

4 Diskussion

4.1 Vergleich von DNA-Image-Zytometrie und Flow-Zytometrie

Ein Vergleich der DNA-Image-Zytometrie mit der Flow-Zytometrie und ihrer Vor- und Nachteile ist ein in der Literatur viel behandeltes Thema und Inhalt zahlreicher Studien [11][12][44][89][108][130]. Die meisten Daten wurden mittels Flow-Zytometrie erhoben. Mit ihr können große Zellpopulationen in kurzer Zeit analysiert werden, und sie ermöglicht die Beurteilung der S-Phasenfraktion, Ploidie und des DNA-Index [24][66].

Der Nachteil der Methode liegt darin, dass in einer Analyse von sehr vielen Zellen nur grobe Veränderungen der DNA erfasst werden. Geringgradige Aneuploidie in Tumoren entzieht sich damit der Flow-Zytometrie.

Die Image-Zytometrie ist sensitiv, reproduzierbar, und Unterschiede bezüglich der Dignität können herausgearbeitet werden [12]. Ein Vorteil der Image-Zytometrie besteht in der Möglichkeit der Messung von Routinepräparaten. Diese Schnitte und Routineausstriche müssen nach Feulgen, einer speziellen Kernfärbung, umgefärbt werden [18]. Die Image-Zytometrie analysiert im Vergleich zur Flow-Zytometrie nur wenige hundert Zellen, kleinere Abweichungen im DNA-Gehalt können problemlos erfasst werden [127]. Die Überprüfung der Messergebnisse sowie ein Nachmessen der Präparate durch vorheriges Abspeichern der gemessenen Bilder ist zu jeder Zeit möglich. Die niedrigeren Kosten der Image-Analyse gegenüber der Flow-Zytometrie stellen einen weiteren Vorteil dar.

Ein Nachteil der DNA-Image-Analyse liegt in der kleineren Anzahl gemessener Zellen, dies hat eine schlechtere Histogrammauflösung und eine statistisch geringere Signifikanz der Messergebnisse zur Folge [54].

Kaern und Mitarbeiter [68] verglichen an 37 Karzinomen die Flow-Zytometrie mit der Image-Zytometrie. Sie fanden in 81% der untersuchten Karzinome Übereinstimmung.

In 19% der Fälle wichen die Ergebnisse voneinander ab, in denen mit der Flow-Zytometrie in 5 Fällen diploide Zellen, hingegen mit der Image-Zytometrie aneuploide Zellen vermessen wurden. Aus dem Vergleich folgert Kaern, dass die Image-Zytometrie eine genauere Methode zum Auffinden aneuploider Zellen ist. Die Image-Zytometrie ermöglicht die visuelle Auswahl verdächtiger Tumorzellen am Bildschirm. Das Mitmessen von umliegendem Gewebe wird vermieden, und die Selektion von malignen Zellen ermöglicht [15][23][35][58]. Dies erklärt die wesentlich geringeren Anteile diploider Zellen bei der Image-Zytometrie. Durch das gezielte Aufsuchen der Tumorzellen in gemischten Populationen werden somit höhere Aneuploidieraten ermittelt. Die Visualisierung und morphologische Identifizierung einzelner aneuploider Zellen innerhalb diploider Populationen erlangt besondere Bedeutung bei der Analyse prämaligener Läsionen und mikroinvasiver Tumoren [119]. Hier können mit Hilfe der Einzelzellinterpretation einzelne, frühe Veränderungen festgestellt werden. Diese "rare events" kann die Flow-Zytometrie nicht berücksichtigen [14]. Die Einführung des Malignitätsgrades an Tumoren durch Böcking et al. [17] stellte für die DNA-Image-Analyse eine erhebliche Erweiterung des Spektrums objektiver, reproduzierbarer Parameter dar. Nach Drescher et al. [41] können mit Hilfe der Image-Zytometrie wichtige prognostische Informationen an ovariellen Borderlinetumoren geliefert werden.

