gesamtkollektiv ($p = 0,153$)

Ergebnisse

4.8.6 β -Catenin

Tumore, die β -Catenin-Membran positiv sind, zeigen eine signifikant bessere Überlebensprognose als Tumore, die β -Catenin-Membran negativ sind. Diese wiederum zeigen eine bessere Überlebensprognose als Karzinome, die β -Catenin-Zellkern positiv sind (Log-Rank, $p = 0,028$). Patientinnen mit Tumoren, die β -Catenin-Membran positiv sind, überlebten im Mittel $18,7 \pm 1,3$ Jahre nach Diagnosestellung, Patientinnen mit β -Catenin-Membran negativen Tumoren zeigten eine mittlere Überlebenszeit von $11,8 \pm 2,2$ Jahren nach Diagnosestellung und Patientinnen mit β -Catenin-Zellkern positiver Färbung überlebten im Mittel $10,2 \pm 5,4$ Jahre nach der Diagnose (siehe Abbildung 36 und Tabelle 29). Das 5-Jahres-Überleben beträgt bei β -Catenin Zellkern positiven Tumorpatienten 40,0% verglichen mit 44,4% bei β -Catenin Membran negativen Patienten und 78,5% bei β -Catenin Membran positiven Patienten.

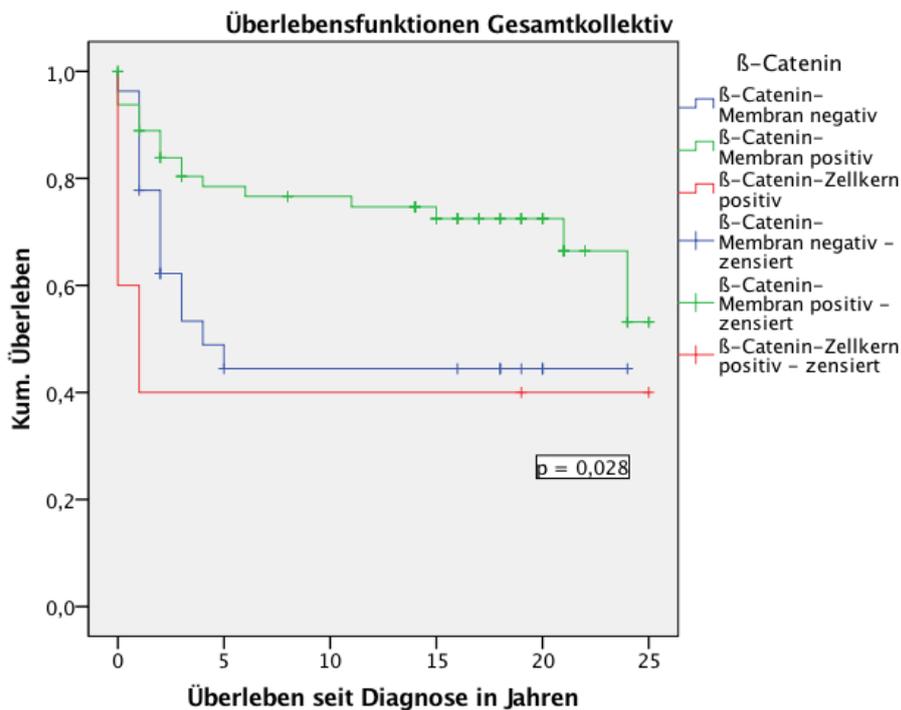


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin im Gesamtkollektiv ($p = 0,028$)

Tabelle 29: Mittelwerte für die Überlebenszeit bei β -Catenin-Membran negativen/positiven und β -Catenin-Zellkern positiven Tumoren

β-Catenin	Mittelwert-schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall untere Grenze	95%-Konfidenzintervall obere Grenze
β-Catenin-Membran -	11,830	2,207	7,503	16,156
β-Catenin-Membran +	18,731	1,276	16,230	21,232
β-Catenin-Zellkern +	10,200	5,407	0,000	20,797
p-Wert: 0,028				

Ergebnisse

Bei gesonderter Gegenüberstellung der Karzinomtypen zeigt sich, dass diese Beobachtung sowohl für klarzellige ($p = 0,680$) wie auch für endometriode ($p = 0,070$) Subtypen gilt, jedoch ist dies nicht signifikant. Auch bei einzelner Betrachtung von Endometrium- ($p = 0,030$) und Ovarialkarzinomen ($p = 0,253$) zeigt sich, dass eine β -Catenin-Membran positive Expression einen wichtigen Überlebensparameter darstellt, der jedoch nur für Endometriumkarzinome alleine signifikant ist (siehe Abbildungen 37 und 38).

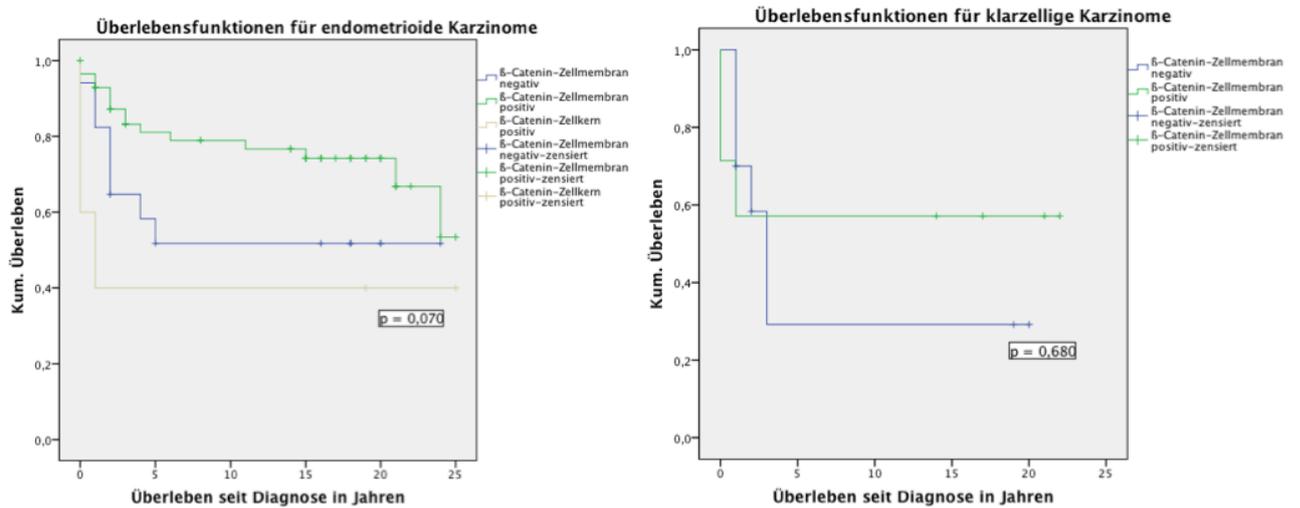


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin-Membran positive und negative sowie Zellkern positive Fälle für endometriode ($p = 0,070$) und klarzellige Karzinome ($p = 0,680$)

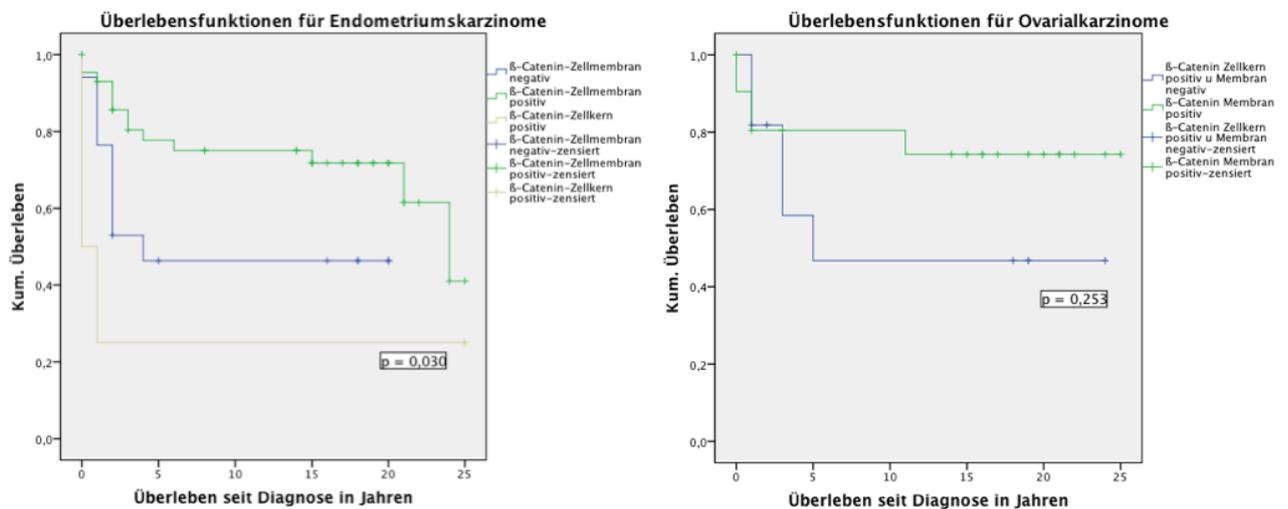


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin-Membran positive und negative sowie Zellkern positive Fälle für Karzinome des Endometriums ($p = 0,030$) und des Ovars ($p = 0,253$)

Auch bei Betrachtung von verschiedenen Gradings (G1 und G2, $p = 0,062$, sowie G3, $p = 0,110$) und FIGO-Stadien (FIGO 0,I und II, $p = 0,291$, sowie FIGO III und IV, $p = 0,053$) zeigt sich, dass Fälle mit β -Catenin-Membran positiver Färbung einen Überlebensvorteil gegenüber β -Catenin Membran negativer und Zellkern positiver Färbung haben (siehe Abbildungen 39 und 40).

Ergebnisse

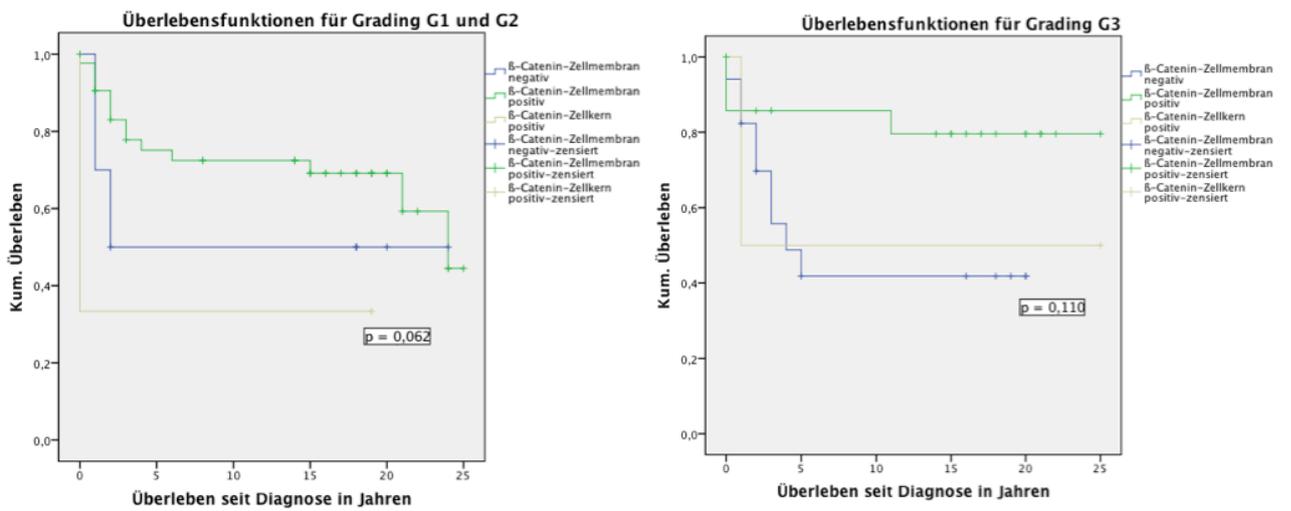


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin-Membran positive und negative sowie Zellkern positive Fälle für Grading G1 und G2 ($p = 0,062$) sowie für G3 ($p = 0,110$)

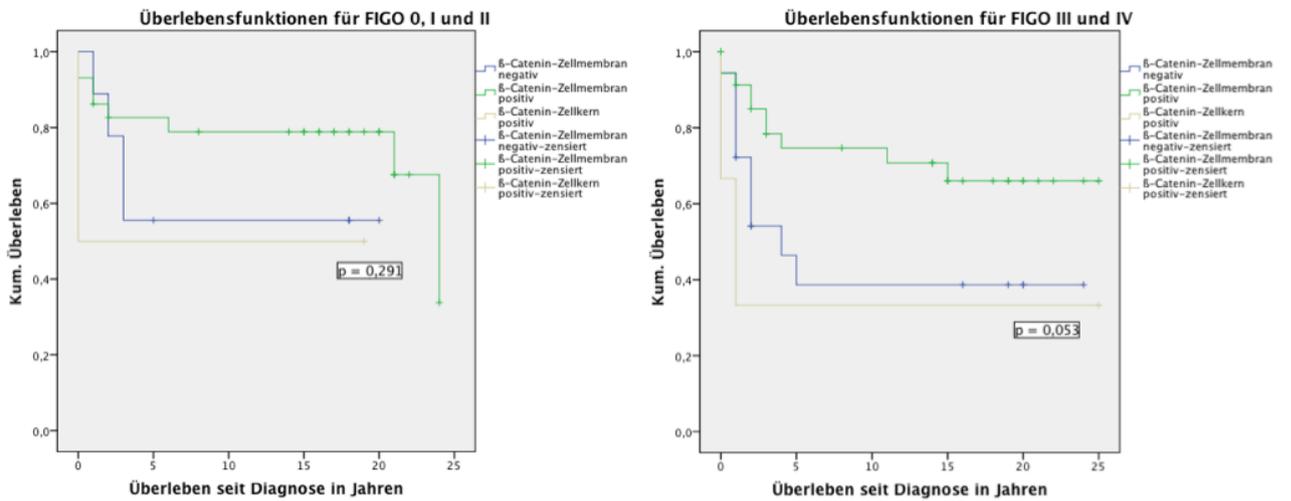


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin-Membran positive und negative sowie Zellkern positive Fälle für FIGO-Stadium 0-II ($p = 0,291$) und FIGO-Stadium III-IV ($p = 0,053$)

Ergebnisse

4.9 Multivariate Cox-Regression

Als Endpunkt wurde der tumorabhängige Tod definiert. Als signifikante, unabhängige prognostische Faktoren stellten sich der ARID1A-Status, der p53 Status, der β -Catenin-Status und der kombinierte ARID1A- β -Catenin-Status heraus.

4.9.1 ARID1A

Der ARID1A-Status wurde in einem multivariaten Cox-Modell getestet und stellte sich als unabhängiger prognostischer Faktor heraus mit einem Hazard Ratio von HR = 3,359 (siehe Tabelle 30). Somit haben Patientinnen mit ARID1A negativen Tumoren ein 3,359-fach höheres Risiko tumorabhängig zu versterben als Patientinnen mit ARID1A positiven Tumoren.

Tabelle 30: Multivariate Cox-Regression mit tumorabhängigem Tod als Endpunkt für ARID1A.

Variable	Hazard Ratio	95% K.I.	p-Wert	n
Alter (in Jahren)	0,990	0,959 – 1,021	0,514	97
Histologischer Subtyp (endometrioid vs. klarzellig)	2,110	0,942 – 4,728	0,070	97
Grading (G1 bis G2 vs. G3)	1,064	0,524 – 2,162	0,864	97
FIGO (0 bis II vs. III bis IV)	1,079	0,533 – 2,186	0,833	97
ARID1A (+ vs. -)	3,359	1,152 – 9,792	0,026	97

4.9.2 p53

Der p53-Status wurde in einem multivariaten Cox-Modell getestet und stellte sich als unabhängiger prognostischer Faktor heraus mit einem Hazard Ratio von HR = 3,408 (siehe Tabelle 31). Somit haben Patientinnen mit p53 negativen oder überexprimierten Tumoren ein 3,408-fach höheres Risiko tumorabhängig zu versterben als Patientinnen mit p53 positiven Tumoren.

Tabelle 31: Multivariate Cox-Regression mit tumorabhängigem Tod als Endpunkt für p53.

Variable	Hazard Ratio	95% K.I.	p-Wert	n
Alter (in Jahren)	0,987	0,956 – 1,019	0,426	97
Histologischer Subtyp (endometrioid vs. klarzellig)	1,605	0,716 – 3,599	0,251	97
Grading (G1 bis G2 vs. G3)	1,957	0,903 – 4,239	0,194	97
FIGO (0 bis II vs. III bis IV)	1,589	0,790 – 3,196	0,194	97
p53 (+ vs. -/++)	3,408	1,567 – 7,415	0,002	97

4.9.3 β -Catenin

Der β -Catenin-Status wurde in einem multivariaten Cox-Modell getestet und stellte sich als unabhängiger prognostischer Faktor heraus mit einem Hazard Ratio von HR = 2,251 (siehe Tabelle 32). Somit haben Patientinnen mit β -Catenin Membran negativen oder Zellkern positiven Tumoren ein 2,251-fach höheres Risiko tumorabhängig zu versterben als Patientinnen mit β -Catenin Membran positiven Tumoren.

Ergebnisse

Tabelle 32: Multivariate Cox-Regression mit tumorabhängigem Tod als Endpunkt für β -Catenin.

Variable	Hazard Ratio	95% K.I.	p-Wert	n
Alter (in Jahren)	0,993	0,961 – 1,026	0,674	97
Histologischer Subtyp (endometrioid vs. klarzellig)	1,743	0,774 – 3,928	0,180	97
Grading (G1 bis G2 vs. G3)	1,430	0,691 – 2,957	0,335	97
FIGO (0 bis II vs. III bis IV)	1,249	0,633 – 2,511	0,532	97
β -Catenin (n-m+ vs. n-m-/n+m+)	2,251	1,096 – 4,625	0,027	97

4.9.4 ARID1A/ β -Catenin

Der ARID1A/ β -Catenin-Status wurde in einem multivariaten Cox-Modell getestet und stellte sich als unabhängiger prognostischer Faktor heraus mit einem Hazard Ratio von HR = 2,209 (siehe Tabelle 33). Somit haben Patientinnen mit gleichzeitig ARID1A negativen und β -Catenin Membran negativen bzw. Zellkern positiven Tumoren ein 2,209 –fach höheres Risiko tumorabhängig zu versterben als Patientinnen mit anderen Färbekombinationen von ARID1A und β -Catenin.

Tabelle 33: Multivariate Cox-Regression mit tumorabhängigem Tod als Endpunkt für ARID1A.

Variable	Hazard Ratio	95% K.I.	p-Wert	n
Alter (in Jahren)	0,992	0,960 – 1,024	0,614	97
Histologischer Subtyp (endometrioid vs. klarzellig)	1,678	0,736 – 3,882	0,218	97
Grading (G1 bis G2 vs. G3)	1,459	0,696 – 3,058	0,317	97
FIGO (0 bis II vs. III bis IV)	1,198	0,593 – 2,421	0,614	97
ARID1A/ β -Catenin (andere vs. ARID1A- und β -Catenin n-m-/n+m+)	2,209	1,031 – 4,734	0,041	97

Ergebnisse

4.10 Endometriose

Es wurden außerdem fünfzehn Endometriosefälle des Ovars untersucht (siehe Tabelle 34). Abbildung 41 a-h zeigt exemplarisch die Ergebnisse der Immunhistochemie. Alle Fälle wurden auf die fünf Tumorsuppressorgene ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin hin untersucht.

4.10.1 ARID1A

Alle 15 Fälle waren positiv für ARID1A.

4.10.2 p53

Sechs der 15 Endometriosefälle (40%) zeigten sich p53 normal positiv, acht (53,3%) waren negativ für p53 und einer der Fälle (6,7%) war nicht auswertbar.

4.10.3 p16

Sechs der 15 Endometriosefälle (40%) zeigten sich p16 normal positiv, acht (53,3%) waren negativ oder überexprimiert für p16 und einer der Fälle (6,7%) war nicht auswertbar.

4.10.4 p21

Neun der 15 Endometriosefälle (60%) waren p21 normal positiv. Sechs (40%) zeigten einen p21-Expressionsverlust.

4.10.5 β -Catenin

Alle 15 Endometriosefälle hatten eine positive β -Catenin-Zellmembranfärbung.

Ergebnisse

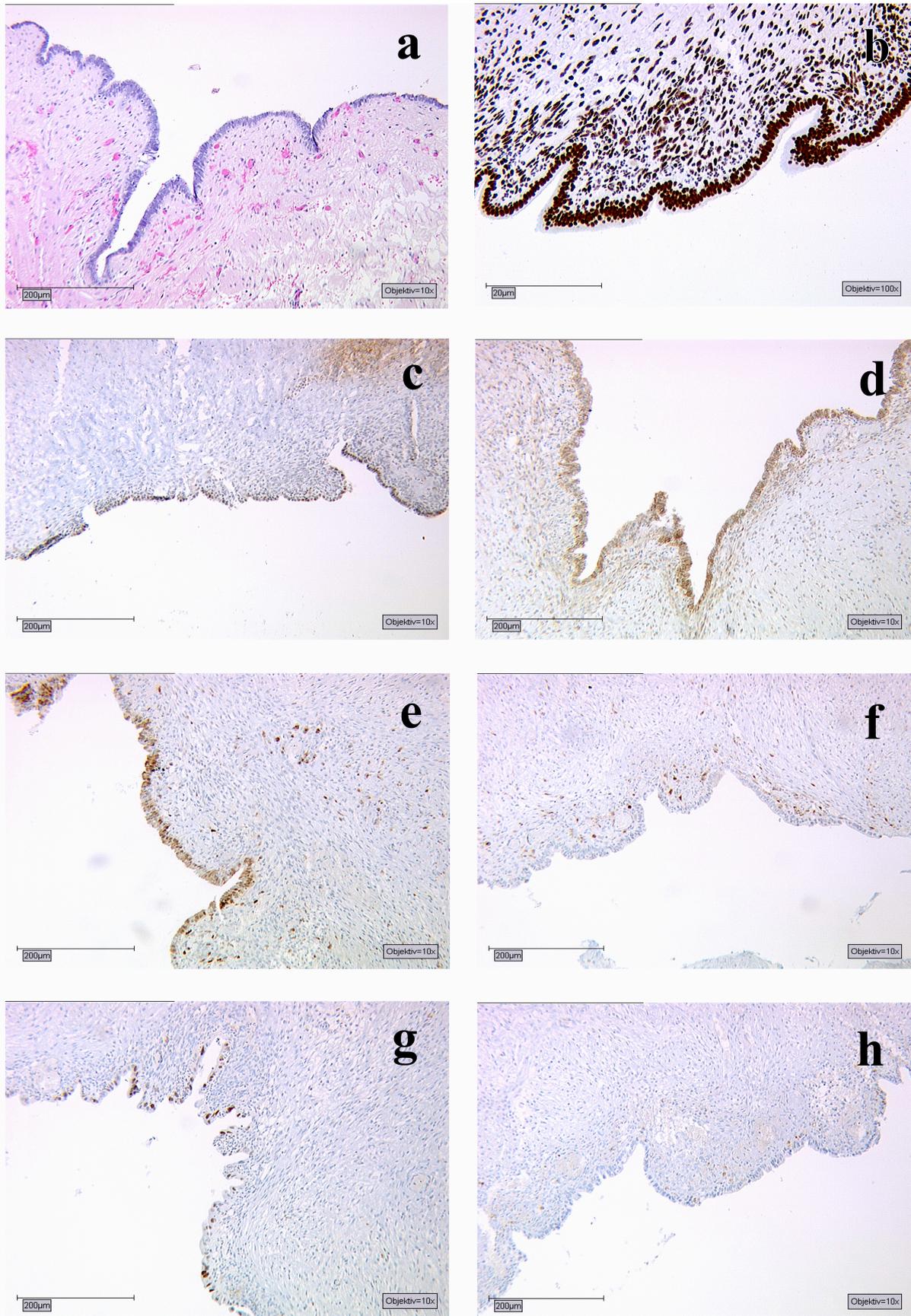


Abbildung 41: Endometriose Immunhistochemie, a) HE b) ARID1A + c) p53 + d) β -Catenin Membran + e) p16 + f) p16 - g) p21 + h) p21 -

Ergebnisse

Tabelle 34: Fallübersicht Immunhistochemie Endometriosefälle, blau hinterlegt: wahrscheinliche Mutation

Fälle	ARID1A	p53	p16	p21	β-Catenin-M
Fall-Nr. 1	+	+	++	+	+
Fall-Nr. 2	+	+	++	+	+
Fall-Nr. 3	+	+	nicht auswertbar	+	+
Fall-Nr. 4	+	+	+	-	+
Fall-Nr. 5	+	-	-	-	+
Fall-Nr. 6	+	-	+	-	+
Fall-Nr. 7	+	-	+	-	+
Fall-Nr. 8	+	-	++	+	+
Fall-Nr. 9	+	+	+	+	+
Fall-Nr. 10	+	-	-	-	+
Fall-Nr. 11	+	-	++	+	+
Fall-Nr. 12	+	-	++	-	+
Fall-Nr. 13	+	nicht auswertbar	+	+	+
Fall-Nr. 14	+	+	+	+	+
Fall-Nr. 15	+	-	++	+	+

4.10.6 Endometrioseassoziation der endometrioiden Endometriumkarzinome

Insgesamt sieben Fälle der im ersten Teil untersuchten 59 endometrioiden Endometriumkarzinome zeigten einen gleichzeitigen Endometriosebefund im histologischen Schnitt. Abbildung 42 zeigt beispielhaft zwei der assoziierten Endometrioseläsionen. Die Endometrioseherde wurden jeweils auf ARID1A, p53, p16, p21 und β-Catenin immunhistochemisch gefärbt und mit der Immunhistochemie der Endometriumkarzinome verglichen (siehe Tabelle 35 und 36).