4.2 Diskussion von Material und Methode

DNA-Messungen an archiviertem Material sind aufgrund von Kernquerschnitten schwierig [72]. Bei verschiedenen Kerngrößen in einem Gewebeschnitt ist man nie sicher, ob der Querschnitt repräsentativ für einen kleinen Kern oder einen tangentialen Querschnitt eines großen Kerns ist.

Ein Nachteil der Methode ist die unvermeidbare Messung von bruchstückhaften Zellkernen und Kernüberlagerungen in Geweben hoher Zelldichte und die unterschiedliche Kondensation des Chromatins in den Zellkernen während

verschiedener Funktionszustände. Daher können Messfehler durch Kernüberlagerungen entstehen. Lai und Mitarbeiter [81] beschreiben, dass falsche aneuploide Werte durch den Grad der Gewebsnekrose, Degeneration und Leukozyteninfiltration möglich sind.

Eine Schwäche der Methode ist die Schnittdicke. Dicke Schnitte bieten die Vorteile, dass ein großer Prozentsatz der Zellen im Schnitt eingebettet ist und die Zellen in der Projektion in ihrer tatsächlichen Größe sichtbar sind. Dünne Schnitte hingegen führen mit größerer Wahrscheinlichkeit zu Teilanschnitten, die keine direkte Aussage über die Größenverhältnisse zulassen (Tomatensalat-Problem). Durch das Fehlen der komplexen Überlagerungen und Projektionen (Holmes-Effekt) können aber relativ einfache quantitative Beziehungen für die Berechnung der stereologischen Schätzwerte abgeleitet werden [27]. Die "touch imprint" Methode wird zum Teil als das optimale Verfahren in der DNA-Zytometrie angesehen, da Schnittdickenprobleme vermieden werden [23][55][62][75][88][105].

Mickel et al. [88] fanden für die Image-Zytometrie heraus, dass 8 µm dicke Schnitte geeignet sind, um die völlige Absorption an tetraploiden Zellen zu erreichen. Werden präparative Standards unter Einbeziehung mathematischer Algorithmen und einer Schnittdickenkorrektur berücksichtigt, zeigen sich bei vergleichenden Zellmessungen an zytologischen Präparaten und histologischen Schnitten Übereinstimmungen [58][118][132].

Fu et al. [51] empfehlen, an Querschnitten eine große Anzahl von Kernen zu vermessen. Diesem Vorschlag folgend haben wir im Idealfall 250 Zellen pro Tumor vermessen. Da sich das Gewebe meist in Epithelverbänden darstellt, muss jede auffällige Zelle einzeln manuell gesteuert getrennt werden. So erklärt es sich, dass eine Untersuchung bis zu zwei Stunden erfordern kann. Oft werden aufgrund methodischer Probleme Materialfehler erst am Bildanalysegerät sichtbar. Hierbei werden vom Computer zu vermessende eingestellte Epithelverbände infolge unzureichender Analysierbarkeit "en bloc" eliminiert.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Unterschiedliche Strategien in der operativen und systemischen Behandlung von Borderlinetumoren und Ovarialkarzinomen unterstreichen die Bedeutung einer exakten histologischen Diagnose. Ein wesentliches Problem des klassischen histologischen oder zytologischen Gradings liegt in seiner mangelhaften intra- und interindividuellen Reproduzierbarkeit. Eine höhere Übereinstimmungsrate als 75% lässt sich selbst in renommierten pathologischen Instituten nicht erbringen [8][9][69][74][103].

Für Ärzte und Patientinnen bedeutet dies einen erheblichen Unsicherheitsfaktor mit der Forderung nach zusätzlichen morphometrischen Untersuchungen. Die Forderung an die Histologie, reproduzierbare Ergebnisse zur morphologischen Diagnostik von Borderlinetumoren und ihnen morphologisch ähnelnden Geschwülsten zu liefern, lässt sich bis heute nicht erfüllen. Die DNA-Zytometrie stellt eine viel versprechende Methode dar, um sowohl Zystadenome als auch Karzinome bezüglich ihres Malignitätsgrades zu charakterisieren.