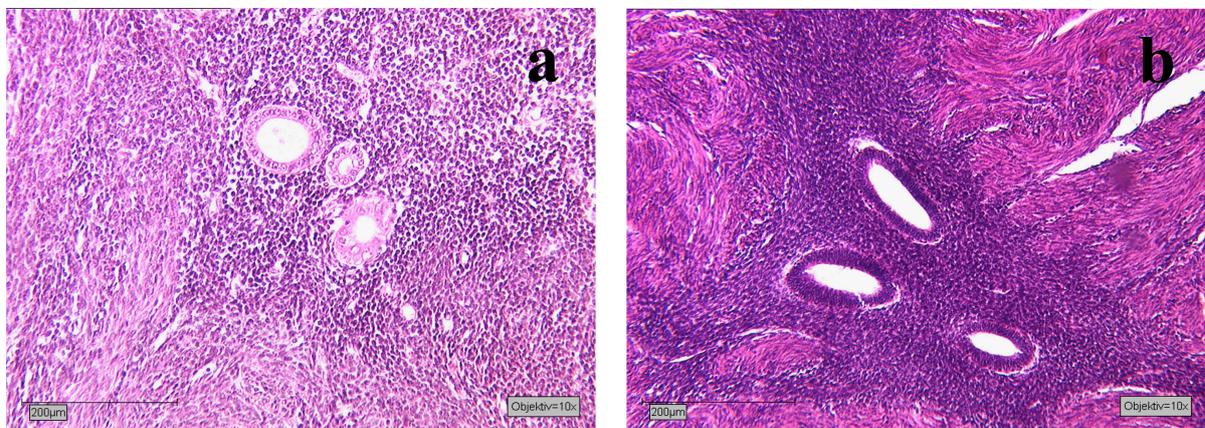


Abbildung 42: Assoziierte Endometrioseherde der endometrioiden Endometriumkarzinome in HE a) Fallnummer 1 b) Fallnummer 2

Insgesamt sechs der sieben Endometriumkarzinome zeigten einen ARID1A-Verlust, ein Fall war ARID1A positiv. Vier der assoziierten Endometriosefälle zeigten ebenfalls einen ARID1A-Verlust und drei Fälle waren ARID1A positiv. Für p53 zeigten alle sieben Endometriumkarzinome eine aberrante Expression (Verlust oder Überexpression). Bei den angrenzenden Endometrioseherden zeigten fünf eine aberrante p53-Expression, einer eine p53 positive Wildtyp-Expression und ein Fall war nicht auswertbar. Vier der Endometriumkarzinome zeigten außerdem eine aberrante p16-Expression, die drei restlichen Fälle wiesen eine p16 normale Wildtyp Expression auf. Bei den assoziierten Endometrioseläsionen waren sechs Fälle p16 normal Wildtyp positiv und ein Fall zeigte einen p16-Expressionsverlust. Für p21 waren alle endometrioiden Karzinome negativ. Auch alle angrenzenden Endometriosefälle zeigten einen p21-Verlust bis auf einen Fall, der nicht ausgewertet werden konnte.

Ergebnisse

Sechs der sieben Endometriumkarzinome hatten eine β -Catenin-Zellmembran positive Färbung, eines wies eine negative Membranexpression auf. Für die assoziierten Endometrioseherde ergaben sich ebenfalls sechs β -Catenin-Zellmembran positive Fälle und eine negative Färbung.

Endometrioide Endometriumkarzinome, bei denen eine Endometrioseassoziation gegeben war:

Tabelle 35: Fallübersicht Immunhistochemie endometrioide Endometriumkarzinome, blau: wahrscheinliche Mutation

Fälle	ARID1A	p53	p16	p21	β -Catenin-M
Fall-Nr. 1	+	-	-	-	+
Fall-Nr. 2	-	++	+	-	+
Fall-Nr. 3	-	-	+	-	+
Fall-Nr. 4	-	-	-	-	-
Fall-Nr. 5	-	-	+	-	+
Fall-Nr. 6	-	-	-	-	+
Fall-Nr. 7	-	-	-	-	+

Endometriose (Adenomyosis uteri) im Befund der Endometriumkarzinome:

Tabelle 36: Fallübersicht Immunhistochemie Endometrioseherde der Endometriumkarzinome, blau: wahrscheinliche Mutation

Fälle	ARID1A	p53	p16	p21	β -Catenin-M
Fall-Nr. 1	+	-	+	-	+
Fall-Nr. 2	-	-	+	-	+
Fall-Nr. 3	+	+	+	-	-
Fall-Nr. 4	-	-	+	nicht auswertbar	+
Fall-Nr. 5	-	-	+	-	+
Fall-Nr. 6	+	-	-	-	+
Fall-Nr. 7	-	nicht auswertbar	+	-	+

5 Diskussion

Das Ovarialkarzinom ist ein maligner Tumor des Ovars und mit 7.400 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland der zweithäufigste gynäkologische bösartige Tumor der Frau (Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015). Das Endometriumkarzinom ist ein maligner Tumor der inneren Schleimhaut des Uterus und stellt mit 10.800 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland den häufigsten malignen Genitaltumor bei Frauen dar (Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015). Beide Karzinome leiten sich entwicklungsgeschichtlich vom Müllerschen Epithel (Zölomepithel) ab, aus dem auch Tumoren von Tube, Peritoneum und Zervix hervorgehen (Breckwoldt, 2011). Ovarial- und Endometriumkarzinome können grob in vier histologische Subtypen klassifiziert werden: seröse, muzinöse, endometrioid und klarzellige Tumoren. Die Tumoren beider Organe können pathogenetisch nochmals in zwei verschiedene Typen eingeteilt werden. Ovarialkarzinome werden nach molekularen und klinischen Parametern in low-grade seröse, muzinöse, seromuzinöse, maligne Brenner, endometrioid und klarzellige Karzinome (Typ I) und in high-grade seröse, undifferenzierte Karzinome und Karzinosarkome unterteilt (Typ II) (Koensgen-Mustea, 2015; Staebler & Diebold, 2007). Dagegen werden Endometriumkarzinome nach Bokhman in die hormonabhängigen Typ I Karzinome (endometrioid Adenokarzinome) und die hormonunabhängigen Typ II Karzinome (klarzellige und seröse Tumoren) eingestuft (Bokhman, 1983). Für diese Arbeit waren vor allem die endometrioiden und klarzelligen Subtypen der beiden Organe relevant, da diese in 40-70 % der Fälle mit einer Endometriose als Vorläuferläsion assoziiert sind (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Es wurde die Expression von fünf Tumorsuppressorgenen (ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin) untersucht, um herauszufinden welchen Einfluss diese auf den pathomorphologischen Befund und den klinischen Verlauf, insbesondere das Überleben, bei den genannten Karzinomen und der Endometriose haben. Außerdem war das Ziel herauszufinden, ob die genannten Tumorsuppressorgene, insbesondere ARID1A, eine Rolle bei der Entwicklung von malignen Tumoren aus einem Endometrioseherd spielen.

5.1 Mutationen der Tumorsuppressoren in klarzelligen und endometrioiden Karzinomen

Klarzellige Karzinome zählen bei den Endometriumkarzinomen zum hormonunabhängigen Typ II, der mit einer schlechten Prognose und frühen Metastasierung assoziiert ist (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Bei Ovarialkarzinomen zählt man sie dagegen zu den Typ I Tumoren. Auch beim Ovar zeigt der klarzellige Subtyp einen aggressiven Verlauf und eine schlechte Prognose (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Endometrioid Karzinome dagegen zählen zu den Subtypen mit einer guten Prognose. Beim Endometrium zählt man sie zum hormonabhängigen Typ I und beim Ovar zum gut differenzierten Typ I, die beide mit einer günstigeren Überlebensrate assoziiert sind (Koensgen-Mustea, 2015).

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 37 nochmals alle immunhistochemischen Ergebnisse aufgelistet.

Diskussion

Tabelle 37: Immunhistochemie für ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin – klarzellige und endometrioiden Subtypen

Tumorsuppressor	Fallzahl n = 97	klarzellige Karzinome n = 17	endometrioiden Karzinome n = 80
ARID1A +	27 (27,8%)	4 (23,5%)	23 (28,7%)
ARID1A -	70 (72,2%)	13 (76,5%)	57 (71,3%)
p53 +	61 (62,9%)	5 (29,4%)	56 (70%)
p53 -/+	36 (37,1%)	12 (70,6%)	24 (30%)
p16 +	49 (50,5%)	5 (29,4%)	44 (55%)
p16 +/-	48 (49,5%)	12 (70,6%)	36 (45%)
p21 +	3 (3,1%)	0 (0%)	3 (3,8%)
p21 -	94 (96,9%)	17 (100%)	77 (96,2%)
β -Catenin-Membran +	64 (66%)	7 (41,2%)	57 (71,3%)
β -Catenin-Membran -	28 (28,8%)	10 (58,8%)	18 (22,5%)
β -Catenin-Zellkern +	5 (5,2%)	0 (0%)	5 (6,2%)

In dieser Arbeit waren 76,5% der klarzelligen Karzinome (n = 17) negativ für den Tumorsuppressor ARID1A (siehe Tabelle 37). Auch 71,3% der endometrioiden Karzinome (n = 80) zeigten einen Verlust des ARID1A-Proteins in der immunhistochemischen Anfärbung. Damit liegen diese Ergebnisse am oberen Ende der Skala, die in Studien anderer Wissenschaftler etabliert wurde und die ARID1A-Mutationen in 26-73% der klarzelligen und in 29-67% der endometrioiden Ovarial- und Endometriumkarzinome nachweisen konnten (Guan, Mao, et al., 2011; S. Jones, et al., 2010; Wiegand, et al., 2011; Wiegand, et al., 2010). Mutationen von ARID1A sind typischerweise Frameshift- oder Nonsense-Mutationen und führen zu einem Verlust der Proteinexpression (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Sie treten nicht nur in Ovarial- und Endometriumkarzinomen auf, sondern können viele verschiedene Tumorarten betreffen. Eine Studie von Wang et al (2004) an 241 Karzinomen zeigte, dass bei etwa 6% aller Krebsarten die ARID1A-Transkriptionsraten reduziert sind. Besonders betroffen waren 30% der Nieren- und 10% der Brusttumore. Aber auch in Karzinomen des Pankreas (8-45%), Magens (8-29%) und der Leber (10-17%) konnten ARID1A-Mutationen in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Birnbauer, et al., 2011; Guichard, et al., 2012; S. Jones, et al., 2012; Mamo, et al., 2012; Shain & Pollack, 2013; K. Wang, et al., 2011). Wiegand et al. (2011) zeigten in einer Untersuchung, dass ARID1A-Mutationen bevorzugt in endometrioiden und klarzelligen Karzinomen vorzukommen scheinen. Sie vermuten, dass solche Gendefekte, die den Zugang der Transkriptionsfaktoren zum Chromatin einschränken - zusammen mit zusätzlich auftretenden Mutationen des Wnt- und PIK3A-Signalwegs - helfen können diese Subtypen besser zu definieren.

Die Mutation von p53 ist die häufigste genetische Veränderung, die in der Entwicklung von Karzinomen vorkommt. Auch bei klarzelligen und endometrioiden Subtypen ist sie häufig. In dieser Arbeit wiesen 70,6% der klarzelligen Karzinome (n = 17) und 30% der endometrioiden Karzinome (n = 80) eine aberrante p53-Expression auf, d.h. entweder einen kompletten Verlust oder eine Überexpression (siehe Tabelle 37). Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Resultaten anderer Studien, die zwischen 12-40% p53-Mutationen bei klarzelligen und 11-60% p53-Mutationen bei endometrioiden Tumoren von Ovar und Endometrium feststellen konnten (Kobel, et al., 2013). Eine Untersuchung von Lax et al. (1998) kam zu Schluss, dass eine p53-Überexpression in klarzelligen Karzinomen häufiger vorzukommen scheint als in endometrioiden Subtypen, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Nach einer Mutation von p53 ist die genetische Veränderung von p16 das zweihäufigste Ereignis in der menschlichen Krebsentstehung (Liggett & Sidransky, 1998). In dieser Arbeit stellte sich in 70,6% der klarzelligen Karzinome (n = 17) eine aberrante p16-Expression (entweder Überexpression oder kompletter Verlust des p16-Proteins) dar (siehe Tabelle 37). Die Mehrzahl (55%) der endometrioiden Karzinome (n = 80) zeigte dagegen eine normale Wildtyp p16-Expression. Auch andere Studien fanden

Diskussion

heraus, dass klarzellige Subtypen von Ovarial- und Endometriumkarzinomen eher eine p16-Mutation aufweisen, während endometrioiden Subtypen in der Mehrheit eine normal-positive p16 Expression zeigen (McCluggage & Jenkins, 2003; Phillips, et al., 2009; Reid-Nicholson, et al., 2006). McCluggage et al. (2003) fanden heraus, dass die p16 Mutation bei klarzelligen Endometriumkarzinomen in bis zu 33% der Fälle durch eine p16-Überexpression und in 65% der Fälle durch einen Verlust der p16 Expression zustande kommt.

Alle klarzelligen Karzinome (n = 17) zeigten in dieser Untersuchung eine negative p21-Expression (siehe Tabelle 37). Auch 96,2% der endometrioiden Karzinome (n = 80) waren von dem p21-Expressionsverlust betroffen. Dies entspricht weit mehr als in die in der Studie von Skirnisdottir et al. (2013) angegebenen 30-60% für klarzellige und endometrioiden Karzinome. In der Literatur sind Untersuchungen der p21 Expression für klarzellige und endometrioiden Ovarial- und Endometriumkarzinome jedoch selten, sodass man keine generellen Angaben zur regulären Expression machen kann. Zudem ist die Rolle von p21 als Tumorsuppressor nicht ganz klar, da einige Studien eine zytoplasmatische Expression von p21 mit einer verstärkten Tumorprogression in Verbindung bringen (Komiya, et al., 1997; X. Lu, et al., 1998; Roh, et al., 2004; I. Skirnisdottir & Seidal, 2013; Zirbes, et al., 2000). Es konnte jedoch herausgefunden werden, dass ein p21-Expressionsverlust vor allem in jenen Zellen auftritt, die auch für den Tumorsuppressor p53 Mutationen zeigen (Elbendary, et al., 1996). Dies scheint in dieser Arbeit jedoch nur bei einigen Karzinomen der Fall zu sein, da die p53-Mutationsraten deutlich geringer sind (70,6% für klarzellige und 30% für endometrioiden Karzinome).

β -Catenin ist ein wichtiges Tumorsuppressorprotein im Wnt-Signalweg, der Proliferations- und Apoptosevorgänge kontrollieren kann. Bei einem deregulierten Wnt-Signalweg sammelt sich das Protein im Zellkern an; ist der Signalweg intakt, findet es sich an der Zellmembran (M. Li & Zang, 2010; Moon, et al., 2004). Mehrere Untersuchungen fanden heraus, dass auch der Verlust von β -Catenin an der Zellmembran zur Kanzerogenese beitragen kann (Demunter, et al., 2002; Faleiro-Rodrigues, et al., 2004; Rosen, et al., 2010). Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine positive Expression von β -Catenin im Zellkern nur in endometrioiden Subtypen nachgewiesen werden (6,2%, siehe Tabelle 37). Klarzellige Karzinome sind dagegen gar nicht betroffen. Das ist konsistent mit den Ergebnissen anderer Studien (Barbolina, et al., 2011). 71,3% der endometrioiden Karzinome und 41,2% der klarzelligen Karzinome zeigten in dieser Arbeit eine positive Expression von β -Catenin an der Zellmembran. In den Studien von Scholten und Schlosshauer lag die Rate bei 53-84% (Schlosshauer, et al., 2002; Scholten, et al., 2003). Diese Arbeit konnte außerdem in 58,8% der klarzelligen Karzinome und in 22,5% der endometrioiden Karzinome einen Verlust von β -Catenin an der Zellmembran feststellen. Es existieren nur wenige Studien, die eine negative β -Catenin-Membranfärbung untersuchen. Demunter et al. (2002) stellten fest, dass der Verlust der membranösen β -Catenin-Färbung mit einer gesteigerten Tumorprogression in kutanen Melanomen einhergeht. Rosen et al. (2010) und Faleiro-Rodrigues et al. (2004) konnten zeigen, dass eine verringerte β -Catenin-Zellmembranfärbung mit einer ungünstigeren Prognose und schlechterem Überleben bei endometrioiden und serösen Ovarialkarzinomen assoziiert ist.

5.2 Mutationen der Tumorsuppressoren in Ovarial- und Endometriumkarzinomen

Im Ovar und Endometrium sind klarzellige und endometrioiden Subtypen von Karzinomen histomorphologisch gleich, jedoch ist ihre Verteilung unterschiedlich. Endometrioiden Tumore stellen mit etwa 80% den Hauptanteil der Endometriumkarzinome. Bei Ovarialkarzinomen kommen sie zu 20% vor und sind damit der zweithäufigste Subtyp nach den serösen Tumoren. Klarzellige Karzinome dagegen machen nur etwa 5% der Ovarialkarzinome und nur 2-6% der Endometriumkarzinome aus und sind damit deutlich seltener anzutreffen (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014).

Vergleicht man die Expression der in dieser Arbeit untersuchten Tumorsuppressorgene in denselben Subtypen zwischen Ovarial- und Endometriumkarzinomen, fällt auf, dass bei den klarzelligen Karzinomen sowohl im Ovar (63,6%) als auch im Endometrium (100%) meist ein ARID1A-Expressionsverlust auftritt. Zur besseren Übersicht sind die Fälle nochmals in Tabelle 38 dargestellt.

Diskussion

Tabelle 38: Immunhistochemie für ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin – Ovarial- und Endometriumkarzinome

Tumor-suppressor	Fallzahl n = 97	klarzellige Ovarialkarzinome n = 11	klarzellige Endometriumkarzinome n = 6	endometrioid e Ovarialkarzinome n = 21	endometrioid e Endometriumkarzinome n = 59
ARID1A +	27 (27,8%)	4 (36,4%)	0 (0%)	17 (81%)	6 (22,2%)
ARID1A -	70 (72,2%)	7 (63,6%)	6 (100%)	4 (19%)	53 (75,7%)
p53 +	61 (62,9%)	2 (18,2%)	3 (50%)	15 (71,4%)	41 (69,5%)
p53 -/++	36 (37,1%)	9 (81,8%)	3 (50%)	6 (28,6%)	18 (30,5%)
p16 +	49 (50,5%)	5 (45,5%)	0 (0%)	10 (47,6%)	34 (57,6%)
p16 +/-	48 (49,5%)	6 (54,5%)	6 (100%)	11 (52,4%)	25 (42,4%)
p21 +	3 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,1%)
p21 -	94 (96,9%)	11 (100%)	6 (100%)	21 (100%)	56 (94,9%)
β -Catenin-M +	64 (66%)	6 (54,5%)	1 (16,7%)	15 (71,4%)	42 (71,2%)
β -Catenin-M -	28 (28,8%)	5 (45,5%)	5 (83,3%)	5 (23,8%)	13 (22%)
β -Catenin-Z +	5 (5,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,8%)	4 (6,8%)

Dagegen findet man bei endometrioiden Karzinomen im Ovar meist (81%) eine positive ARID1A-Expression, während im Endometrium die Subtypen in der Mehrzahl (75,7%) eine negative ARID1A-Expression aufweisen. Die ARID1A-Korrelation zum histologischen Subtyp zeigte sich in der statistischen Analyse als hochsignifikant ($p < 0,001$). Die Untersuchungen von Jones et al. (2010), Guan et al. (2011) und Wiegand et al. (2011; 2010) kamen zum Teil zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier waren 57% der klarzelligen Ovarialkarzinome und allerdings nur 26% der klarzelligen Endometriumkarzinome negativ für ARID1A. Endometrioid e Ovarialkarzinome zeigten entsprechend dieser Auswertung in 70% der Fälle eine ARID1A positive immunhistochemische Färbung, allerdings auch 61% der endometrioiden Endometriumkarzinome. Die unterschiedlichen Ergebnisse für klarzellige und endometrioid e Endometriumkarzinome können in der unterschiedlichen Fallzahl begründet liegen. Während in dieser Arbeit insgesamt 65 Karzinome des Endometriums zur Analyse zur Verfügung standen, untersuchten Wiegand et al. (2011; 2010) ein Kollektiv von 237 endometrioiden und klarzelligen Endometriumkarzinomen, was deutlich genauere Analysen zulässt. Auch aufgrund unterschiedlicher Färbeprotokolle, Cut-Off-Werte für die ARID1A-Expression und Charakteristika der Studienpopulation können diese Unterschiede zu erklären sein. Jones et al. (2010) beschrieben, dass Mutationen von Chromatin-Remodeling Genen charakteristisch für bestimmte Tumorarten sein können wie das JARID1C-Gen in Nierenkarzinomen, das SMARCA4/BRG1-Gen in Lungenkrebs und seit kurzem auch das ARID1A-Gen in Ovarial- und Endometriumkarzinomen. In vielen Tumoren sind die DNA-Methylierung und das Chromatin verändert, was sich auf epigenetische Veränderungen zurückführen lässt (P. A. Jones & Baylin, 2007). Der Grund dafür ist allerdings nicht bekannt. Deswegen kann die Entdeckung von Tumorsuppressorgen wie ARID1A, die in charakteristischen Tumorarten mutiert sind, helfen den Mechanismus zu verstehen wie genetische und epigenetische Veränderungen im Zusammenspiel die Tumorgenese beeinflussen können.

Für p53 zeigen sich in klarzelligen Karzinomen des Ovars überwiegend Mutationen (81,8%) und im Endometrium in der Hälfte der Fälle (siehe Tabelle 38). Bei endometrioiden Subtypen dagegen weisen die meisten Ovarialkarzinome (71,4%) eine normale p53 Wildtyp-Expression auf, während die Mehrheit (57,6%) im Endometrium mutiert ist. Die p53-Korrelation zum histologischen Subtyp zeigte sich in dieser Arbeit signifikant ($p = 0,008$). Dies steht im Einklang mit einigen anderen Studien, die zeigen, dass viele klarzellige Ovarialkarzinome p53-Mutationen aufweisen, während endometrioid e Ovarialkarzinome typischerweise eine normale p53 Expression zeigen (Köbel et al., 2008; Lai et al., 2013; Rechsteiner et al., 2013). Für klarzellige Endometriumkarzinome schwanken die Angaben zur p53-Mutation in der Literatur zwischen 27%-76,9% (Alkushi, Kobel, Kalloger, & Gilks, 2010; Arai et al., 2006; Lax, et al., 1998; Vang, Barner, Wheeler, & Strauss, 2004). Grundsätzlich werden klarzellige Endometriumkarzinome wie die serösen Subtypen histopathologisch dem Typ II nach Bokhman

Diskussion

zugeordnet, für die p53-Mutationen charakteristisch sind (Bokhman, 1983). Bei Ovarialkarzinomen sind p53-Mutationen dagegen eher für den Typ I charakteristisch, zu dem vor allem die serösen Typen gezählt werden (Hohl, 2011). Klarzellige Karzinome sind grundsätzlich nicht leicht von serösen Subtypen zu unterscheiden, wodurch die Möglichkeit besteht, dass einige Fälle dieser Arbeit falsch klassifiziert wurden. Allerdings wurden alle Proben von gut ausgebildeten Pathologen nach strengen Kriterien beurteilt. Es erscheint deswegen wahrscheinlicher, dass eine Großzahl der klarzelligen Karzinome tatsächlich p53-mutiert ist und dieses Ergebnis vor allem bedingt durch die geringe Fallzahl von elf Zuständen kommt. Auch andere Studien wie die von Fadare et al. (2013) kommen auf ein ähnlich hohes Ergebnis von p53-mutierten klarzelligen Ovarialkarzinomen.