Die Bedeutung der DNA-Zytometrie wurde an Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinomen mittels Flow-Zytometrie erarbeitet. Ungünstig ist, dass trotz einer Analyse von sehr viel Zellen nur grobe Veränderungen der DNA erfasst werden. Dies erklärt, dass Borderlinetumore flow-zytometrisch in 75->90% und seröse invasive Ovarialkarzinome in >30% als diploid gelten wobei sich geringgradige Aneuploidie in Tumoren der Methode entziehen [70][74][127]. Baak [10] beschreibt Aneuploidie an Borderlinetumoren, jedoch sei die Aussagekraft dieser morphometrischen Analysen aufgrund der geringen Sensitivität der Flow-Zytometrie begrenzt. Griffith et al. [57] fanden an sämtlichen (n=21, n=6) von ihnen untersuchten Borderlinetumoren Diploidie. Kaern und Tropé [67] analysierten 64 Borderlinetumore, von denen 42 (66%) diploid und 22 (34%) aneuploid waren. Viele Autoren schlussfolgern, dass Borderlinetumore mit ungünstigen zellkinetischen Kriterien, besonders nicht diploide Formen mit hohem DNA-Gehalt der Zellen, prognostisch ungünstiger seien als die Tumore, die zellkinetisch den Zystadenomen ähneln [66][75][76][127].

In unserer Studie zeigen sich beim Vergleich von Zystadenomen mit Borderlinetumoren signifikante Unterschiede. Borderlinetumore weisen deutlich weniger diploide Zellen als Zystadenome auf. Tetraploide Zellen sind an allen Borderlinetumoren nachweisbar und nehmen im Vergleich zu Zystadenomen um mehr als das Doppelte zu. In 94% der Fälle sind an Borderlinetumoren niedrig aneuploide Zellen nachweisbar. Hoch aneuploide Zellen zeigen sich nur in 17%. Nach Auer et al. [3] ergaben DNA-Messungen mit der Image-Zytometrie zwischen benignen und Borderlinetumoren keine klare Abgrenzung.

Nach der Beschreibung von Böcking 1990 [18] ist es nicht sinnvoll, bei der Suche nach aneuploiden Zellen oder DNA-Verteilungen normale Zellen mitzumessen, es sei denn zur Eichung. Da es gilt, seltene aneuploide Zellen zu finden, ist es grundsätzlich erlaubt, die morphologisch verdächtigen Zellen zu suchen und zu messen, da diese, und nicht normale Zellen, möglicherweise aneuploiden DNA-Gehalt aufweisen. Damit erklärt sich in unseren Untersuchungen, dass 94% der Borderlinetumore aneuploide Zellen aufweisen. Selbst in Zystadenomen finden sich diese in >80%. Allein das Merkmal, dass ein Tumor aneuploide Zellen aufweist, erlaubt hiermit noch nicht, die Dignität oder den Malignitätsgrad eines Tumors näher zu charakterisieren. Es ist vielmehr die Zahl der niedrig aneuploiden und hoch aneuploiden Zellen in einer Tumorzellpopulation, die es erlaubt, Tumore einem objektivierbaren Grading zu unterziehen.

In dieser Studie lässt sich Aneuploidie in allen Ovariakarzinomen und beinahe allen Borderlinetumoren nachweisen. Auch in benignen Zystadenomen finden sich einzelne aneuploide Zellen. Erst der Grad der Aneuploidie, die Anzahl niedrig und hoch aneuploider und tetraploider Zellen in einer Tumorzellpopulation, erlaubt, Tumoren einer näheren Charakterisierung und einem objektivierbaren Grading zu unterziehen. Borderlinetumoren gleich welchen Typs haben hierbei signifikant mehr tetraploide und aneuploide Zellen als benigne Tumoren, aber weniger als invasive Karzinome.