Für p16 und p21 konnten diese Arbeit Folgendes feststellen: Die meisten klarzelligen Karzinome waren sowohl im Ovar als auch im Endometrium p16-mutiert (54,5% und 100%) und p21-mutiert (jeweils 100%) (siehe Tabelle 38). Bei endometrioiden Karzinomen zeigten etwas mehr als die Hälfte (52,4%) der Karzinome im Ovar eine aberrante p16-Expression sowie alle (100%) eine aberrante p21-Expression und 57,6% der Subtypen im Endometrium wiesen die normale p16 Wildtyp-Expression sowie 94,9% p21 negative Expression auf. Für p16 war die Korrelation zum histologischen Subtyp im Gegensatz zu p21 signifikant ($p = 0,049$). Studien zeigen, dass eine p16-Mutation vor allem in serösen Ovarialkarzinomen vorkommt im Vergleich zu anderen Subtypen (Phillips, et al., 2009). Im Kontrast zu unseren Analysen konnten Ichikawa et al. (1996) nur in 25% der klarzelligen Karzinome eine p16-Mutation nachweisen. Allerdings war ihre Fallzahl mit vier Fällen sehr gering. Reid-Nicholson et al. (2006) stellten fest, dass bis zu 33% der klarzelligen Endometriumkarzinome p16-überexprimiert sind und 65% einen Expressionsverlust zeigen. Für endometrioides Endometriumkarzinome wird das p16-Expressionsschema typischerweise als schwach positiv beschrieben und die meisten Fälle (66%) zeigen analog zu unseren Ergebnissen keine Mutation (Ichikawa, et al., 1996; McCluggage & Jenkins, 2003). Studien zur p21-Expression in klarzelligen Karzinomen des Ovars und Endometrium gibt es kaum. Skirnisdottir et al. (2013) gaben in ihrer Studie eine Prävalenz von 31,2% für den Verlust der p21-Expression an. Die p21-Expression in Endometriumkarzinomen wird in bis zu 54% der Fälle als negativ angegeben, wobei das Risiko nachweislich mit steigendem Alter und Tabakkonsum ansteigt (Felix et al., 2015). Für endometrioides Karzinome fanden Skirnisdottir et al. (2013) einen p21-Expressionsverlust in 59,5% der Ovarialkarzinome. Die Unterschiede der Prävalenzen für die Expression von p16 und p21 zwischen den verschiedenen Studien können zum einen durch die sehr unterschiedlichen Fallzahlen begründet sein. Zum anderen ist das Expressionsmuster der klarzelligen und endometrioiden Karzinome bisher nur selten untersucht und es existieren keine validen Angaben in der Literatur zu Vorkommen und Häufigkeit.

Bei dem Tumorsuppressor β -Catenin konnten wir in dieser Arbeit zeigen, dass Mutationen, die zu einer Ansammlung des Proteins im Zellkern führen, nur in endometrioiden Karzinomen vorkommen. In 4,8% der Fälle ($n = 1$) war dabei das Ovar betroffen und in 6,8% der Fälle ($n = 4$) das Endometrium. Die β -Catenin Korrelation zum histologischen Subtyp zeigte in unserer Analyse einen statistischen Trend ($p = 0,07$). Die Angaben für eine nukleäre β -Catenin Expression in der Literatur schwanken stark zwischen 16-54% (Bell, 2005). Die Expression von β -Catenin im Zellkern wird hauptsächlich in endometrioiden Karzinomen beobachtet, wobei man annimmt, dass die Deregulierung des Wnt-Signalwegs zu einer Tumorprogression in diesen Subtypen führt (Gamallo et al., 1999). Auffällig war bei dieser Arbeit, dass die Mehrzahl der klarzelligen Endometriumkarzinome (83,3%), aber auch die anderen Karzinomarten, einen Verlust von β -Catenin an der Zellmembran zeigten. Dieser Effekt ist bisher nur spärlich untersucht, dennoch gibt es Hinweise darauf, dass eine sehr geringe bis keine β -Catenin-Zellmembran Färbung mit einer gesteigerten Tumorprogression und schlechteren Prognose einhergeht (Demunter, et al., 2002; Faleiro-Rodrigues, et al., 2004; Rosen, et al., 2010). Gamallo et al. (1999) fanden im Rahmen ihrer Studie in 78% der Karzinome des Ovars eine reduzierte β -Catenin-Membran Expression. β -Catenin spielt nicht nur für den Wnt-Signalweg eine wichtige Rolle, sondern ist auch über den Cadherin/Catenin-Komplex an der Zell-Zell-Adhäsion beteiligt. Ilyas et al. (1997) vermuten, dass die veränderte Membranexpression von β -Catenin zu einem Verlust der Haftfähigkeit der Zellen führt und darüber die Invasivität und Metastasierung von Tumoren fördert. Es wurde beobachtet, dass eine reduzierte β -Catenin-Membranexpression bzw. ihr Verlust auch in 88% der Kopf-Hals-Tumore, 70%

Diskussion

der Ösophaguskarzinome, 50% der Magenkarzinome und 30% der duktaalen Mamma-Karzinome vorkommt (Gamallo, et al., 1999).

5.3 Korrelation der Mutationen zu klinischen Befunden

Für ARID1A konnten wir in dieser Arbeit eine hochsignifikante Korrelation zum histologischen Subtyp ($p < 0,001$) sowie zum FIGO-Stadium ($p > 0,001$) nachweisen. Der Verlust von ARID1A korreliert mit höheren FIGO-Stadien (siehe Abbildung 22). Während im FIGO-Stadium I die Mehrzahl der Fälle noch ARID1A positiv waren (58,3% ($n = 14$)), zeigen sich ab dem FIGO-Stadium II ansteigende Raten von ARID1A negativen Fällen (FIGO II: 65% ($n = 13$), FIGO III: 80,3% ($n = 20$) und FIGO IV: 93,1% ($n = 72$)). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch die Studien von Fadare et al. (2012) und Mao et al. (2013). So zeigten bei Fadare et al. (2012) 83% der Proben mit einem fortgeschrittenerem FIGO-Stadium III bis IV einen Verlust von ARID1A, während in den Stadien I und II alle Fälle ARID1A-positiv waren. Mao et al. (2013) demonstrierten, dass der Prozentsatz des ARID1A-Verlustes von 25% im FIGO-Stadium I bis II zu 44% im FIGO-Stadium III anstieg. ARID1A ist ein wichtiges Tumorsuppressorprotein und sein Verlust führt zu einer verstärkten zellulären Proliferation (Guan, Wang, et al., 2011). Man glaubt, dass die negative ARID1A-Immunhistochemie aufgrund einer inaktivierenden Mutation entsteht und zunächst zu einzelnen ARID1A-negativen Zellklonen führt, die schließlich die umgebenden ARID1A-positiven Zellen durch ihr verstärktes Wachstum überwiegen (Mao, et al., 2013). ARID1A scheint also nicht nur in der Tumorentstehung, sondern auch in der Tumorprogression eine wichtige Rolle zu spielen.

Es gibt einige Studien zur Korrelation von ARID1A mit anderen Tumorsuppressorgenen von gynäkologischen Tumoren. In klarzelligen Ovarialkarzinomen konnte man zeigen, dass der Verlust von ARID1A häufig mit der Mutation von PIK3CA assoziiert ist und in einem frühen Stadium der Tumorentstehung auftritt (Yamamoto, Tsuda, Takano, Tamai, & Matsubara, 2012a, 2012b). Auch konnte man nachweisen, dass ARID1A-Mutationen bevorzugt in p53 positiven Wildtyp Tumoren in endometrioiden Endometriumkarzinomen und klarzelligen Ovarialkarzinomen auftreten (Guan, Wang, et al., 2011; Mao, et al., 2013). ARID1A scheint normalerweise mit p53 einen Komplex zu bilden, der wichtig für die Aktivierung von p53-abhängigen Genen ist, die tumorsuppressive Aufgaben haben. Außerdem treten ARID1A-Mutationen häufig zusammen mit Mutationen des Tumorsuppressors β -Catenin im Wnt/ β -Catenin-Signalweg auf (Guichard, et al., 2012). Dies konnten auch in dieser Arbeit gezeigt werden. Es wurde eine signifikante, allerdings nur sehr schwache Korrelation von ARID1A mit β -Catenin und p16 festgestellt ($p = 0,045$). In der anschließenden Korrelation mit klinischen Parametern zeigte sich, dass der kombinierte ARID1A-/p16-Status keine signifikanten Beziehungen erbrachte, der ARID1A-/ β -Catenin Status aber einen signifikanten Einfluss auf den histologischen Subtyp ($p < 0,001$), sowie das Tumor-Grading ($p = 0,018$) und das FIGO-Stadium ($p = 0,014$) der Patienten hat. Alle Fälle, die wahrscheinlich mutiert sind (ARID1A - und β -Catenin-Zellkern +) und über die Hälfte der Fälle (52%), die ARID1A negativ waren und einen β -Catenin-Zellmembranverlust zeigten, waren endometrioide Endometriumkarzinome. Dagegen waren Fälle, die eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Mutation aufweisen (ARID1A + und β -Catenin-Zellmembran +), in der Mehrzahl der Fälle (64%) endometrioide Ovarialkarzinome. Die Gruppen mit wahrscheinlicher Mutation (ARID1A - und β -Catenin-Zellkern + bzw. β -Catenin-Zellmembran -) waren auch in der Mehrzahl der Fälle mit einem höheren Grading G3 (67,7% bzw. 64%) und einem fortgeschrittenerem FIGO-Stadium III und IV assoziiert (100% bzw. 68%). Die Gruppe mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für eine Mutation der Tumorsuppressoren (ARID1A + und β -Catenin-Zellmembran +) zeigte dagegen in 48% eine Assoziation zum Grading G1 und in 76% eine Assoziation zu den FIGO-Stadien I und II.

Die Mutation von ARID1A scheint eine Umverteilung des β -Catenins aus der Zellmembran in den Zellkern zu bewirken und darüber onkogenetische Signalwege zu aktivieren (Yan, et al., 2014). Dies könnte die verstärkte Tumorprogression mit schlechteren Gradings bzw. FIGO-Stadien erklären, wenn beide Tumorsuppressorgene mutiert sind. Bisher existieren keine Studien, die den kombinierten ARID1A-/ β -Catenin-Status in Ovarial- und Endometriumkarzinomen untersuchen. Doch es gibt einige Arbeiten, die eine Verbindung der beiden Tumorsuppressorgene in anderen Tumorarten nahelegen. Yan et al. (2014) stellten fest, dass in Magenkarzinomen der Verlust von ARID1A zu einer

Diskussion

Verminderung von β -Catenin an der Zellmembran und Ansammlung im Zellkern und Zellplasma führt, was mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Die Untersuchung von Vasileiou et al. (2015) fand heraus, dass der Chromatin-Remodeling Faktor ARID1B, welcher den BAF-Komplex zusammen mit ARID1A bildet, den β -Catenin-Wnt-Signalweg unterdrückt und über eine onkogenetische Aktivierung zur Tumorenstehung beitragen könnte. Sie vermuten außerdem, dass ARID1A in ähnlicher Weise wie ARID1B den Wnt-Signalweg unterdrücken könnte. Bei der in dieser Arbeit durchgeführten multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass der kombinierte Status aus ARID1A Expressionsverlust und β -Catenin-Zellmembranverlust bzw. β -Catenin-Zellkern positiver Färbung ein 2,209-fach erhöhtes Risiko für einen tumorabhängigen Tod bedeutet. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Signalwege von ARID1A und β -Catenin auf bisher noch nicht verstandene Weise zusammenhängen und bei gleichzeitiger Deregulierung durch Mutation zur Tumorprogression, besonders in endometrioiden Endometriumkarzinomen, beitragen. Studien belegen bereits, dass der Verlust von ARID1A und eine Deregulierung des Wnt-Signalwegs über β -Catenin Mutationen - jeweils für sich betrachtet - eine wichtige Rolle in dem Verlauf der Kanzerogenese spielen (Mao, et al., 2013; Voeller, Truica, & Gelmann, 1998; Yokoyama et al., 2011). Es sind aber dringend zusätzliche Studien notwendig, um die Assoziation von β -Catenin mit dem Chromatin Remodeling Gen ARID1A und ihre Rolle in der Tumorprogression weiter zu untersuchen und vor allem um herauszufinden, ob hier ein wirklicher Zusammenhang bestehen könnte.

Für p53 konnten wir in dieser Arbeit eine statistisch signifikante Korrelation zum histologischen Subtyp nachweisen ($p = 0,008$). Die meisten Mutationen, die in einem kompletten Verlust der p53-Expression bzw. einer Überexpression resultieren, traten bei klarzelligen Ovarialkarzinomen auf und die meisten Wildtyp-Expressionen bei endometrioiden Endometriumkarzinomen. Hochsignifikant war außerdem die Korrelation zwischen p53 und dem Tumor-Grading ($p = 0,001$). Hier zeigt sich, dass die meisten der p53 aberranten Fälle (75%, $n = 75$) mit dem höheren Grading G3 assoziiert sind, wobei dies sowohl klarzellige auch endometrioide Karzinome betrifft. Die meisten der p53 normal positiven Wildtyp- Fälle (77%, $n = 47$) sind dagegen dem Grading G1-2 zuzuordnen, wobei dies ausschließlich endometrioide Karzinome betrifft. Bei den Endometriumkarzinomen vom Typ I (endometrioide Adenokarzinome) tauchen p53-Mutationen in etwa 5 % der Fälle im späten Verlauf auf, beim Typ II (klarzellige Karzinome) sind sie deutlich häufiger und eher im frühen Stadium anzutreffen (Lax, et al., 2000; Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015). Bei den Ovarialkarzinomen lassen sich vor allem bei serösen high-grade Tumoren in 95% der Fälle p53-Mutationen nachweisen (Hohl, 2011). Mutationen in klarzelligen und endometrioiden Karzinomen des Ovars kommen vor, wenn auch sehr viel seltener (Shih Ie & Kurman, 2004). Die Studie von Alvarez et al. (2012) fand entsprechend der Ergebnisse dieser Untersuchung eine Assoziation der p53-Mutation zum Tumor-Grading in endometrioiden Endometriumkarzinomen: während niedriggradige Tumoren kaum Mutationen von p53 zeigten, waren bei höhergradigen Tumoren häufig p53-Überexpressionen anzutreffen.

Der Tumorsuppressor p16 zeigte in dieser Arbeit eine signifikante Korrelation ($p = 0,049$) zum histologischen Subtyp. Außerdem konnten eine signifikante ($p = 0,045$), allerdings sehr schwache Korrelation zum Tumorsuppressor ARID1A festgestellt werden, die sich jedoch in der nachfolgenden Betrachtung des gemeinsamen ARID1A-/ β -Catenin Status nicht mehr als statistisch signifikant bestätigte. Für β -Catenin ergab sich in der Korrelation zum histologischen Subtyp ein statistischer Trend ($p = 0,07$). Statistisch signifikant war dagegen die Korrelation zum Tumor-Grading ($p = 0,046$). Es zeigte sich, dass β -Catenin Membran positive Tumoren in etwa zu gleichen Teilen auf alle drei Gradings verteilt sind. β -Catenin Membran negative und Zellkern positive Tumoren sind dagegen überwiegend (85,7%, $n = 24$ bzw. 80%, $n = 4$) mit dem Grading G2-G3 assoziiert. Eine Studie von Gamallo et al. (1999) untersuchte die β -Catenin Expression in Abhängigkeit vom Grading in verschiedenen ovariellen Subtypen. Sie fanden heraus, dass 6 von 11 Tumoren (54,5%) mit β -Catenin Zellkern-Färbung dem Grading G2-3 zugeordnet waren. Tumoren mit β -Catenin-Zellmembran positiver Färbung ($n = 58$) waren zu 37,9% mit dem Grading G1, zu 39,7% mit dem Grading G2 und zu 22,4% mit dem Grading G3 assoziiert, was in etwa den Ergebnissen dieser Arbeit entspricht. Es gibt aber auch Studien, die eine β -Catenin positive Zellkernfärbung vor allen in Tumoren mit einem niedrigen G1 Grading nachwiesen (Geyer et al., 2009). β -Catenin korrelierte außerdem signifikant mit dem Tumorsuppressor ARID1A (p

Diskussion

= 0,045) und zeigte in der nachfolgenden Analyse des gemeinsamen ARID1A-/ β -Catenin-Status einen signifikanten Einfluss auf den histologischen Subtyp ($p < 0,001$) sowie das Tumor-Grading ($p = 0,018$) und das FIGO-Stadium ($p = 0,014$).

In dieser Arbeit konnten wir drei prognostisch relevante Marker für das Überleben der Patientinnen identifizieren. Zum einen zeigte sich der Verlust des Tumorsuppressorproteins ARID1A als signifikanter ($p = 0,014$) prognostischer Faktor für ein schlechteres Überleben der Patientinnen. So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei ARID1A negativen Tumorpatienten 60,2% verglichen mit 84,9% bei ARID1A positiven Tumorpatienten. Diese Beobachtung gilt auch für die einzelnen Subtypen und Karzinome des Ovars und Endometriums, war jedoch nur für die Betrachtung von endometrioiden Subtypen ($p = 0,039$) und Ovarialkarzinomen ($p = 0,008$) signifikant. Außerdem konnten wir diese Beobachtung auch für alle Gradings und FIGO-Stadien zeigen, hier jedoch war sie nur für das Grading G3 ($p = 0,028$) signifikant und zeigte für das FIGO-Stadium III und IV einen statistischen Trend ($p = 0,077$). Die Patientinnen, die tumorabhängig an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom verstorben sind ($n = 35$) waren zu 88,6% ($n = 31$) ARID1A negativ und zu 11,4% ($n = 4$) positiv (siehe Abbildung 12). In der anschließenden Cox-Regression zeigte sich ARID1A als unabhängiger prognostischer Marker mit einem Hazard Ratio von $HR = 3,359$. Patientinnen mit ARID1A negativen Tumoren haben ein 3,359-fach höheres Risiko tumorabhängig zu versterben als Patientinnen mit ARID1A positiven Tumoren.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit zahlreichen anderen Studien, die den Verlust von ARID1A in Ovarial- und Endometriumkarzinomen als Prognostikator für ein schlechteres Überleben belegen (Fadare, et al., 2012; Itamochi et al., 2015; Katagiri et al., 2012; Yokoyama, Matsushita, Shigeto, Futagami, & Mizunuma, 2014). Eine negative ARID1A-Expression zeigte sich auch in Karzinomen des Magens, der Haut (Melanomen), der Niere und der Zervix als relevanter Marker für ein schlechtere Überlebensprognose (Cho et al., 2013; Lichner et al., 2013; Lin, Wong, Martinka, & Li, 2009; D. D. Wang et al., 2012). Katagiri et al. (2012) fanden heraus, dass der Verlust von ARID1A signifikant mit einer Chemoresistenz und einem kürzeren Überleben von Patienten mit einer Platin-basierten Chemotherapie von Ovarialkarzinomen assoziiert ist. Diese Beobachtungen eröffnen die Möglichkeit, dass Patienten zukünftig besser anhand prognostischer Marker selektiert werden können, um sie unkonventioneller oder einer stärker aggressiveren Therapie zuführen zu können. Zusätzlich könnte die Reversibilität der epigenetischen Stilllegung von SWI/SNF-assoziierten Gene in einigen Tumoren einen Ansatz darstellen, um effiziente und zielgerichtete molekulare Therapien in bestimmten Patientensubgruppen zu ermöglichen.

Ein weiterer prognostischer Marker für das Überleben der Patientinnen war p53. So konnten gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer aberranten p53-Expression (p53 Expressionsverlust oder p53 Überexpression) ein signifikant ($p = 0,003$) schlechteres Überleben zeigten als Patientinnen mit normaler Wildtyp p53-Expression. Das 5-Jahres-Überleben betrug bei p53 aberranten Tumorpatienten 51,5% verglichen mit 76,5% bei p53 Wildtyp Tumorpatienten. Diese Beobachtung gilt auch für die einzelnen Subtypen und Karzinome des Ovars und Endometriums, war jedoch nur für die Betrachtung von klarzelligen Subtypen ($p = 0,020$) und Endometriumkarzinomen ($p = 0,012$) signifikant. Für Ovarialkarzinome zeigte sich ein statistischer Trend ($p = 0,075$). Außerdem konnten wir diese Beobachtung auch für alle Gradings und FIGO-Stadien zeigen, hier jedoch war sie nur für das Grading G1 und G2 ($p = 0,012$) und das FIGO-Stadium 0-II ($p = 0,012$) signifikant. Für das Grading G3 ($p = 0,075$) und das FIGO-Stadium III-IV ($p = 0,071$) zeigte sich ein statistischer Trend. Die Patientinnen, die tumorabhängig an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom verstorben sind ($n = 35$), waren zu 57,1% ($n = 20$) p53 negativ oder stark positiv und zu 42,9% ($n = 15$) p53 Wildtyp positiv (siehe Abbildung 14). In der anschließenden Cox-Regression zeigte sich p53 als unabhängiger prognostischer Marker mit einem Hazard Ratio von $HR = 3,408$. Patientinnen mit p53 aberranten Tumoren haben ein 3,408-fach höheres Risiko tumorabhängig zu versterben als Patientinnen mit p53 positiven Wildtyp Tumoren.

Es gibt einige Studien, die p53 als negativen prognostischen Überlebensmarker bestätigen (Geisler et al., 1999; Lee et al., 2011; I. Skirnisdottir & Seidal, 2013), andere jedoch erkennen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (I. A. Skirnisdottir, Sorbe, Lindborg, & Seidal, 2011; Yokoyama, et al., 2011). Auch in anderen Tumorarten wie Karzinomen der Mamma, der Blase oder der Niere steht eine

Diskussion

aberrante p53-Expression für eine schlechtere Überlebensprognose (Gonzalez-Angulo et al., 2004; Malats et al., 2005; Zigeuner, Ratschek, Rehak, Schips, & Langner, 2004).

Auch β -Catenin stellte sich in dieser Arbeit als wichtiger signifikanter ($p = 0,028$) prognostischer Marker dar. Das 5-Jahres-Überleben betrug bei β -Catenin Zellkern positiven Tumorpatienten 40,0% verglichen mit 44,4% bei β -Catenin Membran negativen Patienten und 78,5% bei β -Catenin Membran positiven Patienten. Diese Beobachtung gilt auch für die einzelnen Subtypen und Karzinome des Ovars und Endometriums, war jedoch nur für Endometriumkarzinome signifikant ($p = 0,030$). Für endometrioiden Subtypen zeigte sich ein statistischer Trend ($p = 0,070$). Außerdem konnte diese Beobachtung auch für alle Gradings und FIGO-Stadien gezeigt werden, jedoch war sie dort nicht signifikant. Für das Grading G 1 und G2 ($p = 0,062$) und das FIGO-Stadium III-IV ($p = 0,053$) zeigte sich ein statistischer Trend. Die Patientinnen, die tumorabhängig an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom verstorben sind ($n = 35$), hatten in 40% ($n = 14$) eine negative β -Catenin Zellmembranfärbung, in 51,4% ($n = 18$) eine positive β -Catenin Zellmembranfärbung und in 8,6% ($n = 3$) eine positive Zellkernfärbung (siehe Abbildung 20). In der anschließenden Cox-Regression zeigte sich β -Catenin als unabhängiger prognostischer Marker mit einem Hazard Ratio von $HR = 2,251$. Patientinnen mit β -Catenin Membran negativen oder Zellkern positiven Tumoren hatten ein 2,251-fach höheres Risiko tumorabhängig zu versterben als Patientinnen mit β -Catenin Membran positiven Tumoren.