Es stellt sich die Frage aus welchem Grund auch Zystadenome über niedrig aneuploide Zellen verfügen, zumal Aneuploidie als Marker für Malignität gilt [16][20][21]. Ein Erklärungsansatz berücksichtigt technische Probleme bei der Bildanalyse.

Da der DNA-Gehalt proportional über den Parameter "optische Dichte" ermittelt wird, kann so manches Gebilde (Artefakte, unsaubere Färbung), das sich dem Anwender am Bildanalysegerät als Tumorzelle anbietet, einen erhöhten DNA-Gehalt vortäuschen. Dagegen spricht die hohe Anzahl an Proben, in denen niedrig aneuploide Zellen gefunden wurden. Es erscheint daher eher denkbar, dass morphologisch als benigne klassifizierte Zystadenome der Ovarien ein wenn auch nur geringes malignes Potential aufweisen können [81]. Nach Fox [48] können sich Adenokarzinome aus wachsenden benignen Zystadenomen oder aus Neubildungen von Borderlinemalignität entwickeln. Dies ist im Hinblick auf jüngere Patientinnen mit doppelseitigen Zystadenomen oder Borderlinetumoren bei gleichzeitigem Kinderwunsch von klinischer Bedeutung [121]. Es bleibt anzumerken, dass Aneuploidie nicht automatisch mit Malignität verbunden ist. Auch gutartige Veränderungen können mit einem aneuploiden Muster behaftet sein, genauso wie es umgekehrt auch diploide Muster bei bösartigen Veränderungen gibt [4].

Beim Vergleich von serösen Zystadenomen und serösen Borderlinetumoren zeigen sich für alle Ploidieparameter signifikante Unterschiede. Erhardt et al. [43] beschreiben, dass mit zunehmend histologischem Malignitätsgrad eine Assoziation zu höherem DNA-Gehalt besteht. Der DNA-Gehalt an Adenomen ist vorwiegend im diploiden Bereich zu finden. Unsere Untersuchung bestätigt diese Ergebnisse.

Nictolis De et al. [93] berichtet von signifikanten Unterschieden zwischen muzinösen benignen und muzinösen Borderlinetumoren. Unsere Untersuchung bestätigt diese Beobachtung. Muzinöse Zystadenome haben vermehrt diploide Zellen. Muzinöse Borderlinetumoren dagegen signifikant mehr tetraploide und aneuploide Zellen.

Zwischen serösen und muzinösen Borderlinetumoren zeigen sich bis auf die 9c-exceeding-rate an keinem der Ploidieparameter signifikante Unterschiede. Beide Gruppen weisen ähnlich viele niedrig aneuploide Zellen auf.

Durch die geringe Fallzahl und einen Median von jeweils 0 sind diese beiden Tumorentitäten an dem Ploidieparameter $>9c$ - $<16c$ zusätzlich mit dem Fisher-Test

überprüft worden. Die Untersuchung zeigt für diesen Ploidieparameter keinen signifikanten Unterschied.

In frühen Stadien unterscheiden sich muzinöse Borderlinetumoren von serösen bezüglich des Überlebens nicht [97]. Der DNA-zytometrische Malignitätsgrad mit gegenüber den serösen Typen vermehrt hoch aneuploiden Zellen passt hingegen zu den bekannten ungünstigen Überlebenszeiten muzinöser Borderlinetumore höherer Stadien [73][112].

Die Prognose des Borderlinetumors wird als sehr günstig angesehen, hängt aber von verschiedenen Faktoren ab [53]. Zum einen sind dies die Tumorlast und das Tumorstadium (FIGO), das wesentlich von einem ausreichenden intraoperativen Staging beeinflusst wird oder von der Qualität der patho-anatomischen Aufarbeitung und histologischen Beurteilung (Operateur und Pathologe als Prognosefaktor). Zum anderen sind von Bedeutung histologischer Tumortyp (serös, muzinös, mikropapilläres Wachstum) Invasion von Implantaten und DNA-Gehalt.

Bei ungünstigen Konstellationen wie einer flow-zytometrisch nachgewiesenen höheren 5c- und/oder 9c-exceeding-rate, hoher S-Phasen-Fraktion, bei nicht serösen Borderlinetumoren höherer Stadien und invasiven Implantaten bzw. postoperativem Tumorrest sollte ein ausgedehnteres chirurgisches Vorgehen und eine adjuvante Therapie diskutiert werden [53][112][127][132].

Wir folgern anhand unserer Ergebnisse, dass das biologische Verhalten muzinöser Borderlinetumore höherer Stadien aggressiver sein kann als das von serösen.

Das Ausbreitungsmuster von Borderlinetumoren mit Implantaten und die Kenntnis einzelner fataler Ausgänge dieser Erkrankung erwecken bei zahlreichen Ärzten und Patientinnen das Bedürfnis nach einer ausgedehnten Therapie. Der Benefit einer radikalen Operation und einer adjuvanten Therapie ist auch in höheren Stadien bei den serösen Typen weder für das operative Vorgehen noch für eine adjuvante Chemotherapie bewiesen [112]. Übereinstimmung besteht in einer maximal

zytoreduktiven Therapie bei extraovarieller Tumoraussaat [53][85]. Es finden sich Hinweise, dass nach einer weniger ausgedehnten Staging-Operation bzw. zytoreduktiv zurückhaltend therapierten Frauen die Rezidivrate erhöht ist, jedoch das Überleben nicht beeinflusst wird [71]. Der Verzicht auf operative Stagingmaßnahmen würde bedeuten, dass das Tumorstadium in mehr als 20% zu niedrig eingestuft wird [125] und eine Tumorinvasion in Implantaten übersehen werden kann.

Borderlinetumoren gelten als chemotherapieresistent. Die Nebenwirkungen einer Platintherapie wie nichtlymphozytäre Leukämien und chemotherapiebedingte Todesfälle sollen häufiger sein als Todesfälle in Folge eines Tumorprogresses [56][124]. Prat [102] beschreibt, dass in der Literatur verhängnisvolle Fälle von serösen Borderlinetumoren nur mit invasiven Implantaten vorkommen und eine Chemotherapie nur bei diesen seltenen Tumoren indiziert ist. Die Behandlung von Borderlinetumoren richtet sich nach dem histologischen Befund und dem Einzelfall.

Die DNA-Zytometrie könnte dazu beitragen, prognostisch ungünstige mit Implantaten einhergehende, gegebenenfalls adjuvant therapiebedürftige Borderlinetumore zu selektieren.

Adulte Granulosazelltumoren sind, sofern es sich um die gut differenzierten folliculären oder trabekulären Typen handelt, von exzellenter Prognose. Sie bedürfen einer weniger aggressiven chirurgischen Therapie und werden nur in fortgeschrittenen Stadien chemotherapeutisch behandelt. Ihre Biologie entspricht denen von Tumoren geringer Malignität [45][99]. Die Ploidieparameter des Granulosazelltumors zeigen Merkmale eines LMP-Tumors.

Die Ploidieparameter bei der Ovarialmetastase eines Magenkarzinoms fielen erwartungsgemäß ungünstig aus.

Zytometrisch unterscheiden sich G1-Karzinome signifikant von Karzinomen höheren Malignitätsgrades, hingegen G2 Karzinome nicht von G3-Tumoren.

Nach Cohen [31] besteht bei Ovarialkarzinomen eine wichtige Beziehung zwischen Tumorstadium und histologischem Grading und DNA Aneuploidie.