Die nukleäre β -Catenin-Färbung ist in der Literatur in der Regel mit einer schlechteren Prognose in vielen Karzinomarten beschrieben (X. Q. Li et al., 2013; Nazemalhosseini Mojarad et al., 2015; Wong, Lo, Chan, Lee, & Hsiao, 2003; Zhang, Liu, Zhao, Hou, & Huang, 2014). Einige Studien zeigen analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit, dass auch eine reduzierte β -Catenin-Membranfärbung mit schlechterem Überleben einhergeht (Faleiro-Rodrigues, et al., 2004; Voutilainen et al., 2006). Es gibt jedoch zudem Untersuchungen, welche eine starke Zellmembranfärbung von β -Catenin mit einem kürzeren Überleben assoziieren (Bodnar et al., 2014; H. Wang et al., 2014). Zahlreiche Studien stellten bislang fest, dass die Deregulierung des β -Catenin/Wnt-Signalwegs mit einer Tumorprogression vergesellschaftet ist (MacDonald, et al., 2009; Moon, et al., 2004; Rasso, et al., 2012). Man vermutet, dass die Akkumulation des Tumorsuppressorproteins im Zellkern und dessen Bindung an Transkriptionsfaktoren zu einer verstärkten Zellproliferation und Tumorentstehung führt (van Noort & Clevers, 2002).

5.4 Mutationen der Tumorsuppressoren in Endometriose und assoziierten Karzinomen

Die Endometriose ist eine häufige Erkrankung der Frau und betrifft etwa 5-10% zwischen Menarche und Menopause (Weyerstahl & Stauber, 2013). Sie kann mit starken Schmerzen, Blutungsstörungen sowie Infertilität einhergehen und bedeutet für betroffene Frauen häufig eine starke Einschränkung der Lebensqualität (Brandes, 2011). Es existieren verschiedene Theorien zu ihrer Ätiologie wie die Implantationstheorie nach Sampson, die Metaplasie-Theorie nach Meyer oder das Tissue-Injury-and-Repair-Konzept von Leyendecker, doch der genaue Entstehungsmechanismus ist bis heute ungeklärt (Leyendecker, et al., 2009; Meyer, 1919; Sampson, 1927). Deswegen wird der genauen molekularen Untersuchung und histopathologischen Analyse ein hoher Stellenwert beigemessen. Zwar wird die Endometriose zu den benignen Erkrankungen gezählt, jedoch kann sie Vorläuferläsion von peritonealen und extragenitalen Neoplasien des Müllerschen Epithels sein, besonders von endometrioiden und klarzelligen Adenokarzinomen des Ovars und des Endometriums (Benoit, et al., 2006; Clement, 2007; Stern, et al., 2001). Bis zu 42% der endometrioiden Ovarialkarzinome und 50-70% der klarzelligen Ovarialkarzinome sind mit einer Endometriose des Ovars oder des Beckens assoziiert (DePriest, et al., 1992; Fukunaga, et al., 1997; Mostoufizadeh & Scully, 1980). 15-20% der endometrioiden Ovarialkarzinome treten gleichzeitig mit einem Endometriumkarzinom auf (Irving, et al., 2005; Kline, et al., 1990). Die häufige Assoziation der klarzelligen und endometrioiden Ovarialkarzinomen mit Befunden einer Endometriose bzw. Endometriumkarzinomen deutet daraufhin, dass diesen Formen ähnliche molekulare Auslöser bzw. Risikofaktoren für die Entstehung zugrunde liegen (Daly, 1992).

Diskussion

In dieser Arbeit wurden 15 Endometriosefälle des Ovars auf dieselben fünf Tumorsuppressorgene ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin untersucht wie zuvor klarzellige und endometrioiden Karzinome des Ovars und des Endometriums (siehe Tabelle 34). Dabei festgestellt werden, dass alle 15 Fälle positiv für ARID1A waren, also keinen Verlust des Tumorsuppressorproteins aufwiesen. In allen Fällen handelte es sich um nicht atypische Endometriosefälle ohne Assoziation zu Karzinomen, die auch in der Literatur mit einer positiven ARID1A-Immunreaktivität beschrieben sind (Xiao, et al., 2012; Yamamoto, et al., 2012a). Für p53 stellte sich in acht Fällen (53,3%) eine negative Immunfärbung dar, sechs Fälle (40%) zeigten eine normale p53 Wildtypexpression und ein Fall (6,7%) konnte nicht ausgewertet werden. Verschiedene Studien beschreiben, dass auch in nicht atypischer Endometriose Mutationen von p53 auftreten können. Sainz de la Cuesta et al. (2004) stellten in 11,8% (2 von 17) normaler Endometriosefälle ein mutiertes p53 fest. Gylfason et al. (2005) dagegen fanden p53-Mutationen in 80,9% (17 von 21) normaler Endometriosefälle in der amerikanischen Bevölkerung. Die Studie von Bayramöglü und Düzcan (2001) an zehn nicht atypischen Endometriosefällen stellte sogar in 100% einen p53-Expressionsverlust fest. Für p16 zeigte sich in dieser Arbeit in acht Fällen (53,3%) eine aberrante Expression (Überexpression oder Verlust des Proteins), sechs Fälle (40%) zeigten eine normale p16 Wildtypexpression und ein Fall (6,7%) war nicht auswertbar.

Endometrioseherde zeigen typischerweise p16 negative oder fokal positive Färbungen, wodurch sie sich von diffus positiven Adenokarzinomen unterscheiden lassen (O'Neill & McCluggage, 2006). Man findet in der Endometriose eine abnormale Proliferation von Bindegewebszellen, wobei sich die fibroblastenähnlichen Zellen zu invasivem metaplastischem Gewebe umwandeln. Dabei spielt das p16 Protein eine Rolle, da es normalerweise für die Differenzierung alternder Zellen verantwortlich ist. Seine Unterdrückung kann eine Hyperproliferation und Metaplasie des Gewebes auslösen (Huber, 2017). Für p21 haben wir in dieser Untersuchung in sechs (40%) Endometriosefällen eine negative Expression feststellen können, die restlichen neun (60%) Fälle waren dagegen normal positiv. Nur wenige Studien existieren, die den Einfluss des Tumorsuppressors p21 in Endometrioseläsionen untersuchen. Hsieh et al. (2001) und Ying et al. (2011) analysierten Polymorphismen des Codons 31 des p21-Gens in Patientinnen mit und ohne Endometriose. Dabei fanden sie keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dufournet et al. (2006) stellten in ihrer Untersuchung fest, dass 90% (18 von 20) der Endometrioseherde des Ovars eine p21 Wildtyp Expression zeigten. In peritonealen (73%, 8 von 11) und kolorektalen (70%, 14 von 20) Endometrioseläsionen war diese Zahl etwas geringer.

Für β -Catenin zeigten alle 15 untersuchten Fälle eine positive Membranfärbung. Verschiedene Studien legen nahe, dass eine aberrante Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs, über eine fokale starke Membranexpression von dephosphoryliertem β -Catenin, ein wichtiger Schritt in der Pathophysiologie der Endometriose zu sein scheint (Matsuzaki, et al., 2014; Matsuzaki & Darcha, 2013; Matsuzaki, et al., 2010). Matsuzaki et al. (2013) vermuten, dass ein aktivierter Wnt/ β -Catenin-Signalweg durch eine verstärkte Zellmigration, Fibrosebildung und Invasivität zur Entwicklung der Läsionen beiträgt. Endometrioseherde können aus Resten des embryonalgeschichtlich bedeutsamen Müller-Gangs hervorgehen. Durch hormonelle Stimulierung von ektopischem Endometrium nach Beginn der Pubertät könnte der Wnt/ β -Catenin Signalweg aktiviert werden. Allerdings schreiben Matsuzaki et al. (2013) auch, dass es unwahrscheinlich ist, dass alle Endometriosefälle aus Resten des Müller-Gangs entstehen, da die Verteilung der pelvinen Endometriose von der Verteilung von Überresten der embryologischen Gänge abweicht.

Insgesamt sieben Fälle der in dieser Arbeit untersuchten Endometriumkarzinome zeigten in der genaueren histologischen Analyse einen gleichzeitigen angrenzenden Endometrioseherd. Dies wurde zum Anlass genommen, die Endometrioseläsionen auf die fünf Tumorsuppressorgene ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin zu untersuchen und die immunhistochemischen Ergebnisse mit denen der assoziierten Karzinome zu vergleichen. Zur besseren Übersicht zeigt Tabelle 39 nochmals eine Zusammenfassung.

Diskussion

Tabelle 39: Fallübersicht Immunhistochemie endometrioider Endometriumkarzinome und assoziierte Endometriose

Art	Fallzahl (%), n = 7 Endometriumkarzinom	Fallzahl (%), n = 7 assoziierte Endometriose
ARID1A -	6 (85,7%)	4 (57,1%)
ARID1A +	1 (14,3%)	3 (42,9%)
p53 ++/-	7 (100%)	5* (83,3%)
p53 +	0 (0%)	1* (16,7%)
p16 ++/-	4 (57,1%)	1 (14,3%)
p16 +	3 (42,9%)	6 (85,7%)
p21 -	7 (100%)	6* (100%)
p21 +	0 (0%)	0* (0%)
β-Catenin-M -	1 (14,3%)	1 (14,3%)
β-Catenin-M +	6 (85,7%)	6 (85,7%)

* 1 Fall nicht auswertbar

In Bezug auf den Tumorsuppressor ARID1A zeigte sich, dass von den sechs Endometriumkarzinomen, die einen ARID1A-Verlust aufwiesen vier (66,7%) der angrenzenden Endometrioseherde ebenfalls eine negative ARID1A-Immunhistochemie aufwiesen. Zwei (33,3%) Endometriosefälle waren noch positiv für ARID1A. Das eine Endometriumkarzinom, welches keinen ARID1A-Verlust aufwies, zeigte ebenfalls im angrenzenden Endometrioseherd eine ARID1A positive Immunhistochemie. Dieses Ergebnis entspricht anderen Untersuchungen. Die Studie von Wiegand (2010) fand heraus, dass ARID1A-Mutationen und der Verlust der Proteinexpression in atypischen Endometrioseherden auftreten, die sich angrenzend an endometrioidem oder klarzelligem Ovarialkarzinomgewebe befinden, jedoch fanden sich die Mutationen nicht in distalen, nicht-atypischen Endometriosebefunden.

Zu demselben Ergebnis kommt auch eine Untersuchung von Yamamoto et al (2012a). Stamp et al. (2016) zeigten, dass in 60% (6 von 10) der atypischen Endometriosefälle, die gemeinsam mit Endometriose-assoziierten Karzinomen auftraten, ein ARID1A-Verlust auftrat, während dies in keinem der acht atypischen Endometriosefälle ohne Karzinomassoziation der Fall war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Verlust von ARID1A ein früher Vorgang bei der Entwicklung eines klarzelligen oder endometrioiden Ovarialkarzinoms aus einer Endometriose sein könnte (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Noch nicht geklärt ist jedoch, in welcher Phase der Transition zu neoplastischem Gewebe die ARID1A Mutationen in Endometrioseherden auftreten und ob sie auf atypische Endometriosebefunde beschränkt sind oder ob sie auch bei nicht atypischen Endometrioseherden auftreten können (Samartzis, et al., 2013). In dieser Arbeit traten ARID1A-Mutationen nur in Endometrioseherden mit Assoziation zu einem Endometriumkarzinom auf und nicht in atypischen Endometrioseläsionen ohne angrenzenden Tumor.

Für p53 zeigten alle sieben Endometriumkarzinome eine aberrante Expression. Fünf der assoziierten Endometrioseherde (83,3%) zeigten diese ebenfalls und nur einer (16,7%) der Fälle zeigte die normale p53-Wildtyp Expression. Ein weiterer Endometriosefall war nicht auswertbar. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass atypische Endometrioseherde und Endometriosebefunde, die sich in der Nähe zu Ovarial- oder Endometriumkarzinomen befinden, häufig mit p53 Mutationen assoziiert sind (Bayramoglu & Duzcan, 2001; Nezhat et al., 2002; Sainz de la Cuesta, Izquierdo, Canamero, Granizo, & Manzarbeitia, 2004). Sainz de la Cuesta et al. (2004) fanden in bis zu 75% der Fälle einer atypischen Endometriose, die mit einem Tumor assoziiert ist, eine p53 Überexpression. Auch Bayramoglu und Duzcan (2001) fanden eine aberrante p53-Expression in atypischen an Tumore angrenzenden Endometrioseläsionen, genauso wie in den endometrioiden Karzinomen selbst. Die Studien lassen vermuten, dass Veränderungen der p53-Expression eine Rolle in der malignen Transformation der Endometriose spielen, was auch die Ergebnisse dieser Arbeit nahelegen. Vier der sieben (57,1%) untersuchten Endometriumkarzinome zeigten eine negative p16-Expression, doch nur einer der angrenzenden Endometrioseherde zeigte ebenfalls einen p16-Expressionsverlust. Die restlichen sechs

Diskussion

Endometriosefälle waren alle p16 Wildtyp positiv, genauso wie drei der Endometriumkarzinome. p16 scheint keinen besonderen Einfluss auf die Transformation von Endometrioseherden zu Karzinomen zu haben. Auch in der Literatur gibt es dazu kaum Untersuchungen. Eine Studie konnte zeigen, dass vier von sechs (66,7%) Endometriosezysten eine normale p16 Wildtyp-Expression aufweisen, während Endometriose-assoziierte Karzinome in 65,6% (21 von 32) der Fälle eine aberrante p16 Expression zeigten (Yoon, Yoon, Park, & Kim, 2016). Für p21 waren in dieser Untersuchung alle sieben Endometriumkarzinome negativ und auch alle assoziierten Endometrioseherde zeigten eine negative p21 Immunhistochemie, wobei ein Fall nicht auswertbar war. In der Literatur existieren keine Studien, die den Einfluss von p21 in Bezug auf Endometriose-assoziierte Karzinome und angrenzende Endometriosefälle untersuchen. Diese Arbeit könnte jedoch ein Hinweis darauf sein, dass der Verlust der p21-Expression ein früher Prozessbestandteil in der malignen Umwandlung von Endometrioseläsionen sein könnte, da die meisten nicht atypischen Endometrioseherde ohne Karzinomassoziation eine positive p21 Immunhistochemie aufwiesen. Da allerdings nur eine geringe Fallzahl untersucht wurde, ist dies in folgenden Studien mit größerer Fallzahl weiter zu untersuchen.

Sechs der sieben Endometriumkarzinome wiesen in unserer Analyse außerdem eine positive β -Catenin-Zellmembranfärbung auf, nur einer der Fälle zeigte einen Verlust der Membranfärbung und bei keinem trat eine nukleäre β -Catenin-Expression auf, die auf eine Mutation des β -Catenin Gens hindeuten würde. Die jeweils assoziierten Endometrioseherde zeigen das gleiche Bild: sechs zeigen eine positive β -Catenin-Membranexpression und der eine Fall, der im Karzinom einen Membranverlust zeigte, wies diesen auch in der Endometriose auf. Es konnte keine Studie zur β -Catenin-Expression in endometrioiden Endometriumkarzinomen und ihren angrenzenden Endometrioseherden gefunden werden. Matsumoto et al. (2015) analysierten jedoch klarzellige und endometrioiden Karzinome des Ovars und ihre zugehörigen Endometriosezysten. Sie fanden heraus, dass 21 von 35 (60%) der endometrioiden Ovarialkarzinome eine β -Catenin-Mutation aufwiesen und neun der jeweils angrenzenden atypischen Endometrioseherde, was sich durch eine nukleäre β -Catenin-Expression in der Immunhistochemie zeigte. In der Mutationsanalyse stellte man fest, dass diese auf einzelnen Nukleotidsubstitutionen beruhten, die in Endometriose- und Karzinomfällen jeweils identisch waren. Die Forscher vermuten, dass die eisenhaltige Flüssigkeit in den Endometriosezysten des Ovars zu oxidativem Stress und DNA-Schädigungen führen kann, was Mutationen im β -Catenin-Gen begünstigt. Dies könnte einen potentiellen Weg in der malignen Transformation von Endometrioseläsionen zu Ovarialtumoren darstellen. In dieser Arbeit wurde jedoch keine nukleäre β -Catenin Expression in den Endometriumkarzinomen mit angrenzender Endometriose festgestellt.

5.5 Bedeutung von ARID1A in der Transformation von Endometrioseherden zu Karzinomen

Als Endometriose bezeichnet man das Vorhandensein von endometrialen Drüsen und Stroma außerhalb des Cavum uteri (Weyerstahl & Stauber, 2013). Während die exakte Ätiologie erst noch erforscht werden muss, ist es weithin akzeptiert, dass ihre Entstehung multifaktoriell beeinflusst wird unter anderem über genetische, hormonelle und immunologische Faktoren (Giudice & Kao, 2004). Endometriose betrifft häufig die Oberflächen des Ovars und pelvinen Peritoneums und kann zu pelviner Entzündung, Verwachsungen, chronischen Schmerzen und Infertilität führen (Sainz de la Cuesta et al., 1996). Während die Endometriose selbst als benigne Erkrankung angesehen wird, hat sie einige Gemeinsamkeiten zu invasiven Karzinomen. So kann sie ähnlich wie Tumore invasiv wachsen und sich stark (und auch weiter vom Ursprungsgewebe entfernt) ausbreiten. Außerdem kann sie sich an betroffene Gewebe anheften, einwachsen und sie dadurch beschädigen (Vlahos, et al., 2010). Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Frauen mit Endometriose unter einem höheren Risiko für Endometriose-assoziierte Tumore des Ovars und Endometriums leiden (Brinton, Gridley, Persson, Baron, & Bergqvist, 1997; Burghaus et al., 2015; Kumar et al., 2011; Melin, Sparen, Persson, & Bergqvist, 2006; Vercellini et al., 1993; Yu et al., 2015). Van Gorp et al. (2004) beziffern das Gesamtrisiko einer malignen Transformation der Endometriose im Ovar mit 2,5%, wobei dieser Wert noch unterschätzt sein kann. Nach einer Studie von Aris (2010) kann die Endometriose die Entstehung von Ovarialkarzinomen um 5 Jahre beschleunigen. Zu 80% handelt es sich bei aus Endometriose

Diskussion

hervorgegangenen Tumoren, um Ovarialkarzinome, wobei diese am häufigsten vom klarzelligen und am zweithäufigsten vom endometrioiden Subtyp sind (Pearce, et al., 2012; Van Gorp, et al., 2004). Karzinome des Endometriums werden in weniger als 1% der Endometriosefälle beobachtet, jedoch ist auch hier das Risiko um das 2,83-fache erhöht im Vergleich zu Patientinnen ohne Endometrioseläsionen (Yu, et al., 2015).

Obwohl es sehr viele epidemiologische Studien gibt, die eine Assoziation zwischen Endometriose und Endometriose-assoziierten Karzinomen des Ovars und Endometriums belegen, sind die zugrundeliegenden Mechanismen und Faktoren, die in der malignen Transformation der Endometriose eine Rolle spielen, noch nicht gut verstanden. Einige Studien vermuten, dass Mutationen des Tumorsuppressorgens PTEN und des Transkriptionsfaktors HNF-1 β sowie der Verlust des normalen Allels an einem heterozygoten Genlokus in TP53 und RASK daran beteiligt sein könnten (Kato, Sasou, & Motoyama, 2006; Sato et al., 2000). Kürzlich erst wurde auch die Rolle des Tumorsuppressors ARID1A genauer untersucht. Wiegand et al. (2010) fanden heraus, dass ARID1A-Mutationen gehäuft in endometrioiden und klarzelligen Ovarialkarzinomen auftreten. Zudem zeigten sie, dass angrenzende atypische Endometrioseherde ebenfalls einen ARID1A-Verlust aufweisen, während distale Endometrioseläsionen eine normale ARID1A Expression zeigen. Eine immunhistochemische Evaluation der ARID1A-Expression in 28 klarzelligen Endometriose-assoziierten Tumoren zeigte in einer Analyse von Yamamoto et al. (2012a) in 61% der untersuchten Proben (n = 17) einen ARID1A-Expressionsverlust. Alle assoziierten atypischen Endometrioseherde und 86% der nicht-atypischen angrenzenden Endometrioseläsionen zeigten ebenfalls eine negative ARID1A-Immunhistochemie. Dies legt den Schluss nahe, dass der Verlust von ARID1A ein frühes Ereignis in der Entstehung eines klarzelligen oder endometrioiden Ovarialkarzinoms aus einer Endometriose sein könnte. Auch die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstützen diese Theorie. Tabelle 40 zeigt nochmals eine Übersicht.

Tabelle 40: Fallübersicht ARID1A Immunhistochemie Endometriose, endometrioide Endometriumkarzinome und assoziierte Endometriose

Art	Fallzahl	ARID1A +	ARID1A -
Endometriose ohne Karzinomassoziation	15	15 (100%)	0 (0%)
Endometriose-assoziierte Karzinome mit ARID1A-Verlust	6	0 (0%)	6 (100%)
Endometriose	6	2 (33,3%)	4 (66,7%)
Endometriose-assoziierte Karzinome mit intaktem ARID1A	1	1 (100%)	0 (0%)
Endometriose	1	1 (100%)	0 (0%)

So waren alle untersuchten nicht-atypischen Endometrioseherde ohne Karzinomassoziation in der immunhistochemischen Anfärbung positiv für ARID1A. Von den Endometriumkarzinomen, die einen ARID1A-Verlust aufwiesen, wiesen ebenfalls 66,7% (n = 4) der Fälle der angrenzenden Endometrioseläsionen eine negative ARID1A-Immunhistochemie auf. Von den Endometriumkarzinomen ohne ARID1A-Verlust, waren dagegen auch die angrenzenden Endometrioseherde nicht von einem Verlust des Tumorsuppressors betroffen. ARID1A ist ein Tumorsuppressor und Teil des SWI/SNF Chromatin Remodeling Komplexes (Guan, Wang, et al., 2011). Dieser spielt eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Genexpression und ist an der Zellentwicklung und -differenzierung beteiligt (Ho & Crabtree, 2010). Er nutzt ATP, um Nukleosomen zu mobilisieren und darüber die Erreichbarkeit von Promotorstellen für Aktivatoren oder Repressoren zu steuern. Die Inaktivierung des SWI/SNF-Komplexes über ARID1A-Mutationen kann in verschiedenen Karzinomarten beobachtet werden. So sind Mutationen von ARID1A nicht nur in gynäkologischen Tumoren, sondern auch in 3,5% der malignen Tumoren der Brust, in 15% in

Diskussion

Karzinomen des Ösophagus, in 27% aller Magenkarzinome, in 8% der Pankreaskarzinome und in 13% der hepatozellulären Karzinome anzutreffen (Mao & Shih Ie, 2013).

Die Rolle von ARID1A als Tumorsuppressorgen wurde in Mäusen untersucht (Guan, Wang, et al., 2011). Man konnte zeigen, dass die Wiederherstellung der normalen Wildtyp-ARID1A-Expression in Ovarialtumorzellen, die ein deletiertes ARID1A-Gen aufwiesen, ausreicht, um erfolgreich die zelluläre Proliferation und Tumorprogression in den Mäusen zu stoppen. Entsprechend förderte die Stilllegung der ARID1A-Expression die Zellproliferation und Tumorentstehung in einem Maus-Tumor-Xenograft-Modell (Guan, Wang, et al., 2011). Auch für andere Tumorarten konnte man dies nachweisen (Streppel et al., 2014). Der Mechanismus, der dazu führt, dass ARID1A-Mutationen bei der Transformation von benignen Endometrioseherden zu Karzinomen eine Rolle spielen, ist bislang nicht geklärt. Daichi et al. (2013) vermuten, dass die Endometriosezysten reichlich Eisen-induzierte reaktive Sauerstoffspezies enthalten, denen man ein mutagenes Potential zuschreibt. Die chronische Exposition des zystischen Epithels gegenüber dieser Mikroumgebung könnte die Akkumulation von somatischen Mutationen, die zur Tumorentstehung führen, begünstigen. Die Entwicklung eines besseren Verständnisses der molekularen Veränderungen und der Pathogenese, die zur Ausbildung von Endometriose-assoziierten Karzinomen führt, wird als fundamental angesehen, um zukünftig neue diagnostische Tests zur Früherkennung und zielgerichtete Therapien entwickeln zu können (Daichi Maeda & le-Ming Shin, 2013).

5.6 Diskussion der Materialien und Methoden

An dieser Stelle seien noch einige Einschränkungen dieser Arbeit kritisch beleuchtet. Zum einen muss man die relativ begrenzte Anzahl an Fällen innerhalb der histologischen Subgruppen der Ovarial- und Endometriumkarzinome erwähnen. So untersuchte diese Studie zwar insgesamt 60 endometrioiden Karzinome, jedoch nur 17 klarzellige Karzinome, davon elf vom Ovar und sechs vom Endometrium. Dies liegt in der natürlichen Häufigkeit der Subtypen begründet. Während endometrioiden Karzinome 80% der Endometrium- und 20% der Ovarialkarzinome ausmachen, treten klarzellige Subtypen in beiden Organen mit 3-5% nur sehr selten auf (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Es wurden alle klarzelligen Karzinome des Ovars und Endometriums untersucht, die in einem Zeitraum von 11 Jahren in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München histologisch gesichert wurden. Um ein adäquates Follow-Up der Daten von mindestens 15 Jahren zu gewährleisten wurde der Zeitraum von 1990-2001 gewählt. Bei einer sehr geringen Fallzahl kann es jedoch schwierig werden alle signifikanten Assoziationen der Daten zu detektieren, da statistische Tests normalerweise eine große Stichprobe benötigen, um eine repräsentative Verteilung innerhalb der Bevölkerung zu gewährleisten. Es sind umfangreichere klinische Studien mit größeren Patientenkohorten erforderlich, bei denen die Patienten auch aus verschiedenen Regionen und/oder Ländern stammen, um die Schlussfolgerungen dieser Arbeit nochmals zu untersuchen.

Zudem sei erwähnt, dass Karzinome des Ovars und des Endometriums sehr heterogen sein können und bei der Konstruktion des Tissue Micro Arrays (TMA) könnten einige Fälle durch Verlust von Tumormaterial nicht richtig repräsentiert worden sein. Dem wurde versucht entgegen zu wirken, indem jeweils drei Biopsien von unterschiedlichen Stellen der Karzinomproben entnommen und für die Konstruktion des TMA verwendet wurden. So konnte sichergestellt werden, dass selbst bei Schnitten, die während des Färbevorgangs entscheidendes Zellmaterial verloren hatten oder, die zu viel Luft gezogen hatten, immer noch mindestens eine Biopsie auswertbar blieb. Zudem sollte man berücksichtigen, dass, obwohl die histopathologischen Diagnosen durch genaueste Analyse durch erfahrene Pathologen gestellt wurden, auch eine falsche Klassifizierung erfolgen kann. So ist bekannt, dass die Unterscheidung zwischen hochgradigen endometrioiden und hochgradigen serösen Ovarialkarzinomen nicht immer leicht ist und besonderer Aufmerksamkeit bedarf. In der Vergangenheit wurden viele hochgradige endometrioiden Ovarialkarzinome aufgrund ihrer genetischen Unterschiede (beispielsweise der geringeren Ausprägung von p53-Mutationen) neu als seröse high-grade Tumoren mit glandulärer Differenzierung klassifiziert (R. J. Kurman, International Agency for

Diskussion

Research on Cancer, World Health Organization, 2014). Es wurde in dieser Arbeit jedoch strengstens darauf geachtet diese im Vorfeld korrekt umzuklassifizieren.

Einen weiteren kritischen Punkt stellt die immunhistochemische Auswertung der Proben dar. Zum einen gibt es hier keine standardisierten Cut-Off-Werte für die Interpretation der Färbungen mit der Folge, dass verschiedene Studien die IRS-Werte unterschiedlich interpretieren. So werten manche Studien eine immunhistochemische Färbung ab einem IRS-Score > 0 als positiv, andere dagegen erst ab einem IRS-Score von > 2 . Darunter leidet die Vergleichbarkeit der Ergebnisse, weswegen eine Standardisierung der Interpretation für verschiedene Färbungen anzustreben wäre. Auch ist die eigentliche mikroskopische Auswertung der Immunhistochemie anhand des IRS-Scores sehr subjektiv und schränkt die Vergleichbarkeit ein. Zum anderen korreliert die immunhistochemische Expression eines Proteins nicht immer zu 100% mit der Mutation des Gens im Zellkern. Dies trifft beispielsweise auch auf ARID1A zu. Guan et al. (2011) entdeckten, dass nur 50% (5 von 10) der detektierten ARID1A-Mutationen auch dessen Verlust in der immunhistochemischen Anfärbung zeigten. Wiegand et al. (2010) konnten zeigen, dass eine negative ARID1A-Färbung in 73% bzw. 50% von klarzelligen bzw. endometrioiden Karzinomen des Ovars mit nachgewiesener ARID1A-Mutation auftrat. Demgegenüber trat in 11% bzw. 9% der Proben ohne ARID1A-Mutation ebenfalls ein immunhistochemischer Verlust auf. Für den Tumorsuppressor p53 scheint die immunhistochemische Korrelation mit einer Mutation dagegen robuster zu sein. Yemelyanova et al. (2011) entdeckten p53-Mutationen in 95% aller Ovarialkarzinome mit aberranten Expressionen, wenn der Cut-off Wert bei 0% oder 60-100% positiver Zellkernanfärbung liegt, wie es auch in dieser Arbeit angewandt wurde. Obwohl die Nukleotidsequenzierung sehr zeit- und arbeitsaufwendig ist, bleibt sie dennoch die genaueste Methode, um Genmutationen festzustellen. Die immunhistochemische Proteinfärbung dagegen spart Zeit und Kosten und kann in vielen Fällen ein guter Indikator für aufgetretene Mutationen sein.

Zusammenfassung

6 Zusammenfassung

Ovarial- und Endometriumkarzinome bilden zusammen die häufigsten malignen Geschlechtstumoren der Frau (Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015). Beide leiten sich entwicklungsgeschichtlich vom Müllerschen Epithel ab und werden histopathologisch grob in vier Subtypen unterteilt: klarzellige, endometrioid, muzinöse und seröse Tumoren (Breckwoldt, 2011). Pathogenetisch lassen sie sich nochmals in zwei verschiedene Klassen einteilen. Karzinome des Ovars können nach molekularen und klinischen Parametern in Typ I (low-grade seröse, muzinöse, seromuzinöse, maligne Brenner, klarzellige und endometrioid Karzinome) und Typ II (high-grade seröse, undifferenzierte und Karzinosarkome) unterteilt werden (Koensgen-Mustea, 2015; Staebler & Diebold, 2007). Karzinome des Endometriums können nach Bokhman in den hormonabhängigen Typ I (endometrioid Adenokarzinome) und den hormonunabhängigen Typ II (klarzellige und seröse Tumore) eingestuft werden (Bokhman, 1983). In dieser Arbeit wurde das Augenmerk auf die klarzelligen und endometrioiden Subtypen der beiden Organe gelegt, da diese im Gegensatz zu den anderen Karzinomtypen in 40-70 % der Fälle mit einer Endometriose als Vorläuferläsion assoziiert sind (R. J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014).

Die Endometriose ist eine sehr häufige gutartige Erkrankung der Frau und betrifft etwa 5-10% im gebärfähigen Alter zwischen Menarche und Menopause (Weyerstahl & Stauber, 2013). Sie bedeutet für betroffene Patientinnen häufig eine starke Einschränkung der Lebensqualität, da sie mit starken Schmerzen und Infertilität einhergehen kann (Brandes, 2011). Obwohl es verschiedene Theorien zu ihrer Entstehung gibt, ist ihre Ätiologie bis heute noch nicht geklärt, weswegen die genaue molekulare und histopathologische Analyse einen großen Stellenwert einnimmt. Die Endometriose kann Vorläuferläsion von peritonealen und extragenitalen Neoplasien des Müllerschen Epithels sein, besonders von endometrioiden und klarzelligen Adenokarzinomen des Ovars und des Endometriums (Benoit, et al., 2006; Clement, 2007; Stern, et al., 2001). Das Gesamtrisiko einer malignen Transformation ist um das 2-3fache erhöht (Van Gorp, et al., 2004; Yu, et al., 2015). Obwohl es zahlreiche epidemiologische Studien gibt, die eine Assoziation zwischen Endometriose und Endometriose-assoziierten Karzinomen des Ovars und Endometriums nachweisen, sind die zugrundeliegenden Mechanismen und molekularen Faktoren, die in der malignen Transformation der Endometriose eine Rolle spielen, noch nicht wirklich verstanden. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Frage zu klären welche Bedeutung die Tumorsuppressorgene ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin in Bezug auf den pathomorphologischen Befund und den klinischen Verlauf, insbesondere das Überleben, bei den genannten Karzinomen und ihrem Vorläuferherd, der Endometriose, haben. Zudem stellte sich die Frage, ob die genannten Tumorsuppressorgene, insbesondere ARID1A, eine Rolle bei der Entwicklung von malignen Tumoren aus einem Endometrioseherd spielen könnten.

In dieser Arbeit wurden insgesamt 112 Patientenfälle auf die fünf Tumorsuppressorgene ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin untersucht, wovon 97 endometrioid und klarzellige Karzinome von Ovar und Endometrium waren und 15 Endometriosefälle. Sieben endometrioid Endometriumkarzinome wiesen einen angrenzenden Endometrioseherd auf, der ebenfalls auf die genannten Tumorsuppressoren analysiert wurde. Ein Verlust der ARID1A-Expression, was auf eine wahrscheinliche Mutation des ARID1A-Gens im Zellkern hindeutet, wurde in 63,6% der klarzelligen Karzinome des Ovars, in 100% der klarzelligen Karzinome des Endometriums, in 19% der endometrioiden Ovarialtumoren und in 75,7% der endometrioiden Endometriumkarzinome festgestellt, was im Wesentlichen mit den Angaben der Literatur übereinstimmt.

Für p53 konnte eine aberrante Expression (p53-Verlust oder Überexpression) in 81,8% bzw. 50% der klarzelligen Ovarial- bzw. Endometriumkarzinome und in 28,6% bzw. 30,5% der endometrioiden Tumoren von Ovar bzw. Endometrium festgestellt werden. Für klarzellige Ovarialkarzinome ist die hohe Rate an aberranten p53-Expressionen ungewöhnlich, normalerweise werden sie eher in high-grade serösen Subtypen beobachtet. Dies könnte in der geringen Fallzahl und unterschiedlichen Cut-off-Werten bei der immunhistochemischen Auswertung verschiedener Studien begründet sein kann.

Zusammenfassung

Eine aberrante p16-Expression (p16-Verlust oder Überexpression) konnte in 54,5% bzw. 100% der klarzelligen Ovarial- bzw. Endometriumtumoren und in 52,4% bzw. 42,4% der endometrioiden Karzinome des Ovars bzw. Endometriums nachgewiesen werden. Auch hier könnte die relativ hohe Anzahl von aberranten p16-Expressionen bei den klarzelligen Karzinomen auf die geringe Fallzahl und verschiedene Cut-off-Werte der immunhistochemischen Analyse zurückzuführen sein, da sie in der Literatur mit 25% für klarzellige Ovariakarzinome und 65% für klarzellige Endometriumkarzinome niedriger angesetzt sind (Ichikawa, et al., 1996; Reid-Nicholson, et al., 2006).

Für p21 wurde in 100% der klarzelligen Ovarial- und Endometriumkarzinome sowie in 100% bzw. 94,5% der endometrioiden Subtypen von Ovar und Endometrium einen Expressionsverlust beobachtet. In der Literatur existieren kaum Studien zur p21-Expression in den genannten Karzinomarten und es konnte keine validen Häufigkeitsangaben gefunden werden.

Eine nukleäre β -Catenin-Expression, die auf eine Mutation im β -Catenin-Gen hindeutet, konnte in 4,8% der endometrioiden Ovarial- und in 6,8% der endometrioiden Endometriumkarzinome gesehen werden. Die Expression von β -Catenin im Zellkern wird hauptsächlich in endometrioiden Karzinomen beobachtet, wobei man annimmt, dass die Deregulierung des Wnt-Signalwegs zu einer Tumorprogression in diesen Subtypen führt (Gamallo, et al., 1999). Wir konnten außerdem einen Verlust der β -Catenin-Zellmembran-Expression in 45,5% bzw. 83,3% der klarzelligen Ovarial- und Endometriumkarzinome sowie in 23,8% bzw. 22% der endometrioiden Subtypen von Ovar bzw. Endometrium feststellen. Dieser Expressionsverlust ist bisher nur spärlich untersucht, dennoch gibt es Hinweise darauf, dass eine sehr geringe bis keine β -Catenin-Zellmembran Färbung mit einer gesteigerten Progression des Tumors und schlechteren Überlebensprognose einhergeht (Demunter, et al., 2002; Faleiro-Rodrigues, et al., 2004; Rosen, et al., 2010).

Diese Arbeit fand außerdem heraus, dass der Verlust von ARID1A hochsignifikant ($p > 0,001$) mit höheren FIGO-Stadien assoziiert ist (siehe Abbildung 22). Während im FIGO-Stadium I die Mehrzahl der Fälle noch ARID1A positiv waren (58,3%), zeigen sich ab dem FIGO-Stadium II ansteigende Raten von ARID1A negativen Fällen (FIGO II: 65%, FIGO III: 80,3% und FIGO IV: 93,1%), wie dies auch in der Literatur beschrieben ist. ARID1A scheint also nicht nur für die Tumorentstehung, sondern auch für die Tumorprogression eine Rolle zu spielen. Zudem wurde eine signifikante, aber schwache Korrelation ($p = 0,045$) von ARID1A mit β -Catenin und p16 nachgewiesen. In der anschließenden Korrelation mit klinischen Parametern zeigte sich, dass der kombinierte ARID1A-/p16-Status keine signifikanten Beziehungen erbrachte, der ARID1A-/ β -Catenin Status aber einen signifikanten Einfluss auf den histologischen Subtyp ($p < 0,001$) sowie das Tumor-Grading ($p = 0,018$) und das FIGO-Stadium ($p = 0,014$) der Patientinnen hat. Die Färbekombination mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine gleichzeitige Mutation der beiden Tumorsuppressoren (ARID1A-Verlust und nukleäre β -Catenin-Expression bzw. β -Catenin-Zellmembranverlust) trat dabei vor allem bei endometrioiden Endometriumkarzinomen auf, die ein hohes Grading G3 und ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium III-IV aufwiesen.

Die Mutation von ARID1A scheint eine Umverteilung des β -Catenins aus der Zellmembran in den Zellkern zu bewirken und darüber onkogenetische Signalwege zu aktivieren (Yan, et al., 2014). Dies könnte die verstärkte Tumorprogression mit schlechteren Gradings bzw. FIGO-Stadien erklären, wenn beide Tumorsuppressorgene mutiert sind. Das Ergebnis der multivariaten Cox-Regressionsanalyse legt diesen Schluss nahe. Hier zeigte sich, dass der kombinierte Status aus ARID1A Expressionsverlust und β -Catenin-Zellmembranverlust bzw. β -Catenin-Zellkern positiver Färbung ein 2,209-fach erhöhtes Risiko für einen tumorabhängigen Tod gegenüber anderen Färbekombinationen bedeutet. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Signalwege von ARID1A und β -Catenin auf bisher noch nicht verstandene Weise zusammenhängen und bei gleichzeitiger Deregulierung durch Mutation zur Tumorprogression, besonders in endometrioiden Endometriumkarzinomen, beitragen. Zusätzliche Studien wären notwendig, um die Assoziation von β -Catenin mit dem Chromatin Remodeling Gen ARID1A und ihre Rolle in der Tumorprogression weiter zu untersuchen, da es in der Literatur bisher kaum Untersuchungen dazu gibt. Diese Arbeit zeigte auch, dass der Tumorsuppressor p53 hochsignifikant ($p = 0,001$) mit dem Tumor-Grading korreliert, wobei p53 aberrante Fälle (sowohl

Zusammenfassung

klarzellig als auch endometrioid) mit einem höheren Grading G3 assoziiert sind. Auch β -Catenin korrelierte statistisch signifikant ($p = 0,046$) mit dem Tumor-Grading. β -Catenin Membran negative und Zellkern positive Tumoren sind überwiegend mit einem höheren Grading G2-G3 assoziiert.

In dieser Arbeit konnten drei prognostisch relevante Marker für das Überleben der Patientinnen identifiziert werden. Zum einen zeigte sich der Verlust des Tumorsuppressorproteins ARID1A als signifikanter ($p = 0,014$) prognostischer Faktor für ein schlechteres Überleben der Patientinnen (5-Jahres-Überlebensrate für ARID1A -: 60,2% vs. ARID1A +: 84,9%). Dies war auch für die einzelne Betrachtung von endometrioiden Subtypen ($p = 0,039$), Ovarialkarzinomen ($p = 0,008$) und dem Grading G3 ($p = 0,028$) signifikant. In der anschließenden Cox-Regression zeigte sich ARID1A erneut als unabhängiger prognostischer Marker mit einem Hazard Ratio von $HR = 3,359$. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit zahlreichen anderen Studien, die den Verlust von ARID1A in Ovarial- und Endometriumkarzinomen als Prognostikator für ein schlechteres Überleben belegten (Fadare, et al., 2012; Itamochi, et al., 2015; Katagiri, et al., 2012; Yokoyama, et al., 2014).

Zum zweiten ergab sich für Patientinnen mit einer aberranten p53-Expression (p53 Expressionsverlust oder p53 Überexpression) ein signifikant ($p = 0,003$) schlechteres Überleben als für Patientinnen mit normaler Wildtyp p53-Expression (5-Jahres-Überleben: p53+/-: 51,5% vs. p53+: 76,5%). Diese Beobachtung war auch für die einzelne Betrachtung von klarzelligen Subtypen ($p = 0,020$), Endometriumkarzinomen ($p = 0,012$), das Grading G1-G2 ($p = 0,012$) und das FIGO-Stadium 0-II ($p = 0,012$) signifikant. In der anschließenden Cox-Regression zeigte sich p53 erneut als unabhängiger prognostischer Marker mit einem Hazard Ratio von $HR = 3,408$. Auch andere Studien konnten p53 als negativen prognostischen Überlebensmarker bestätigen (Geisler, et al., 1999; Lee, et al., 2011; I. Skirnisdottir & Seidal, 2013).

Als dritter relevanter signifikanter ($p = 0,028$) prognostischer Faktor wurde β -Catenin identifiziert. Das 5-Jahres-Überleben betrug bei β -Catenin Zellkern positiven Tumorpatienten 40,0% verglichen mit 44,4% bei β -Catenin-Membran negativen Patienten und 78,5% bei β -Catenin-Membran positiven Patienten. Dies war auch für die einzelne Betrachtung von Endometriumkarzinomen ($p = 0,030$) signifikant. Die Cox-Regression zeigte β -Catenin erneut als unabhängigen prognostischen Marker mit einem Hazard Ratio von $HR = 2,251$. Auch in der Literatur ist die nukleäre β -Catenin-Expression und reduzierte β -Catenin-Membranfärbung mit einer schlechteren Überlebensprognose beschrieben (Faleiro-Rodrigues, et al., 2004; X. Q. Li, et al., 2013). Diese Ergebnisse zeigen, dass es in Zukunft sinnvoll sein könnte komplexe molekulargenetische Untersuchungen für jedes Ovarial- und Endometriumkarzinom durchzuführen, um ein individuelles Mutationsprofil zu erstellen mit dessen Hilfe sich prognostische Aussagen für den einzelnen Patienten treffen lassen.

In dieser Arbeit wurden außerdem 15 Endometriosefälle des Ovars (ohne bekannte Karzinomassoziation) auf dieselben fünf Tumorsuppressorgene untersucht wie zuvor klarzellige und endometrioiden Karzinome des Ovars und des Endometriums. Alle 15 Fälle waren positiv für ARID1A, was der Beschreibung in der Literatur entspricht. 53,5% der Fälle waren negativ für p53, 40% zeigten die normale Wildtyp-Expression. Studien zeigen, dass 11,8%-80,9% der nicht-atypischen Endometriosefällen eine p53-Mutation aufweisen können (Gylfason, et al., 2005; Sainz de la Cuesta, et al., 2004). Für p16 wiesen 53,3% der Endometrioseherde eine aberrante Expression, 40% die normale Wildtyp Expression auf. Endometriose-läsionen zeigen typischerweise p16 negative oder fokal positive Färbungen, wodurch sie sich von diffus positiven Adenokarzinomen unterscheiden lassen (O'Neill & McCluggage, 2006). 40% der Fälle waren zudem negativ für p21, die restlichen 60% zeigten eine normal positive Färbung. In der Literatur existieren keine verlässlichen Angaben zu ihrer normalen Häufigkeitsverteilung in Endometrioseherden. Für β -Catenin zeigten alle 15 untersuchten Fälle wiederum eine positive Membranfärbung.

Insgesamt sieben Fälle der in dieser Arbeit untersuchten Endometriumkarzinome zeigten in der genaueren histologischen Analyse einen angrenzenden Endometrioseherd, der ebenfalls auf die fünf Tumorsuppressorgene untersucht und mit den Karzinomen verglichen wurde. Von den Endometriumkarzinomen, die einen ARID1A-Verlust zeigten, wiesen ebenfalls 66,7% Fälle der angrenzenden Endometrioseherde eine negative ARID1A-Immunhistochemie auf. Von den

Zusammenfassung

Endometriumkarzinomen ohne ARID1A-Verlust, waren dagegen auch die angrenzenden Endometrioseherde nicht von einem Verlust des Tumorsuppressors betroffen. Für p53 zeigten alle sieben Endometriumkarzinome eine aberrante Expression und ebenfalls 83,3% der assoziierten Endometrioseherde, was Ergebnissen der Literatur entspricht. 57,1% der untersuchten Endometriumkarzinome zeigten eine negative p16-Expression, doch nur einer der angrenzenden Endometrioseherde zeigte ebenfalls einen p16-Expressionsverlust. Für p21 waren in dieser Untersuchung alle sieben Endometriumkarzinome negativ und auch alle assoziierten Endometrioseherde zeigten eine negative p21 Immunhistochemie. In der Literatur gibt es dazu keine Angaben, jedoch könnte diese Untersuchung einen Hinweis dafür liefern, dass der Verlust der p21-Expression ein sehr früher Baustein in der malignen Transformation von Endometrioseläsionen sein könnte, da die meisten nicht atypischen Endometrioseherde ohne Karzinomassoziation eine positive p21 Immunhistochemie aufwiesen. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl sollte man jedoch das Ergebnis zunächst in größeren Studienpopulationen überprüfen. Sowohl die Endometriumkarzinome, als auch die angrenzenden Endometrioseherde zeigten in sechs von sieben Fällen eine positive β -Catenin-Zellmembranfärbung. Nur jeweils ein Fall wies einen Verlust der Membranexpression auf.

Verschiedene Studien fanden ebenfalls heraus, dass ARID1A-Mutationen und der Verlust der Proteinexpression in atypischen Endometrioseherden auftreten, die sich angrenzend an endometrioidem oder klarzelligem Ovarial- bzw. Endometriumkarzinomgewebe befinden - jedoch fanden sich die Mutationen nicht in distalen nicht-atypischen Endometriosebefunden (Stamp, et al., 2016; Wiegand, et al., 2010). Aufgrund dieser und der hier festgestellten Ergebnisse lässt sich vermuten, dass der Verlust von ARID1A ein frühes Ereignis in der Entstehung eines klarzelligen oder endometrioiden Ovarialkarzinoms aus einer Endometriose sein könnte, der Mechanismus ist bislang jedoch nicht geklärt. Daichi et al. (2013) vermuten, dass die Endometriosezysten Eisen-induzierte reaktive Sauerstoffspezies enthalten, die zur Akkumulation von somatischen Mutationen führen und dadurch zur Tumorentstehung beitragen könnten. Es ist wichtig weitere Untersuchungen mit größerer Fallzahl an Endometrioseläsionen sowie ihren assoziierten klarzelligen und endometrioiden Ovarial- und Endometriumkarzinomen durchzuführen, um diese Ergebnisse zu überprüfen. Die Entwicklung eines besseren Verständnisses der molekularen Veränderungen und der Pathogenese, die zur Ausbildung von Endometriose-assoziierten Karzinomen führt, wird als fundamental angesehen, um zukünftig neue diagnostische Tests zur Früherkennung und zielgerichtete Therapien entwickeln zu können (Daichi Maeda & le-Ming Shin, 2013). Die Ergebnisse dieser Arbeit machen deutlich, wie wichtig in Zukunft die bessere Erforschung der molekularen Entstehungsmechanismen für die Diagnostik und Therapie von Ovarial- und Endometriumkarzinomen sowie ihrer Vorläuferläsion, der Endometriose, sein werden.