DNA Aneuploidie findet sich in Karzinomen häufiger im Stadium III und IV bzw. des Grading II und III. Das architektonische Grading hingegen hat zwei große Mängel (47). Es ist leicht, sehr gut oder sehr schlecht differenzierte Tumore wiederzuerkennen, jedoch sehr schwierig, mäßig differenzierte Tumore genau zu klassifizieren. Die Grenzen zwischen gut und mäßig differenziert sind unpräzise definiert und ihr Erkennen ist eine rein individuelle und subjektive Entscheidung. Zum anderen berücksichtigt ein architektonisches Grading-System nicht den Grad der zytologischen Atypie innerhalb des Neoplasmas. Gegenwärtig gibt es keine Übereinstimmung für ein Grading an Ovarialkarzinomen, und alle benutzten Grading Methoden sind fehlerhaft und subjektiv. Dies steht im Einklang mit der Erkenntnis, dass mäßig differenzierte Adenokarzinome nicht nur morphologisch, sondern auch zytometrisch schwer zu charakterisieren und klassifizieren sind.

Die spezifische Analyse an serösen Borderlinetumoren und Karzinomen ergab ähnliche Ergebnisse wie der Gesamtgruppenvergleich aller Karzinome.

Von klinischer Bedeutung ist, dass gut differenzierte seröse Ovarialkarzinome mikroskopisch Ähnlichkeiten mit serösen Borderlinetumoren aufweisen können. Implantate, die im Gegensatz zu Ovarialkarzinometastasen multifokalen Ursprungs sein sollen finden sich beim serösen Borderlinetumor im Netz, im Douglasraum, auf dem Uterus, am viszeralen oder parietalen Peritoneum und in 14-23% in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten [83]. Aszites und/oder eine positive Peritonealzytologie kommen bereits in 10% der Stadien I vor, Pleuraergüsse in höheren Stadien. Die Überlebenszeiten sind bei serösen Borderlinetumoren trotz doppelseitigen Ovarialbefalls in >30% und fortgeschrittener Stadien in 15-25% (Stadium II/III) günstig. Die 5-Jahresüberlebenszeiten in den Stadien Ia, Ib und Ic liegen bei >95%. Im Stadium III bei

>90%, und die Langzeitüberlebensrate bei >80% [53][82][125]. Nach Kühn et al. [78] sind selbst Spontanheilungen, d.h. Remissionen ohne Einsatz einer effektiven Therapie bekannt. Der eher seltene Tumortod nach einer Erkrankung durch einen Borderlinetumor ist hiermit nicht das Resultat eines Rezidivs oder Progresses, sondern eines Tumorwandels. Nach einer Studie von Kurmann et al. [79] entwickeln 0,7% aller serösen Borderlinetumoren zu einem späteren Zeitpunkt invasive Karzinome.

Laut Silva et al. [116] liegt die Rezidivrate zwischen 5 und 10%. Bei makroskopisch postoperativen Resttumoren wird nur von einer Autorengruppe [53] ein Tumorwandel zu invasiven Karzinomen in 30% beschrieben. Nicht geklärt ist, ob mittels der 5c- bzw. 9c-exceeding-rate eine Vorhersage bezüglich des Überlebens möglich ist. Mehrere Untersuchungen haben dies für flow-zytometrisch und bildanalytisch bestimmte Aneuploidie in Borderlinetumoren beschrieben [41][67][74][96]. Für diese Patientinnen wird eine radikalere Chirurgie mit Lymphonodektomie und Chemotherapie postuliert [127][132]. Zur Klärung dieser Frage wäre es wünschenswert, bei Patientinnen mit Rezidiven, Tumorprogress und tumorbedingtem Tod nachträglich an archiviertem Ovarialtumorgewebe die Aneuploidierate zu ermitteln.

Die Inzidenz der Borderlinetumoren liegt deutlich unter der von Ovarialkarzinomen. Bis zum 35. Lebensjahr entspricht sie jedoch der von Karzinomen. Jüngere Frauen mit Borderlinetumoren können in niedrigen Stadien fertilitätserhaltend operiert werden. Die Rezidivrate ist hingegen hoch, wenn bei beidseitigem serösem Borderlinetumor versucht wird, ein Ovar nach einer Tumorexzision bzw. Tumorzystektomie zu belassen [84][127]. Auf das Überleben scheint sich dieses Vorgehen nicht auszuwirken, so dass Patientinnen im Stadium Ib-III immer wieder das Risiko einer fertilitätserhaltenden Operation auf sich nehmen [84][90][125]. Die DNA-Zytometrie könnte helfen, das Risiko einer fertilitätserhaltenden Operation besser einzuschätzen. Zurückhaltung wäre bei histologisch reevaluierten serösen Borderlinetumoren mit hoch aneuploiden Histogrammen in Primärtumoren und/oder Implantaten geboten. Alternativ könnte nach einer bilateralen Adnexektomie wegen eines Borderlinetumors im Stadium Ib, in Ländern