Datensammlung

7 Datensammlung

Tabelle 41: Datensammlung aller Fälle mit immunhistochemischen Ergebnissen

Fälle	ARID1A	p53	p16	p21	β-Catenin
Fall-Nr. 1 (k-EnCa*)	-	+	-	-	M* -
Fall-Nr. 2 (k-EnCa)	-	-	-	-	M -
Fall-Nr. 3 (k-EnCa)	-	+	-	-	M -
Fall-Nr. 4 (k-EnCa)	-	-	-	-	M -
Fall-Nr. 5 (k-EnCa)	-	-	-	-	M -
Fall-Nr. 6 (k-EnCa)	+	+	-	-	M +
Fall-Nr. 7 (e-EnCa*)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 8 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 9 (e-EnCa)	-	+	-	-	M+
Fall-Nr. 10 (e-EnCa)	-	+	+	-	Z*+
Fall-Nr. 11 (e-EnCa)	-	-	+	-	M+
Fall-Nr. 12 (e-EnCa)	+	+	++	-	M+
Fall-Nr. 13 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 14 (e-EnCa)	-	-	+	-	M+
Fall-Nr. 15 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 16 (e-EnCa)	-	-	-	-	M-
Fall-Nr. 17 (e-EnCa)	-	+	-	-	M+
Fall-Nr. 18 (e-EnCa)	-	+	-	-	M-
Fall-Nr. 19 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 20 (e-EnCa)	-	+	-	-	M+
Fall-Nr. 21 (e-EnCa)	-	+	-	-	M+
Fall-Nr. 22 (e-EnCa)	-	-	+	-	M+
Fall-Nr. 23	-	+	+	-	M+

Datensammlung

Fälle	ARID1A	p53	p16	p21	β-Catenin
(e-EnCa)					
Fall-Nr. 24 (e-EnCa)	+	-	-	-	M+
Fall-Nr. 25 (e-EnCa)	-	+	-	-	M+
Fall-Nr. 26 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 27 (e-EnCa)	-	+	-	-	M+
Fall-Nr. 28 (e-EnCa)	+	+	++	-	M+
Fall-Nr. 29 (e-EnCa)	-	+	-	-	M-
Fall-Nr. 30 (e-EnCa)	-	+	+	-	M-
Fall-Nr. 31 (e-EnCa)	-	-	-	-	M-
Fall-Nr. 32 (e-EnCa)	-	+	+	-	M-
Fall-Nr. 33 (e-EnCa)	+	+	+	-	M+
Fall-Nr. 34 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 35 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 36 (e-EnCa)	-	++	+	-	M+
Fall-Nr. 37 (e-EnCa)	-	-	+	-	Z+
Fall-Nr. 38 (e-EnCa)	-	-	+	-	M+
Fall-Nr. 39 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 40 (e-EnCa)	-	-	-	-	M-
Fall-Nr. 41 (e-EnCa)	-	+	-	-	M-
Fall-Nr. 42 (e-EnCa)	-	-	-	-	M+
Fall-Nr. 43 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 44 (e-EnCa)	-	+	-	-	M-
Fall-Nr. 45 (e-EnCa)	-	-	-	-	M+
Fall-Nr. 46 (e-EnCa)	-	+	-	-	M-
Fall-Nr. 47	+	+	++	-	Z+

Datensammlung

Fälle	ARID1A	p53	p16	p21	β-Catenin
(e-EnCa)					
Fall-Nr. 48 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 49 (e-EnCa)	-	+	+	+	M+
Fall-Nr. 50 (e-EnCa)	-	-	-	-	M+
Fall-Nr. 51 (e-EnCa)	-	++	+	-	M+
Fall-Nr. 52 (e-EnCa)	-	+	+	-	M-
Fall-Nr. 53 (e-EnCa)	-	+	-	-	M+
Fall-Nr. 54 (e-EnCa)	-	+	+	+	M+
Fall-Nr. 55 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 56 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 57 (e-EnCa)	-	-	-	-	M+
Fall-Nr. 58 (e-EnCa)	+	++	++	-	M+
Fall-Nr. 59 (e-EnCa)	-	-	+	-	M-
Fall-Nr. 60 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 61 (e-EnCa)	-	+	+	+	Z+
Fall-Nr. 62 (e-EnCa)	-	+	++	-	M+
Fall-Nr. 63 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 64 (e-EnCa)	-	++	+	-	M-
Fall-Nr. 65 (e-EnCa)	-	+	+	-	M+
Fall-Nr. 66 (k-OvCa*)	-	-	+	-	M-
Fall-Nr. 67 (k-OvCa)	-	-	-	-	M-
Fall-Nr. 68 (k-OvCa)	-	+	++	-	M-
Fall-Nr. 69 (k-OvCa)	-	-	+	-	M+
Fall-Nr. 70 (k-OvCa)	+	-	+	-	M+
Fall-Nr. 71	+	++	+	-	M+

Datensammlung

Fälle	ARID1A	p53	p16	p21	β-Catenin
(k-OvCa)					
Fall-Nr. 72 (k-OvCa)	+	-	++	-	M+
Fall-Nr. 73 (k-OvCa)	-	++	++	-	M-
Fall-Nr. 74 (k-OvCa)	-	-	-	-	M+
Fall-Nr. 75 (k-OvCa)	+	+	+	-	M+
Fall-Nr. 76 (k-OvCa)	-	-	-	-	M-
Fall-Nr. 77 (e-OvCa*)	+	++	+	-	M+
Fall-Nr. 78 (e-OvCa)	+	+	++	-	M+
Fall-Nr. 79 (e-OvCa)	+	+	+	-	M+
Fall-Nr. 80 (e-OvCa)	-	+	-	-	M-
Fall-Nr. 81 (e-OvCa)	-	+	-	-	M+
Fall-Nr. 82 (e-OvCa)	+	+	+	-	M+
Fall-Nr. 83 (e-OvCa)	-	+	-	-	M-
Fall-Nr. 84 (e-OvCa)	+	+	-	-	M+
Fall-Nr. 85 (e-OvCa)	+	++	++	-	M+
Fall-Nr. 86 (e-OvCa)	+	+	+	-	M+
Fall-Nr. 87 (e-OvCa)	+	++	+	-	M+
Fall-Nr. 88 (e-OvCa)	+	+	++	-	M+
Fall-Nr. 89 (e-OvCa)	+	+	++	-	M+
Fall-Nr. 90 (e-OvCa)	+	+	+	-	Z+
Fall-Nr. 91 (e-OvCa)	+	+	-	-	M-
Fall-Nr. 92 (e-OvCa)	+	-	++	-	M+
Fall-Nr. 93 (e-OvCa)	+	+	+	-	M+
Fall-Nr. 94 (e-OvCa)	-	-	++	-	M+
Fall-Nr. 95	+	+	+	-	M-

Datensammlung

Fälle	ARID1A	p53	p16	p21	β-Catenin
(e-OvCa)					
Fall-Nr. 96 (e-OvCa)	+	+	+	-	M-
Fall-Nr. 97 (e-OvCa)	+	-	+	-	M+
Fall-Nr. 98 (End*)	+	+	++	+	M+
Fall-Nr. 99 (End)	+	+	++	+	M+
Fall-Nr. 100 (End)	+	+	nicht auswertbar	+	M+
Fall-Nr. 101 (End)	+	+	+	-	M+
Fall-Nr. 102 (End)	+	-	-	-	M+
Fall-Nr. 103 (End)	+	-	+	-	M+
Fall-Nr. 104 (End)	+	-	+	-	M+
Fall-Nr. 105 (End)	+	-	++	+	M+
Fall-Nr. 106 (End)	+	+	+	+	M+
Fall-Nr. 107 (End)	+	-	-	-	M+
Fall-Nr. 108 (End)	+	-	++	+	M+
Fall-Nr. 109 (End)	+	-	++	-	M+
Fall-Nr. 110 (End)	+	nicht auswertbar	+	+	M+
Fall-Nr. 111 (End)	+	+	+	+	M+
Fall-Nr. 112 (End)	+	-	++	+	M+

*Abkürzungen: k-EnCa = klarzelliges Endometriumkarzinom, e-EnCa = endometrioides Endometriumkarzinom, k-OvCa = klarzelliges Ovarialkarzinom, e-OvCa = endometrioides Ovarialkarzinom, End = Endometriose, M = Membran, Z = Zellkern, - = negativ, + = positiv, ++ = Überexpression

Abbildungsverzeichnis

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate des Ovarialkarzinoms je 100.000 in Deutschland von 2011-2012, adaptiert nach Robert Koch-Institut und GEKID (2015).....	1
Abbildung 2: HE-Schnitte der Karzinome a) klarzelliges Ovarialkarzinom b) klarzelliges Endometriumkarzinom, c) endometrioides Ovarialkarzinom, d) endometrioides Endometriumkarzinom	4
Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten für den Gebärmutterkörperkrebs je 100.000 Einwohner in Deutschland, Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, e.V. (2015).....	8
Abbildung 4: ENZIAN-Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose, Stiftung Endometrioseforschung (2012)	15
Abbildung 5: Proteininteraktionen von ARID1A	17
Abbildung 6: Funktionsweise von p53 adaptiert nach Rassow et. al (2012).....	19
Abbildung 7: Funktion von p21 und p16 im Zellzyklus adaptiert nach Ural et al. (2012).....	21
Abbildung 8: a) Signalweg ohne Wnt, b) Signalweg mit Wnt, Moon et al. (2004).....	22
Abbildung 9: Übersicht Patientenkollektiv	25
Abbildung 10: Lebensstatus in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp (p = 0,041), k. = klarzellig, e. = endometrioid, En-Ca = Endometriumkarzinom, Ov-Ca = Ovarialkarzinom.....	26
Abbildung 11: ARID1A Immunhistochemie, a) ARID1A +, Endometriumkarzinom, b) ARID1A -, Endometriumkarzinom, c) ARID1A +, Ovarialkarzinom, d) ARID1A -, Ovarialkarzinom.....	30
Abbildung 12: ARID1A-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen.....	31
Abbildung 13: p53 Immunhistochemie, a) p53 +, Endometriumkarzinom, b) p53 ++, Endometriumkarzinom, c) p53 +, Ovarialkarzinom, d) p53 -, Ovarialkarzinom	31
Abbildung 14: p53-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen.....	32
Abbildung 15: p16 Immunhistochemie, a) p16 +, Endometriumkarzinom, b) p16 -, Endometriumkarzinom, c) p16 +, Ovarialkarzinom, d) p16 ++, Ovarialkarzinom.....	33
Abbildung 16: p16-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen.....	33
Abbildung 17: p21 Immunhistochemie, a) p21 +, Endometriumkarzinom, b) p21 -, Endometriumkarzinom, c) p21 +, Endometriumkarzinom, d) p21 -, Ovarialkarzinom.....	34
Abbildung 18: p21-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen.....	35
Abbildung 19: β -Catenin Immunhistochemie, a) β -Catenin Membran +, Endometriumkarzinom, b) β -Catenin Membran +, Ovarialkarzinom, c) β -Catenin Membran -, Endometriumkarzinom, d) β -Catenin Membran -, Ovarialkarzinom,, e) β -Catenin Zellkern +, Endometriumkarzinom, f) β -Catenin Zellkern +, Ovarialkarzinom	36
Abbildung 20: β -Catenin-Status der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen.....	36
Abbildung 21: ARID1A-Status in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp bei tumorabhängig verstorbenen Patientinnen, EnCa = Endometriumkarzinom, OvCa = Ovarialkarzinom, p = 0,07	37
Abbildung 22: Korrelation zwischen dem ARID1A-Status und dem FIGO-Stadium (p < 0,001).....	41
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für klarzellige und endometrioiden Karzinome.....	46
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A negative und positive Fälle im Gesamtkollektiv (p = 0,014).....	47
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A positive und negative Fälle für Karzinome des Endometriums (p = 0,222) und des Ovars (p = 0,008).....	48
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A negative und positive Fälle für endometrioiden (p = 0,039) und klarzellige Karzinome (p = 0,273).....	48
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A positive und negative Fälle für Grading G1 und G2 (p = 0,232) sowie für G3 (p = 0,028).....	49
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A positive und negative Fälle für FIGO-Stadium 0-II (p = 0,144) und FIGO-Stadium III-IV (p = 0,077).....	49
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Tumorsuppressor p53 im Gesamtkollektiv (p = 0,003).....	50
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für p53 Wildtyp und aberrante Fälle für endometrioiden (p = 0,135) und klarzellige Karzinome (p = 0,020).....	51
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für p53 Wildtyp und aberrante Fälle für Karzinome des Endometriums (p = 0,012) und des Ovars (p = 0,075).....	51
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für p53 Wildtyp und aberrante Fälle für Grading G1 und G2 (p = 0,012) sowie für G3 (p = 0,075).....	52
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für ARID1A positive und negative Fälle für FIGO-Stadium 0-II (p = 0,012) und FIGO-Stadium III-IV (p = 0,071).....	52
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für p16 im Gesamtkollektiv (p = 0,436).....	53
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für p21 im Gesamtkollektiv (p = 0,153).....	53
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin im Gesamtkollektiv (p = 0,028).....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin-Membran positive und negative sowie Zellkern positive Fälle für endometrioiden ($p = 0,070$) und klarzellige Karzinome ($p = 0,680$).....	55
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin-Membran positive und negative sowie Zellkern positive Fälle für Karzinome des Endometriums ($p = 0,030$) und des Ovars ($p = 0,253$).....	55
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin-Membran positive und negative sowie Zellkern positive Fälle für Grading G1 und G2 ($p = 0,062$) sowie für G3 ($p = 0,110$).....	56
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für β -Catenin-Membran positive und negative sowie Zellkern positive Fälle für FIGO-Stadium 0-II ($p = 0,291$) und FIGO-Stadium III-IV ($p = 0,053$).....	56
Abbildung 41: Endometriose Immunhistochemie, a) HE b) ARID1A + c) p53 + d) β -Catenin Membran + e) p16 + f) p16 - g) p21 + h) p21 -	60
Abbildung 42: Assoziierte Endometrioseherde der endometrioiden Endometriumkarzinome in HE a) Fallnummer 1 b) Fallnummer 2.....	61

Tabellenverzeichnis

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histopathologische und pathogenetische Einteilung der Ovarialkarzinome nach WHO (2014).....	2
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome nach dem TNM-System der UICC und FIGO-Klassifikation	5
Tabelle 3: Grading der Ovarialkarzinome nach WHO Klassifikation von 2014.....	6
Tabelle 4: Stadieneinteilung der Endometriumkarzinome nach dem TNM-System der UICC und FIGO-Klassifikation	10
Tabelle 5: Formen der Endometriose nach Weyerstrahl & Stauber (2013).....	13
Tabelle 6: Schweregrade der Endometriose (rASRM-Score) nach der American Society for Reproductive Medicine (1997).....	14
Tabelle 7: Patientencharakteristika des Patientenkollektivs Karzinome.....	26
Tabelle 8: Remmele-Score zur Auswertung immunhistochemischer Färbungen nach Pathologie Vechta (2007).....	28
Tabelle 9: Immunhistochemie für ARID1A	30
Tabelle 10: Immunhistochemie für p53.....	32
Tabelle 11: Immunhistochemie für p16.....	33
Tabelle 12: Immunhistochemie für p21.....	34
Tabelle 13: Immunhistochemie für β -Catenin.....	36
Tabelle 14: Korrelation zwischen dem ARID1A-Status und dem histologischen Subtyp	37
Tabelle 15: Korrelation zwischen dem p53-Status und dem histologischen Subtyp	38
Tabelle 16: Korrelation zwischen dem p16-Status und dem histologischen Subtyp	38
Tabelle 17: Korrelation zwischen dem β -Catenin-Status und dem histologischen Subtyp	39
Tabelle 18: Korrelation zwischen dem p53-Status und dem Tumor-Grading	39
Tabelle 19: Korrelation zwischen dem β -Catenin-Status und dem Tumor-Grading	40
Tabelle 20: Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin-Status und dem p16/ β -Catenin-Status.....	42
Tabelle 21: Subgruppenbeschriftung ARID1A/ β -Catenin-Status.....	43
Tabelle 22: Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin-Status und dem histologischen Subtyp	43
Tabelle 23: Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin-Status und dem Grading.....	44
Tabelle 24: Korrelation zwischen dem ARID1A/ β -Catenin-Status und dem FIGO-Stadium.....	44
Tabelle 25: Subgruppenbeschriftung p16/ β -Catenin-Status.....	45
Tabelle 26: Mittelwerte für die Überlebenszeit bei endometrioiden und klarzelligen Karzinomen.....	46
Tabelle 27: Mittelwerte für die Überlebenszeit bei ARID1A positiven und negativen Karzinomen.....	47
Tabelle 28: Mittelwerte für die Überlebenszeit bei p53 Wildtyp und aberranten Tumoren	50
Tabelle 29: Mittelwerte für die Überlebenszeit bei β -Catenin-Membran negativen/positiven und β -Catenin-Zellkern positiven Tumoren	54
Tabelle 30: Multivariate Cox-Regression mit tumorabhängigem Tod als Endpunkt für ARID1A.....	57
Tabelle 31: Multivariate Cox-Regression mit tumorabhängigem Tod als Endpunkt für p53.....	57
Tabelle 32: Multivariate Cox-Regression mit tumorabhängigem Tod als Endpunkt für β -Catenin.....	58
Tabelle 33: Multivariate Cox-Regression mit tumorabhängigem Tod als Endpunkt für ARID1A.....	58
Tabelle 34: Fallübersicht Immunhistochemie Endometriosefälle, blau hinterlegt: wahrscheinliche Mutation.....	61
Tabelle 35: Fallübersicht Immunhistochemie endometrioider Endometriumkarzinome, blau: wahrscheinliche Mutation	62
Tabelle 36: Fallübersicht Immunhistochemie Endometrioseherde der Endometriumkarzinome, blau: wahrscheinliche Mutation	62
Tabelle 37: Immunhistochemie für ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin – klarzellige und endometrioider Subtypen	64
Tabelle 38: Immunhistochemie für ARID1A, p53, p16, p21 und β -Catenin – Ovarial- und Endometriumkarzinome	66
Tabelle 39: Fallübersicht Immunhistochemie endometrioider Endometriumkarzinome und assoziierte.....	73
Tabelle 40: Fallübersicht ARID1A Immunhistochemie Endometriose, endometrioider Endometriumkarzinome.....	75
Tabelle 41: Datensammlung aller Fälle mit immunhistochemischen Ergebnissen.....	82

10 Literaturverzeichnis

- Abbas, T., & Dutta, A. (2009). p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nat Rev Cancer*, 9(6), 400-414. doi: 10.1038/nrc2657
- Abeler, V. M., Vergote, I. B., Kjorstad, K. E., & Trope, C. G. (1996). Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer*, 78(8), 1740-1747.
- Abu-Rustum, N. R., Zhou, Q., Gomez, J. D., Alektiar, K. M., Hensley, M. L., Soslow, R. A., . . . Iasonos, A. (2010). A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol*, 116(3), 399-403. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.11.027
- Albrecht, H. (1955). *Die Endometriose in: Seitz L, Amreich AI (Hrsg): Biologie und Pathologie des Weibes* (Band 4). Berlin-Innsbruck-München-Wien: Urban & Schwarzenberg.
- Alkushi, A., Kobel, M., Kalloger, S. E., & Gilks, C. B. (2010). High-grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. *Int J Gynecol Pathol*, 29(4), 343-350. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181cd6552
- Alvarez, T., Miller, E., Duska, L., & Oliva, E. (2012). Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? *Am J Surg Pathol*, 36(5), 753-761. doi: 10.1097/PAS.0b013e318247b7bb
- American Society for Reproductive Medicine. (1997). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*, 67(5), 817-821.
- An, H. J., Logani, S., Isacson, C., & Ellenson, L. H. (2004). Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma. *Mod Pathol*, 17(5), 530-537. doi: 10.1038/modpathol.3800057
- Anttila, M. A., Kosma, V. M., Hongxiu, J., Puolakka, J., Juhola, M., Saarikoski, S., & Syrjanen, K. (1999). p21/WAF1 expression as related to p53, cell proliferation and prognosis in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*, 79(11-12), 1870-1878. doi: 10.1038/sj.bjc.6690298
- Arai, T., Watanabe, J., Kawaguchi, M., Kamata, Y., Nishimura, Y., Jobo, T., & Kuramoto, H. (2006). Clear cell adenocarcinoma of the endometrium is a biologically distinct entity from endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 16(1), 391-395. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00494.x
- Arend, R. C., Londono-Joshi, A. I., Straughn, J. M., Jr., & Buchsbaum, D. J. (2013). The Wnt/beta-catenin pathway in ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol*, 131(3), 772-779. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.034
- Aris, A. (2010). Endometriosis-associated ovarian cancer: A ten-year cohort study of women living in the Estrie Region of Quebec, Canada. *J Ovarian Res*, 3, 2. doi: 10.1186/1757-2215-3-2
- Ashihara, K., Saito, T., Mizumoto, H., Nishimura, M., Tanaka, R., & Kudo, R. (2002). Mutation of beta-catenin gene in endometrial cancer but not in associated hyperplasia. *Med Electron Microsc*, 35(1), 9-15. doi: 10.1007/s007950200001
- Barbieri, R. L., Niloff, J. M., Bast, R. C., Jr., Scaetzel, E., Kistner, R. W., & Knapp, R. C. (1986). Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril*(45(5)), 630-634.
- Barbolina, M. V., Burkhalter, R. J., & Stack, M. S. (2011). Diverse mechanisms for activation of Wnt signalling in the ovarian tumour microenvironment. *Biochem J*, 437(1), 1-12. doi: 10.1042/BJ20110112
- Barrow, E., Robinson, L., Alduaij, W., Shenton, A., Clancy, T., Lalloo, F., . . . Evans, D. G. (2009). Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*, 75(2), 141-149. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01125.x
- Bayramoglu, H., & Duzcan, E. (2001). Atypical epithelial changes and mutant p53 gene expression in ovarian endometriosis. *Pathol Oncol Res*, 7(1), 33-38.
- Bell, D. A. (2005). Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol*, 18 Suppl 2, S19-32. doi: 10.1038/modpathol.3800306
- Benoit, L., Arnould, L., Cheynel, N., Diane, B., Causeret, S., Machado, A., . . . Cuisenier, J. (2006). Malignant extraovarian endometriosis: a review. *Eur J Surg Oncol*, 32(1), 6-11. doi: 10.1016/j.ejso.2005.08.011

Literaturverzeichnis

- Besson, A., Assoian, R. K., & Roberts, J. M. (2004). Regulation of the cytoskeleton: an oncogenic function for CDK inhibitors? *Nat Rev Cancer*, 4(12), 948-955. doi: 10.1038/nrc1501
- Birnbaum, D. J., Adelaide, J., Mamessier, E., Finetti, P., Lagarde, A., Monges, G., . . . Chaffanet, M. (2011). Genome profiling of pancreatic adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 50(6), 456-465. doi: 10.1002/gcc.20870
- Blassl, C., Wagner, P., Staebler, A., Neubauer, H., & Fehm, T. (2012). *TumorDiagnostik & Therapie*. New York: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.
- Bodnar, L., Stanczak, A., Cierniak, S., Smoter, M., Cichowicz, M., Kozłowski, W., . . . Lamparska-Przybysz, M. (2014). Wnt/beta-catenin pathway as a potential prognostic and predictive marker in patients with advanced ovarian cancer. *J Ovarian Res*, 7, 16. doi: 10.1186/1757-2215-7-16
- Bokhman, J. V. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15(1), 10-17.
- Bonadona, V., Bonaiti, B., Olschwang, S., Grandjouan, S., Huiart, L., Longy, M., . . . French Cancer Genetics, N. (2011). Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 305(22), 2304-2310. doi: 10.1001/jama.2011.743
- Brandes, I. (2011). *Lebensqualität und Kosten bei Endometriose*. Beitrag präsentiert auf der Endometriose-Kongress Emmendingen 2011, Emmendingen. https://endometriose-im-netz.de/wp-content/uploads/2017/01/MH-Hannover_-Lebensqualität-und-Kosten-bei-Endometriose.pdf
- Breckwoldt, M. K., M; Martius, G; Pfleiderer, A. (2011). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (Band 5): Georg Thieme Verlag.
- Brierley, J. D. G., M.K.; Wittekind, Ch. (2017). *TNM classification of malignant tumours* (Band 8th ed.). Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons.
- Brinton, L. A., Gridley, G., Persson, I., Baron, J., & Bergqvist, A. (1997). Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 176(3), 572-579.
- Brown, J., Kives, S., & Akhtar, M. (2012). Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD002122. doi: 10.1002/14651858.CD002122.pub2
- Brown, J., Pan, A., & Hart, R. J. (2010). Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*(12), CD008475. doi: 10.1002/14651858.CD008475.pub2
- Buchynska, L. G., & Nesina, I. P. (2006). Expression of the cell cycle regulators p53, p21(WAF1/CIP1) and p16(INK4a) in human endometrial adenocarcinoma. *Exp Oncol*, 28(2), 152-155.
- Burghaus, S., Haberle, L., Schrauder, M. G., Heusinger, K., Thiel, F. C., Hein, A., . . . Fasching, P. A. (2015). Endometriosis as a risk factor for ovarian or endometrial cancer - results of a hospital-based case-control study. *BMC Cancer*, 15, 751. doi: 10.1186/s12885-015-1821-9
- Cai, K. Q., Albarracin, C., Rosen, D., Zhong, R., Zheng, W., Luthra, R., . . . Liu, J. (2004). Microsatellite instability and alteration of the expression of hMLH1 and hMSH2 in ovarian clear cell carcinoma. *Hum Pathol*, 35(5), 552-559.
- Caldas, C., Hahn, S. A., da Costa, L. T., Redston, M. S., Schutte, M., Seymour, A. B., . . . Kern, S. E. (1994). Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet*, 8(1), 27-32. doi: 10.1038/ng0994-27
- Ceccarelli, C., Santini, D., Chieco, P., Lanciotti, C., Taffurelli, M., Paladini, G., & Marrano, D. (2001). Quantitative p21(waf-1)/p53 immunohistochemical analysis defines groups of primary invasive breast carcinomas with different prognostic indicators. *Int J Cancer*, 95(2), 128-134.
- Chan, J. K., Teoh, D., Hu, J. M., Shin, J. Y., Osann, K., & Kapp, D. S. (2008). Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol*, 109(3), 370-376. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.02.006
- Cheung, T. H., Lo, K. W., Yu, M. M., Yim, S. F., Poon, C. S., Chung, T. K., & Wong, Y. F. (2001). Aberrant expression of p21(WAF1/CIP1) and p27(KIP1) in cervical carcinoma. *Cancer Lett*, 172(1), 93-98.
- Cho, H., Kim, J. S., Chung, H., Perry, C., Lee, H., & Kim, J. H. (2013). Loss of ARID1A/BAF250a expression is linked to tumor progression and adverse prognosis in cervical cancer. *Hum Pathol*, 44(7), 1365-1374. doi: 10.1016/j.humpath.2012.11.007

Literaturverzeichnis

- Clement, P. B. (2007). The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol*, 14(4), 241-260. doi: 10.1097/PAP.0b013e3180ca7d7b
- Creasman, W. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 105(2), 109. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.010
- Creasman, W. T., Odicino, F., Maisonneuve, P., Quinn, M. A., Beller, U., Benedet, J. L., . . . Pecorelli, S. (2006). Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 95 Suppl 1, S105-143. doi: 10.1016/S0020-7292(06)60031-3
- Cuff, J., & Longacre, T. A. (2012). Endometriosis does not confer improved prognosis in ovarian carcinoma of uniform cell type. *Am J Surg Pathol*, 36(5), 688-695. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824b6eed
- Daichi Maeda, M. D., & le-Ming Shin, M. D. (2013). Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol*.(20(1)), 45-52. doi: 10.1097/PAP.0b013e31827bc24d
- Dallas, P. B., Cheney, I. W., Liao, D. W., Bowrin, V., Byam, W., Pacchione, S., . . . Moran, E. (1998). p300/CREB binding protein-related protein p270 is a component of mammalian SWI/SNF complexes. *Mol Cell Biol*, 18(6), 3596-3603.
- Dallas, P. B., Pacchione, S., Wilsker, D., Bowrin, V., Kobayashi, R., & Moran, E. (2000). The human SWI-SNF complex protein p270 is an ARID family member with non-sequence-specific DNA binding activity. *Mol Cell Biol*, 20(9), 3137-3146.
- Daly, M. B. (1992). The epidemiology of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 6(4), 729-738.
- Demunter, A., Libbrecht, L., Degreef, H., De Wolf-Peeters, C., & van den Oord, J. J. (2002). Loss of membranous expression of beta-catenin is associated with tumor progression in cutaneous melanoma and rarely caused by exon 3 mutations. *Mod Pathol*, 15(4), 454-461. doi: 10.1038/modpathol.3880546
- Denschlag, D., Ulrich, U., & Emons, G. (2011). Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. 108(108 (34-35)), 571-577. Abgerufen von <https://www.aerzteblatt.de/archiv/102643/Diagnostik-und-Therapie-des-Endometriumkarzinoms> doi:10.3238/arztebl.2011.0571
- DePriest, P. D., Banks, E. R., Powell, D. E., van Nagell, J. R., Jr., Gallion, H. H., Puls, L. E., . . . Royalty, M. B. (1992). Endometrioid carcinoma of the ovary and endometriosis: the association in postmenopausal women. *Gynecol Oncol*, 47(1), 71-75.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, & AWMF. (2013). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose. Abgerufen von http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045I_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2013-10-verlaengert.pdf
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF. (2012). S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Abgerufen von http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034I_S2k_Endometriumkarzinom_01.pdf
- Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF. (2016). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0. Abgerufen von <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>
- Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF. (2018). Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, AWMF Registernummer: 032/034-OL Abgerufen von <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
- Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF. (2019). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0. Retrieved 31.03.2020 <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>
- Dufournet, C., Uzan, C., Fauvet, R., Cortez, A., Siffroi, J. P., & Darai, E. (2006). Expression of apoptosis-related proteins in peritoneal, ovarian and colorectal endometriosis. *J Reprod Immunol*, 70(1-2), 151-162. doi: 10.1016/j.jri.2005.11.003

Literaturverzeichnis

- Elbendary, A. A., Cirisano, F. D., Evans, A. C., Jr., Davis, P. L., Iglehart, J. D., Marks, J. R., & Berchuck, A. (1996). Relationship between p21 expression and mutation of the p53 tumor suppressor gene in normal and malignant ovarian epithelial cells. *Clin Cancer Res*, 2(9), 1571-1575.
- Fadare, O., Gwin, K., Desouki, M. M., Crispens, M. A., Jones, H. W., 3rd, Khabele, D., . . . Parkash, V. (2013). The clinicopathologic significance of p53 and BAF-250a (ARID1A) expression in clear cell carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol*, 26(8), 1101-1110. doi: 10.1038/modpathol.2013.35
- Fadare, O., Renshaw, I. L., & Liang, S. X. (2012). Does the Loss of ARID1A (BAF-250a) Expression in Endometrial Clear Cell Carcinomas Have Any Clinicopathologic Significance? A Pilot Assessment. *J Cancer*, 3, 129-136. doi: 10.7150/jca.4140
- Faleiro-Rodrigues, C., Macedo-Pinto, I., Pereira, D., & Lopes, C. S. (2004). Loss of beta-catenin is associated with poor survival in ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, 23(4), 337-346.
- Felix, A. S., Sherman, M. E., Hewitt, S. M., Gunja, M. Z., Yang, H. P., Cora, R. L., . . . Wentzensen, N. (2015). Cell-cycle protein expression in a population-based study of ovarian and endometrial cancers. *Front Oncol*, 5, 25. doi: 10.3389/fonc.2015.00025
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127(12), 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516
- Flores-Alcantar, A., Gonzalez-Sandoval, A., Escalante-Alcalde, D., & Lomeli, H. (2011). Dynamics of expression of ARID1A and ARID1B subunits in mouse embryos and in cells during the cell cycle. *Cell Tissue Res*, 345(1), 137-148. doi: 10.1007/s00441-011-1182-x
- Francica, G. (2012). Reliable clinical and sonographic findings in the diagnosis of abdominal wall endometriosis near cesarean section scar. *World J Radiol*(4), 135-140.
- Fukunaga, M., Nomura, K., Ishikawa, E., & Ushigome, S. (1997). Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology*, 30(3), 249-255.
- Gamallo, C., Palacios, J., Moreno, G., Calvo de Mora, J., Suarez, A., & Armas, A. (1999). β -Catenin Expression Pattern in Stage I and II Ovarian Carcinomas. *American Journal of Pathology*, 155(2), 527-536.
- Garg, K., Leitao, M. M., Jr., Kauff, N. D., Hansen, J., Kosarin, K., Shia, J., & Soslow, R. A. (2009). Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol*, 33(6), 925-933. doi: 10.1097/PAS.0b013e318197a046
- Garry, R. (2004). The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 16(4), 299-303.
- Geisler, J. P., Geisler, H. E., Wiemann, M. C., Zhou, Z., Miller, G. A., & Crabtree, W. (1999). p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 74(3), 468-471. doi: 10.1006/gyno.1999.5482
- GeneCards - The human gene database - ARID1A Gene. (2020). Retrieved 31.03.2020, von The Weizmann Institute of Science and LifeMAP Sciences <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ARID1A>
- Geyer, J. T., Lopez-Garcia, M. A., Sanchez-Estevez, C., Sarrio, D., Moreno-Bueno, G., Franceschetti, I., . . . Oliva, E. (2009). Pathogenetic pathways in ovarian endometrioid adenocarcinoma: a molecular study of 29 cases. *Am J Surg Pathol*, 33(8), 1157-1163. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181a902e1
- Giudice, L. C., & Kao, L. C. (2004). Endometriosis. *Lancet*, 364(9447), 1789-1799. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
- Gonzalez-Angulo, A. M., Sneige, N., Buzdar, A. U., Valero, V., Kau, S. W., Broglio, K., . . . Cristofanilli, M. (2004). p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res*, 10(18 Pt 1), 6215-6221. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0202
- Gruppo Italiano per lo Studio, d. E. (2001). Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod*, 16(12), 2668-2671.

Literaturverzeichnis

- Guan, B., Mao, T. L., Panuganti, P. K., Kuhn, E., Kurman, R. J., Maeda, D., . . . Shih Ie, M. (2011). Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 35(5), 625-632. doi: 10.1097/PAS.0b013e318212782a
- Guan, B., Wang, T. L., & Shih Ie, M. (2011). ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res*, 71(21), 6718-6727. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1562
- Guichard, C., Amaddeo, G., Imbeaud, S., Ladeiro, Y., Pelletier, L., Maad, I. B., . . . Zucman-Rossi, J. (2012). Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*, 44(6), 694-698. doi: 10.1038/ng.2256
- Guzick, D. S., Silliman, N. P., Adamson, G. D., Buttram, V. C., Jr., Canis, M., Malinak, L. R., & Schenken, R. S. (1997). Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 67(5), 822-829.
- Gylfason, J. T., Dang, D., Petursdottir, V., Benediksdottir, K. R., Geirsson, R. T., Poindexter, A., . . . Bischoff, F. Z. (2005). Quantitative DNA perturbations of p53 in endometriosis: analysis of American and Icelandic cases. *Fertil Steril*, 84(5), 1388-1394. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.031
- Haas, D., Chvatal, R., Reichert, B., Renner, S., Shebl, O., Binder, H., . . . Oppelt, P. (2012). Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*, 286(3), 667-670. doi: 10.1007/s00404-012-2361-z
- Haas, D., Shebl, O., Shamiyeh, A., & Oppelt, P. (2013). The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92(1), 3-7. doi: 10.1111/aogs.12026
- Hara, E., Smith, R., Parry, D., Tahara, H., Stone, S., & Peters, G. (1996). Regulation of p16CDKN2 expression and its implications for cell immortalization and senescence. *Mol Cell Biol*, 16(3), 859-867.
- Harper, J. W., Adami, G. R., Wei, N., Keyomarsi, K., & Elledge, S. J. (1993). The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*, 75(4), 805-816.
- Helgadottir, H., Hoiom, V., Jonsson, G., Tuominen, R., Ingvar, C., Borg, A., . . . Hansson, J. (2014). High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Med Genet*, 51(8), 545-552. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102320
- Ho, L., & Crabtree, G. R. (2010). Chromatin remodelling during development. *Nature*, 463(7280), 474-484. doi: 10.1038/nature08911
- Hohl, M. K. (2011). Ethische Aspekte in Gynäkologie und Geburtshilfe - Im Dialog. *Frauenheilkunde aktuell*, 4, 47-52.
- Hsieh, Y. Y., Tsai, F. J., Chang, C. C., Chen, W. C., Tsai, C. H., Tsai, H. D., & Lin, C. C. (2001). p21 gene codon 31 arginine/serine polymorphism: non-association with endometriosis. *J Clin Lab Anal*, 15(4), 184-187.
- Huber, J. (2017). Endometriose Retrieved 13.10.2017, von <http://www.drhuber.at/endometriose/>
- Hudelist, G., Fritzer, N., Thomas, A., Niehues, C., Oppelt, P., Haas, D., . . . Salzer, H. (2012). Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*, 27(12), 3412-3416. doi: 10.1093/humrep/des316
- Ichikawa, Y., Yoshida, S., Koyama, Y., Hirai, M., Ishikawa, T., Nishida, M., . . . Uchida, K. (1996). Inactivation of p16/CDKN2 and p15/MTS2 genes in different histological types and clinical stages of primary ovarian tumors. *Int J Cancer*, 69(6), 466-470. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19961220)69:6<466::AID-IJC8>3.0.CO;2-2
- Igaki, H., Sasaki, H., Kishi, T., Sakamoto, H., Tachimori, Y., Kato, H., . . . Terada, M. (1994). Highly frequent homozygous deletion of the p16 gene in esophageal cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 203(2), 1090-1095. doi: 10.1006/bbrc.1994.2294
- Ilyas M, & Tomlison IPM. (1997). The interaction of APC, E-cadherin and b-catenin in tumor development and progression. *J Pathol*, 182, 128-137.

Literaturverzeichnis

- Inoue, H., Furukawa, T., Giannakopoulos, S., Zhou, S., King, D. S., & Tanese, N. (2002). Largest subunits of the human SWI/SNF chromatin-remodeling complex promote transcriptional activation by steroid hormone receptors. *J Biol Chem*, 277(44), 41674-41685. doi: 10.1074/jbc.M205961200
- Irving, J. A., Catasus, L., Gallardo, A., Bussaglia, E., Romero, M., Matias-Guiu, X., & Prat, J. (2005). Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the beta-catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol*, 36(6), 605-619. doi: 10.1016/j.humpath.2005.03.005
- Itamochi, H., Oumi, N., Oishi, T., Shoji, T., Fujiwara, H., Sugiyama, T., . . . Harada, T. (2015). Loss of ARID1A expression is associated with poor prognosis in patients with stage I/II clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Clin Oncol*, 20(5), 967-973. doi: 10.1007/s10147-015-0811-x
- Jacobson, T. Z., Duffy, J. M., Barlow, D., Koninckx, P. R., & Garry, R. (2009). Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD001300. doi: 10.1002/14651858.CD001300.pub2
- Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2007). The epigenomics of cancer. *Cell*, 128(4), 683-692. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.029
- Jones, S., Li, M., Parsons, D. W., Zhang, X., Wesseling, J., Kristel, P., . . . Papadopoulos, N. (2012). Somatic mutations in the chromatin remodeling gene ARID1A occur in several tumor types. *Hum Mutat*, 33(1), 100-103. doi: 10.1002/humu.21633
- Jones, S., Wang, T. L., Shih Ie, M., Mao, T. L., Nakayama, K., Roden, R., . . . Papadopoulos, N. (2010). Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science*, 330(6001), 228-231. doi: 10.1126/science.1196333
- Kaaks, R., Lukanova, A., & Kurzer, M. S. (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11(12), 1531-1543.
- Katagiri, A., Nakayama, K., Rahman, M. T., Rahman, M., Katagiri, H., Nakayama, N., . . . Miyazaki, K. (2012). Loss of ARID1A expression is related to shorter progression-free survival and chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma. *Mod Pathol*, 25(2), 282-288. doi: 10.1038/modpathol.2011.161
- Kato, N., Sasou, S., & Motoyama, T. (2006). Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Mod Pathol*, 19(1), 83-89. doi: 10.1038/modpathol.3800492
- Kaufmann, M., Costa, S.-D., & Scharl, A. (2013). *Die Gynäkologie, 3. Auflage*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Ketabi, Z., Bartuma, K., Bernstein, I., Malander, S., Gronberg, H., Bjorck, E., . . . Nilbert, M. (2011). Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol*, 121(3), 462-465. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.02.010
- Klaes, R., Friedrich, T., Spitkovsky, D., Ridder, R., Rudy, W., Petry, U., . . . von Knebel Doeberitz, M. (2001). Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*, 92(2), 276-284.
- Kline, R. C., Wharton, J. T., Atkinson, E. N., Burke, T. W., Gershenson, D. M., & Edwards, C. L. (1990). Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol*, 39(3), 337-346.
- Knabben, L., & Sager, P. (2015). Hereditäre Karzinome in der Gynäkologie. 4-12. Abgerufen von http://www.frauenheilkunde-aktuell.ch/frauenheilkunde-d/PDF-Ordner-FHA-Frauenheilkunde-aktuell/Frauenheilkunde-Aktuell-Ausgabe-15-01/FHA-Artikel_Thema-Hereditaere-Karzinome-in-der-Gynaekologie.pdf
- Köbel, M., Kalloger, S. E., Boyd, N., McKinney, S., Mehl, E., Palmer, C., . . . Huntsman, D. (2008). Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med*, 5(12), e232. doi: 10.1371/journal.pmed.0050232
- Kobel, M., Kalloger, S. E., Lee, S., Duggan, M. A., Kelemen, L. E., Prentice, L., . . . Ovarian Tumor Tissue Analysis, c. (2013). Biomarker-based ovarian carcinoma typing: a histologic investigation in the ovarian tumor tissue analysis consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22(10), 1677-1686. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0391

Literaturverzeichnis

- Koensgen-Mustea, D. (2015). J 11.2 - Tumorerkrankungen in der Gynäkologie – Ovarialkarzinom *Therapie-Handbuch Grundwerk inkl 6. Lfg. (5. Auflage)* (S. 1-7). Munich: Urban & Fischer.
- Komiya, T., Hosono, Y., Hirashima, T., Masuda, N., Yasumitsu, T., Nakagawa, K., . . . Kawase, I. (1997). p21 expression as a predictor for favorable prognosis in squamous cell carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res*, 3(10), 1831-1835.
- Kraus, C., Liehr, T., Hulsken, J., Behrens, J., Birchmeier, W., Grzeschik, K. H., & Ballhausen, W. G. (1994). Localization of the human beta-catenin gene (CTNNB1) to 3p21: a region implicated in tumor development. *Genomics*, 23(1), 272-274. doi: 10.1006/geno.1994.1493
- Kumar, S., Munkarah, A., Arabi, H., Bandyopadhyay, S., Semaan, A., Hayek, K., . . . Ali-Fehmi, R. (2011). Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 204(1), 63 e61-67. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.017
- Kurman, R. J., International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (2014). *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. France: Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2014.
- Kurman, R. J., International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (2014). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* (4th edition Aufl.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Kurman, R. J., & Scully, R. E. (1976). Clear cell carcinoma of the endometrium: an analysis of 21 cases. *Cancer*, 37(2), 872-882.
- Lai, C. R., Hsu, C. Y., Chen, Y. J., Yen, M. S., Chao, K. C., & Li, A. F. (2013). Ovarian cancers arising from endometriosis: a microenvironmental biomarker study including ER, HNF1ss, p53, PTEN, BAF250a, and COX-2. *J Chin Med Assoc*, 76(11), 629-634. doi: 10.1016/j.jcma.2013.07.008
- Lax, S. F., Kendall, B., Tashiro, H., Slebos, R. J., & Hedrick, L. (2000). The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer*, 88(4), 814-824.
- Lax, S. F., Pizer, E. S., Ronnett, B. M., & Kurman, R. J. (1998). Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol*, 29(6), 551-558.
- Lee, Y. H., Heo, J. H., Kim, T. H., Kang, H., Kim, G., Kim, J., . . . An, H. J. (2011). Significance of cell cycle regulatory proteins as malignant and prognostic biomarkers in ovarian epithelial tumors. *Int J Gynecol Pathol*, 30(3), 205-217. doi: 10.1097/PGP.0b013e3182063e71
- Levine, A. J. (1997). p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 88(3), 323-331.
- Leyendecker, G., Wildt, L., & Mall, G. (2009). The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*(280), 529-538.
- Li, M., & Zang, C. (2010). Immunohistochemical characterization of β -catenin in gynecologic tumor and its diagnostic value. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 9(6), 354-358. doi: <https://doi.org/10.1007/s10330-010-0625-2>
- Li, X. Q., Yang, X. L., Zhang, G., Wu, S. P., Deng, X. B., Xiao, S. J., . . . Xiao, G. H. (2013). Nuclear beta-catenin accumulation is associated with increased expression of Nanog protein and predicts poor prognosis of non-small cell lung cancer. *J Transl Med*, 11, 114. doi: 10.1186/1479-5876-11-114
- Lichner, Z., Scorilas, A., White, N. M., Girgis, A. H., Rotstein, L., Wiegand, K. C., . . . Yousef, G. M. (2013). The chromatin remodeling gene ARID1A is a new prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Pathol*, 182(4), 1163-1170. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.007
- Liggett, W. H., Jr., & Sidransky, D. (1998). Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J Clin Oncol*, 16(3), 1197-1206. doi: 10.1200/JCO.1998.16.3.1197
- Lin, H., Wong, R. P., Martinka, M., & Li, G. (2009). Loss of SNF5 expression correlates with poor patient survival in melanoma. *Clin Cancer Res*, 15(20), 6404-6411. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1135
- Liu, G., Xu, P., Fu, Z., Hua, X., Liu, X., Li, W., . . . Jia, X. (2017). Prognostic and Clinicopathological Significance of ARID1A in Endometrium-Related Gynecological Cancers: A Meta-Analysis. doi: 10.1002/jcb.26109

Literaturverzeichnis

- Lu, F. I., Gilks, C. B., Mulligan, A. M., Ryan, P., Allo, G., Sy, K., . . . Clarke, B. A. (2012). Prevalence of loss of expression of DNA mismatch repair proteins in primary epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol*, *31*(6), 524-531. doi: 10.1097/PGP.0b013e31824fe2aa
- Lu, X., Toki, T., Konishi, I., Nikaido, T., & Fujii, S. (1998). Expression of p21WAF1/CIP1 in adenocarcinoma of the uterine cervix: a possible immunohistochemical marker of a favorable prognosis. *Cancer*, *82*(12), 2409-2417.
- MacDonald, B. T., Tamai, K., & He, X. (2009). Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*, *17*(1), 9-26. doi: 10.1016/j.devcel.2009.06.016
- Malats, N., Bustos, A., Nascimento, C. M., Fernandez, F., Rivas, M., Puente, D., . . . Real, F. X. (2005). P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*, *6*(9), 678-686. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70315-6
- Mamo, A., Cavallone, L., Tuzmen, S., Chabot, C., Ferrario, C., Hassan, S., . . . Basik, M. (2012). An integrated genomic approach identifies ARID1A as a candidate tumor-suppressor gene in breast cancer. *Oncogene*, *31*(16), 2090-2100. doi: 10.1038/onc.2011.386
- Mao, T. L., Ardighieri, L., Ayhan, A., Kuo, K. T., Wu, C. H., Wang, T. L., & Shih Ie, M. (2013). Loss of ARID1A expression correlates with stages of tumor progression in uterine endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol*, *37*(9), 1342-1348. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182889dc3
- Mao, T. L., & Shih Ie, M. (2013). The roles of ARID1A in gynecologic cancer. *J Gynecol Oncol*, *24*(4), 376-381. doi: 10.3802/jgo.2013.24.4.376
- Marks, J. R., Davidoff, A. M., Kerns, B. J., Humphrey, P. A., Pence, J. C., Dodge, R. K., . . . Berchuck, A. (1991). Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*, *51*(11), 2979-2984.
- Matsumoto, T., Yamazaki, M., Takahashi, H., Kajita, S., Suzuki, E., Tsuruta, T., & Saegusa, M. (2015). Distinct beta-catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, *144*(3), 452-463. doi: 10.1309/AJCPZ5T2POOFMQVN
- Matsuzaki, S., Botchorishvili, R., Pouly, J. L., & Canis, M. (2014). Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in endometriosis: a potentially effective approach for treatment and prevention. *Mol Cell Ther*, *2*, 36. doi: 10.1186/s40591-014-0036-9
- Matsuzaki, S., & Darcha, C. (2013). In vitro effects of a small-molecule antagonist of the Tcf/ss-catenin complex on endometrial and endometriotic cells of patients with endometriosis. *PLoS One*, *8*(4), e61690. doi: 10.1371/journal.pone.0061690
- Matsuzaki, S., Darcha, C., Maleysson, E., Canis, M., & Mage, G. (2010). Impaired down-regulation of E-cadherin and beta-catenin protein expression in endometrial epithelial cells in the mid-secretory endometrium of infertile patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*(7), 3437-3445. doi: 10.1210/jc.2009-2713
- Mayr, D., & Diebold, J. (2000). Grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, *19*(4), 348-353.
- McCluggage, W. G. (2006). Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol*, *25*(2), 101-120. doi: 10.1097/01.pgp.0000192269.14666.68
- McCluggage, W. G., & Jenkins, D. (2003). p16 immunoreactivity may assist in the distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, *22*(3), 231-235. doi: 10.1097/01.PGP.0000055172.04957.2F
- Meinhold-Heerlein, I., Fotopoulou, C., Harter, P., Kurzeder, C., Mustea, A., Wimberger, P., . . . Sehouli, J. (2016). The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*, *293*(4), 695-700. doi: 10.1007/s00404-016-4035-8
- Melin, A., Sparen, P., Persson, I., & Bergqvist, A. (2006). Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod*, *21*(5), 1237-1242. doi: 10.1093/humrep/dei462
- Meyer, R. (1919). Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Gynäkol* (36), 745-750.

Literaturverzeichnis

- Milde-Langosch, K., Ocon, E., Becker, G., & Loning, T. (1998). p16/MTS1 inactivation in ovarian carcinomas: high frequency of reduced protein expression associated with hyper-methylation or mutation in endometrioid and mucinous tumors. *Int J Cancer*, *79*(1), 61-65.
- Montebugnoli, L., Cervellati, F., Cocchi, R., Farnedi, A., Pennesi, M. G., Flamminio, F., & Foschini, M. P. (2010). Immunohistochemical expression of p16(INK4A) protein as a helpful marker of a subset of potentially malignant oral epithelial lesions: study on a series with long-term follow-up. *Histopathology*, *57*(4), 528-534. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03671.x
- Moon, R. T., Kohn, A. D., De Ferrari, G. V., & Kaykas, A. (2004). WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet*, *5*(9), 691-701. doi: 10.1038/nrg1427
- Moreno-Bueno, G., Gamallo, C., Perez-Gallego, L., de Mora, J. C., Suarez, A., & Palacios, J. (2001). beta-Catenin expression pattern, beta-catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. *Diagn Mol Pathol*, *10*(2), 116-122.
- Morin, P. J. (1999). beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays*, *21*(12), 1021-1030. doi: 10.1002/(SICI)1521-1878(199912)22:1<1021::AID-BIES6>3.0.CO;2-P
- Mostoufzadeh, M., & Scully, R. E. (1980). Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*, *23*(3), 951-963.
- National Center for Biotechnology Information (US). (1998). Genes and Disease - The p53 tumor suppressor protein. Retrieved 21.09.17 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22268/>
- Nazemalhosseini Mojarad, E., Kashfi, S. M., Mirtalebi, H., Almasi, S., Chaleshi, V., Kishani Farahani, R., . . . P, J. K. K. (2015). Prognostic Significance of Nuclear beta-Catenin Expression in Patients with Colorectal Cancer from Iran. *Iran Red Crescent Med J*, *17*(7), e22324. doi: 10.5812/ircmj.22324v2
- Nezhat, F., Cohen, C., Rahaman, J., Gretz, H., Cole, P., & Kalir, T. (2002). Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. *Cancer*, *94*(11), 2935-2940. doi: 10.1002/cncr.10566
- Nie, Z., Xue, Y., Yang, D., Zhou, S., Deroo, B. J., Archer, T. K., & Wang, W. (2000). A specificity and targeting subunit of a human SWI/SNF family-related chromatin-remodeling complex. *Mol Cell Biol*, *20*(23), 8879-8888.
- O'Neill, C. J., & McCluggage, W. G. (2006). p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol*, *13*(1), 8-15. doi: 10.1097/01.pap.0000201828.92719.f3
- Ogawa, S., Kaku, T., Amada, S., Kobayashi, H., Hirakawa, T., Ariyoshi, K., . . . Nakano, H. (2000). Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*, *77*(2), 298-304. doi: 10.1006/gyno.2000.5765
- Palacios, J., & Gamallo, C. (1998). Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*, *58*(7), 1344-1347.
- Parsons, L., & Cesare, F. (1959). Wertheim hysterectomy in the treatment of endometrial carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*, *108*(5), 582-590.
- Pathak, A., Singh, M., Agarwal, A., & Amit, S. (2017). Determination of p16 overexpression as an indicator of human papillomavirus infection in oral dysplasia and carcinoma. *Indian J Dent Res*, *28*(4), 418-423. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_79_15
- Pathologie Vechta, P. (2007). Immunreaktiver Score (IRS) Retrieved 15.09.2017, 2017, von https://www.pathologie-vechta.de/deu/physicians/knowledgebase/classifications/hormone_receptors.php
- Pearce, C. L., Templeman, C., Rossing, M. A., Lee, A., Near, A. M., Webb, P. M., . . . Ovarian Cancer Association, C. (2012). Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*, *13*(4), 385-394. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70404-1
- Phillips, V., Kelly, P., & McCluggage, W. G. (2009). Increased p16 expression in high-grade serous and undifferentiated carcinoma compared with other morphologic types of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, *28*(2), 179-186. doi: 10.1097/PGP.0b013e318182c2d2
- Prat, J., & Oncology, F. C. o. G. (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*, *124*(1), 1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001

Literaturverzeichnis

- Prentice, L., Stewart, A., Mohiuddin, S., & Johnson, N. P. (2012). What is endosalpingiosis? *Fertil Steril*, 98(4), 942-947. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.039
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., & Deutzmann, R. (2012). *Duale Reihe Biochemie, 3. Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rayess, H., Wang, M. B., & Srivatsan, E. S. (2012). Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *Int J Cancer*, 130(8), 1715-1725. doi: 10.1002/ijc.27316
- Rechsteiner, M., Zimmermann, A. K., Wild, P. J., Caduff, R., von Teichman, A., Fink, D., . . . Noske, A. (2013). TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol*, 95(2), 235-241. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.08.004
- Reed, A. L., Califano, J., Cairns, P., Westra, W. H., Jones, R. M., Koch, W., . . . Sidransky, D. (1996). High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 56(16), 3630-3633.
- Reid-Nicholson, M., Iyengar, P., Hummer, A. J., Linkov, I., Asher, M., & Soslow, R. A. (2006). Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol*, 19(8), 1091-1100. doi: 10.1038/modpathol.3800620
- Reimers, N., Kasper, H. U., Weissenborn, S. J., Stutzer, H., Preuss, S. F., Hoffmann, T. K., . . . Klusmann, J. P. (2007). Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer*, 120(8), 1731-1738. doi: 10.1002/ijc.22355
- Remmele, W., & Stegner, H. E. (1987). Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe*, 8(3), 138-140.
- Robert-Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland (Hrsg). (2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin.
- Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). (2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe*. Berlin.
- Roh, J. W., Kim, J. W., Park, N. H., Song, Y. S., Park, I. A., Park, S. Y., . . . Lee, H. P. (2004). p53 and p21 genetic polymorphisms and susceptibility to endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 93(2), 499-505. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.02.005
- Roman, H., Ness, J., Suci, N., Bridoux, V., Gourcerol, G., Leroi, A. M., . . . Savoye, G. (2012). Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod*, 27(12), 3440-3449. doi: 10.1093/humrep/des322
- Rosen, D. G., Zhang, Z., Chang, B., Wang, X., Lin, E., & Liu, J. (2010). Low membranous expression of beta-catenin and high mitotic count predict poor prognosis in endometrioid carcinoma of the ovary. *Mod Pathol*, 23(1), 113-122. doi: 10.1038/modpathol.2009.141
- Sainz de la Cuesta, R., Eichhorn, J. H., Rice, L. W., Fuller, A. F., Jr., Nikrui, N., & Goff, B. A. (1996). Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 60(2), 238-244.
- Sainz de la Cuesta, R., Izquierdo, M., Canamero, M., Granizo, J. J., & Manzarbeitia, F. (2004). Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 113(1), 87-93. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00367-1
- Samartzis, E. P., Noske, A., Dedes, K. J., Fink, D., & Imesch, P. (2013). ARID1A mutations and PI3K/AKT pathway alterations in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas. *Int J Mol Sci*, 14(9), 18824-18849. doi: 10.3390/ijms140918824
- Sampson, J. A. (1927). Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*, 3(2), 93-110 143.
- Sano, T., Oyama, T., Kashiwabara, K., Fukuda, T., & Nakajima, T. (1998). Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol*, 153(6), 1741-1748. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65689-1
- Sarbia, M., & Gabbert, H. E. (2000). Modern pathology: prognostic parameters in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Recent Results Cancer Res*, 155, 15-27.

Literaturverzeichnis

- Sato, N., Tsunoda, H., Nishida, M., Morishita, Y., Takimoto, Y., Kubo, T., & Noguchi, M. (2000). Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res*, *60*(24), 7052-7056.
- Sauermost, R., Freudig, D., Bonk, M., Sendtko, A., FGenau, H., & Gack, C. (1999). Lexikon der Biologie - p53 Protein, Spektrum Akademischer Verlag Retrieved 21.09.17, von <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/p53-protein/53394>
- Schlosshauer, P. W., Ellenson, L. H., & Soslow, R. A. (2002). Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol*, *15*(10), 1032-1037. doi: 10.1097/01.MP.0000028573.34289.04
- Scholten, A. N., Creutzberg, C. L., van den Broek, L. J., Noordijk, E. M., & Smit, V. T. (2003). Nuclear beta-catenin is a molecular feature of type I endometrial carcinoma. *J Pathol*, *201*(3), 460-465. doi: 10.1002/path.1402
- Schweppe, K. W. (2005). Endometriose. Aktueller Stand von Diagnose und Therapie. *Frauenarzt*(46), 373-381.
- Shain, A. H., & Pollack, J. R. (2013). The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers. *PLoS One*, *8*(1), e55119. doi: 10.1371/journal.pone.0055119
- Shapiro, G. I., Edwards, C. D., Kobzik, L., Godleski, J., Richards, W., Sugarbaker, D. J., & Rollins, B. J. (1995). Reciprocal Rb inactivation and p16INK4 expression in primary lung cancers and cell lines. *Cancer Res*, *55*(3), 505-509.
- Shih Ie, M., & Kurman, R. J. (2004). Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, *164*(5), 1511-1518.
- Skirnisdottir, I., & Seidal, T. (2013). Association of p21, p21 p27 and p21 p53 status to histological subtypes and prognosis in low-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer Genomics Proteomics*, *10*(1), 27-34.
- Skirnisdottir, I. A., Sorbe, B., Lindborg, K., & Seidal, T. (2011). Prognostic impact of p53, p27, and C-MYC on clinicopathological features and outcome in early-stage (FIGO I-II) epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, *21*(2), 236-244. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820986e5
- Smith-Bindman, R., Kerlikowske, K., Feldstein, V. A., Subak, L., Scheidler, J., Segal, M., . . . Grady, D. (1998). Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*, *280*(17), 1510-1517.
- Staebler, A., & Diebold, J. (2007). [Molecular pathology of epithelial ovarian neoplasias: from the phenotype-genotype correlation to new targets in diagnostics and therapy]. *Pathologe*, *28*(3), 180-186. doi: 10.1007/s00292-007-0910-1
- Stamp, J. P., Gilks, C. B., Wesseling, M., Eshragh, S., Ceballos, K., Anglesio, M. S., . . . Carey, M. S. (2016). BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, *26*(5), 825-832. doi: 10.1097/IGC.0000000000000698
- Statistisches Bundesamt. (2014). Die 10 häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen. Abgerufen von <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitaonseinrichtungen/Tabellen/KrebsWeiblich.html>
- Stern, R. C., Dash, R., Bentley, R. C., Snyder, M. J., Haney, A. F., & Robboy, S. J. (2001). Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol*, *20*(2), 133-139.
- Stiftung Endometrioseforschung. (2012). Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose (ENZIAN). Weinsee: Keckstein.
- Stoffel, E. M. (2010). Lynch Syndrome/Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (HNPCC). *Minerva Gastroenterol Dietol*, *56*(1), 45-53.
- Storey, D. J., Rush, R., Stewart, M., Rye, T., Al-Nafussi, A., Williams, A. R., . . . Gabra, H. (2008). Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer*, *112*(10), 2211-2220. doi: 10.1002/cncr.23438
- Streppel, M. M., Lata, S., DelaBastide, M., Montgomery, E. A., Wang, J. S., Canto, M. I., . . . McCombie, W. R. (2014). Next-generation sequencing of endoscopic biopsies identifies ARID1A as a tumor-suppressor gene in Barrett's esophagus. *Oncogene*, *33*(3), 347-357. doi: 10.1038/onc.2012.586

Literaturverzeichnis

- Tsuda, H., Yamamoto, K., Inoue, T., Uchiyama, I., & Umesaki, N. (2000). The role of p16-cyclin d/CDK-pRb pathway in the tumorigenesis of endometrioid-type endometrial carcinoma. *Br J Cancer*, *82*(3), 675-682. doi: 10.1054/bjoc.1999.0980
- Tunn, R., Hanzal, E., & Perucchini, D. (2009). *Urogynäkologie in Praxis und Klinik*: Walter de Gruyter GmbH
- Tuttliès, F., Keckstein, J., Ulrich, U., Possover, M., Schweppe, K. W., Wustlich, M., . . . Tinneberg, H. R. (2005). [ENZIAn-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol*, *127*(5), 275-281. doi: 10.1055/s-2005-836904
- Ulrich, U., Drienko, E., Müller, F., & Keckstein, J. (2012). Chirurgische Therapie der Endometriose: Möglichkeiten und Grenzen. *Med Forschung/Exzellenzforschung in der Medizin*(3), 56-62.
- Ulrich, U., Rhiem, K., Kaminski, M., Wardelmann, E., Trog, D., Valter, M., & Richter, O. N. (2005). Parametrial and rectovaginal adenocarcinoma arising from endometriosis. *Int J Gynecol Cancer*, *15*(6), 1206-1209. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.00184.x
- Ural, B. (2012). Cell Cycle. Lizenz: CC BY-SA 3.0: Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.
- Van Gorp, T., Amant, F., Neven, P., Vergote, I., & Moerman, P. (2004). Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, *18*(2), 349-371. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2003.03.001
- van Noort, M., & Clevers, H. (2002). TCF transcription factors, mediators of Wnt-signaling in development and cancer. *Dev Biol*, *244*(1), 1-8. doi: 10.1006/dbio.2001.0566
- Vang, R., Barner, R., Wheeler, D. T., & Strauss, B. L. (2004). Immunohistochemical staining for Ki-67 and p53 helps distinguish endometrial Arias-Stella reaction from high-grade carcinoma, including clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, *23*(3), 223-233.
- Vang, R., Shih Ie, M., & Kurman, R. J. (2009). Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*, *16*(5), 267-282. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa
- Vasileiou, G., Ekici, A. B., Uebe, S., Zweier, C., Hoyer, J., Engels, H., . . . Hadjihannas, M. V. (2015). Chromatin-Remodeling-Factor ARID1B Represses Wnt/beta-Catenin Signaling. *Am J Hum Genet*, *97*(3), 445-456. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.002
- Vercellini, P., Parazzini, F., Bolis, G., Carinelli, S., Dindelli, M., Vendola, N., . . . Crosignani, P. G. (1993). Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*, *169*(1), 181-182.
- Vlahos, N. F., Economopoulos, K. P., & Fotiou, S. (2010). Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, *24*(1), 39-50. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.08.004
- Voeller, H. J., Truica, C. I., & Gelmann, E. P. (1998). Beta-catenin mutations in human prostate cancer. *Cancer Res*, *58*(12), 2520-2523.
- Voutilainen, K. A., Anttila, M. A., Sillanpaa, S. M., Ropponen, K. M., Saarikoski, S. V., Juhola, M. T., & Kosma, V. M. (2006). Prognostic significance of E-cadherin-catenin complex in epithelial ovarian cancer. *J Clin Pathol*, *59*(5), 460-467. doi: 10.1136/jcp.2005.029876
- Wallwiener, D., & Bamberg, M. (2003). Endometriumkarzinome - gute Heilungschancen bei steigender Inzidenz. *Onkologe*(11), 1191-1194.
- Wang, D. D., Chen, Y. B., Pan, K., Wang, W., Chen, S. P., Chen, J. G., . . . Xia, J. C. (2012). Decreased expression of the ARID1A gene is associated with poor prognosis in primary gastric cancer. *PLoS One*, *7*(7), e40364. doi: 10.1371/journal.pone.0040364
- Wang, H., Wang, H., Makki, M. S., Wen, J., Dai, Y., Shi, Q., . . . Wang, J. (2014). Overexpression of beta-catenin and cyclinD1 predicts a poor prognosis in ovarian serous carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*, *7*(1), 264-271.
- Wang, K., Kan, J., Yuen, S. T., Shi, S. T., Chu, K. M., Law, S., . . . Leung, S. Y. (2011). Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet*, *43*(12), 1219-1223. doi: 10.1038/ng.982
- Wang, X., Nagl, N. G., Jr., Flowers, S., Zweitzig, D., Dallas, P. B., & Moran, E. (2004). Expression of p270 (ARID1A), a component of human SWI/SNF complexes, in human tumors. *Int J Cancer*, *112*(4), 636. doi: 10.1002/ijc.20450

Literaturverzeichnis

- Weyerstahl, T., & Stauber, M. (2013). *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, 4. Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Wiegand, K. C., Lee, A. F., Al-Agha, O. M., Chow, C., Kalloger, S. E., Scott, D. W., . . . Huntsman, D. G. (2011). Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol*, *224*(3), 328-333. doi: 10.1002/path.2911
- Wiegand, K. C., Shah, S. P., Al-Agha, O. M., Zhao, Y., Tse, K., Zeng, T., . . . Huntsman, D. G. (2010). ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, *363*(16), 1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1008433
- Wilsker, D., Probst, L., Wain, H. M., Maltais, L., Tucker, P. W., & Moran, E. (2005). Nomenclature of the ARID family of DNA-binding proteins. *Genomics*, *86*(2), 242-251. doi: 10.1016/j.ygeno.2005.03.013
- Wong, S. C., Lo, E. S., Chan, A. K., Lee, K. C., & Hsiao, W. L. (2003). Nuclear beta catenin as a potential prognostic and diagnostic marker in patients with colorectal cancer from Hong Kong. *Mol Pathol*, *56*(6), 347-352.
- Wu, J. N., & Roberts, C. W. (2013). ARID1A mutations in cancer: another epigenetic tumor suppressor? *Cancer Discov*, *3*(1), 35-43. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0361
- Xia, X., Ma, Q., Li, X., Ji, T., Chen, P., Xu, H., . . . Ma, D. (2011). Cytoplasmic p21 is a potential predictor for cisplatin sensitivity in ovarian cancer. *BMC Cancer*, *11*, 399. doi: 10.1186/1471-2407-11-39
- Xiao, W., Awadallah, A., & Xin, W. (2012). Loss of ARID1A/BAF250a expression in ovarian endometriosis and clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, *5*(7), 642-650.
- Yamamoto, S., Tsuda, H., Takano, M., Tamai, S., & Matsubara, O. (2012a). Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol*, *25*(4), 615-624. doi: 10.1038/modpathol.2011.189
- Yamamoto, S., Tsuda, H., Takano, M., Tamai, S., & Matsubara, O. (2012b). PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. *Virchows Arch*, *460*(1), 77-87. doi: 10.1007/s00428-011-1169-8
- Yan, H. B., Wang, X. F., Zhang, Q., Tang, Z. Q., Jiang, Y. H., Fan, H. Z., . . . Liu, F. (2014). Reduced expression of the chromatin remodeling gene ARID1A enhances gastric cancer cell migration and invasion via downregulation of E-cadherin transcription. *Carcinogenesis*, *35*(4), 867-876. doi: 10.1093/carcin/bgt398
- Yang, Z. Y., Perkins, N. D., Ohno, T., Nabel, E. G., & Nabel, G. J. (1995). The p21 cyclin-dependent kinase inhibitor suppresses tumorigenicity in vivo. *Nat Med*, *1*(10), 1052-1056.
- Yemelyanova, A., Vang, R., Kshirsagar, M., Lu, D., Marks, M. A., Shih Ie, M., & Kurman, R. J. (2011). Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol*, *24*(9), 1248-1253. doi: 10.1038/modpathol.2011.85
- Ying, T. H., Tseng, C. J., Tsai, S. J., Hsieh, S. C., Lee, H. Z., Hsieh, Y. H., & Bau, D. T. (2011). Association of p53 and CDKN1A genotypes with endometriosis. *Anticancer Res*, *31*(12), 4301-4306.
- Yokoyama, Y., Matsushita, Y., Shigeto, T., Futagami, M., & Mizunuma, H. (2014). Decreased ARID1A expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*, *25*(1), 58-63. doi: 10.3802/jgo.2014.25.1.58
- Yokoyama, Y., Mori, S., Hamada, Y., Hieda, M., Kawaguchi, N., Shaker, M., . . . Matsuura, N. (2011). Platelet-derived growth factor regulates breast cancer progression via beta-catenin expression. *Pathobiology*, *78*(5), 253-260. doi: 10.1159/000328061
- Yoon, N., Yoon, G., Park, C. K., & Kim, H. S. (2016). Stromal p16 expression is significantly increased in malignant ovarian neoplasms. *Oncotarget*, *7*(40), 64665-64673. doi: 10.18632/oncotarget.11660
- Yu, H. C., Lin, C. Y., Chang, W. C., Shen, B. J., Chang, W. P., Chuang, C. M., & Task Force on Carcinogenesis of Endometrial, C. (2015). Increased association between endometriosis and endometrial cancer: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer*, *25*(3), 447-452. doi: 10.1097/IGC.0000000000000384

Literaturverzeichnis

- Zhang, Y., Liu, B., Zhao, Q., Hou, T., & Huang, X. (2014). Nuclear localizaiton of beta-catenin is associated with poor survival and chemo-/radioresistance in human cervical squamous cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 7(7), 3908-3917.
- Zigeuner, R., Ratschek, M., Rehak, P., Schips, L., & Langner, C. (2004). Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology*, 63(4), 651-655. doi: 10.1016/j.urology.2003.11.011
- Zirbes, T. K., Baldus, S. E., Moenig, S. P., Nolden, S., Kunze, D., Shafizadeh, S. T., . . . Dienes, H. P. (2000). Prognostic impact of p21/waf1/cip1 in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 89(1), 14-18.

Publikationen

11 Publikationen

Posterpräsentationen:

ARID1A and β -Catenin are two independent prognosticators in Type I ovarian cancer and its related endometrial cancer.

Marlene Heckl, Linda Hertlein, Udo Jeschke, Doris Mayr
eingereicht bei der ESC Berlin 2016

Paper:

The ARID1A, p53 and β -Catenin statuses are strong prognosticators in clear cell and endometrioid carcinoma of the ovary and the endometrium.

Marlene Heckl, Elisa Schmoekel, Linda Hertlein, Miriam Rottmann, Udo Jeschke, Doris Mayr
eingereicht bei PLOS ONE, 16/02/2018

Danksagung

12 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med T. Kirchner für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Institutsleitung durchzuführen und Frau Dr. Linda Hertlein für die Ideenfindung des Themas und die Motivation zur Durchführung der Dissertation.

Bei Frau Prof. Dr. Doris Mayr bedanke ich mich ganz herzlich für die zuverlässige Betreuung dieser Doktorarbeit, ihre Anregungen sowie stetige Hilfsbereitschaft bei jeglichen Fragen und Problemen. Auch Frau Dr. Elisa Schmoekel möchte ich für die großzügige Unterstützung bei allen meinen Fragen danken.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. Udo Jeschke für die Unterstützung und Motivation bei der Themensuche und die Möglichkeit mit seinem Labor zusammen zu arbeiten.

Ich danke Frau Christina Kuhn und dem restlichen Team von Prof. Dr. Udo Jeschke (wie Simone Hofmann, Sandra Schulze, Irmgard Wiest und Susanne Kunze) für die stets geduldige Beantwortung aller Fragen und praktische Unterstützung bei den organisatorischen Sachverhalten.

Mein Dank gilt darüber hinaus allen Mitarbeitern des Pathologischen Instituts, besonders den Medizinisch-Technischen Angestellten, den Verwaltungsangestellten, den Mitgliedern der Haustechnik und dem Reinigungspersonal.

Und last but not least möchte ich besonders meinen Eltern Wolfgang und Sigrid danken für die Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion, außerdem Timmy, mit dem ich auf unseren Spaziergängen zuverlässig einen freien Kopf bekommen konnte (du fehlst mir Kleiner!) und natürlich Charlie, der mir nach anstrengenden Stunden immer wieder ein Lächeln aufs Gesicht zaubern konnte (der Luftballon ist nur für dich). 🎈

Eidesstattliche Versicherung

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Marlene Heckl, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**Untersuchung verschiedener Tumorsuppressorgene bei
endometrioiden und klarzelligen
Ovarial- sowie Endometriumkarzinomen und Endometrioseherden
- Korrelation zum pathomorphologischen Befund und klinischen Verlauf**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Marlene Heckl

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

München, den 12.02.2021