mit entsprechender gesetzlicher Grundlage, eine uterine Fremdimplantation sein mit dem Ziel, eine Schwangerschaft auszutragen [92].

An den unterschiedlichen Gradingstufen muzinöser Karzinome ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse. In malignen, gut differenzierten muzinösen Ovarialtumoren lässt sich eine Invasion mittels konventioneller Histologie nicht immer beweisen oder ausschließen. Differentialdiagnostisch muss in diesen Fällen neben einem muzinösen Karzinom ein muzinöser Borderlinetumor in Betracht gezogen werden [74][103]. Die DNA-Zytometrie kann in solchen Fällen nicht weiter helfen. Wie Guerrieri [59] in einer flow-zytometrischen Studie an muzinösen Ovarialtumoren anführt, wären Studien mit einem größeren Patientinnenkollektiv unter Berücksichtigung von Grading, Staging und einem evtl. Pseudomyxoma peritonei wünschenswert.

Muzinöse Karzinome lassen sich von muzinösen Borderlinetumoren mittels der DNA-Zytometrie nicht unterscheiden. Nach Dietel et al. [38] sollte beim muzinösen Ovarialtumor vom intestinalen Typ jedoch auch immer an die Metastase eines Adenokarzinoms des Magen-Darm-Traktes gedacht werden.

Zu den seltenen endometrioiden, hellzelligen, gemischt epithelialen und Brennertumoren vom Borderlinetyp sind bisher keine zytometrischen Untersuchungen durchgeführt worden.

Die Überlebensraten bei den weniger häufigen hellzelligen und nicht klassifizierbaren Karzinomen liegen in höheren Stadien unter denen der serösen Karzinome. Ungeklärt ist, aus welchem Grund die DNA-Zytometrie, die sich in ihren Ergebnissen nicht von denen der serösen Karzinome unterscheidet, diesbezüglich keine zusätzlichen Informationen liefert.

Zur Datenlage:

Mittels der statischen DNA-Zytometrie lassen sich unter den Ovarialtumoren die einzelnen Entitäten charakterisieren, ein benigner Ovarialtumor durch das Fehlen oder eine niedrige Zahl gering aneuploider Zellen, ein Borderlinetumor durch eine niedrige 5c-exceeding-rate, und ein invasives Ovarialkarzinom durch eine hohe 5c-exceeding-rate mit Nachweis hochaneuploider Zellen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Diskriminanzanalysen durchgeführt, um Zystadenome von Borderlinetumoren, Zystadenome von Karzinomen, sowie Borderlinetumore von Karzinomen besser zu unterscheiden. Als Prädiktoren wurden stets die prozentualen Anteile der $>5c$ - $<10c$ Zellen und $>9c$ - $<16c$ Zellen eingesetzt.

Beim Vergleich von Zystadenomen mit Borderlinetumoren wurden 82% richtig den Zystadenomen zugeordnet. Lediglich 59% der Borderlinetumoren wurden richtig erfasst. Somit sind 42% der Borderlinetumoren falsch den Zystadenomen zugeordnet worden. Da aneuploide Zellen in einem geringen Grad an Zystadenomen vorkommen, wurden die Borderlinetumore mit niedrigen Aneuploidieraten den Zystadenomen zugeordnet.

Augenfällig sinkt beim Vergleich von serösen Zystadenomen mit serösen Borderlinetumoren die Zahl richtig klassifizierter seröser Zystadenome bis auf 22%. Die Zahl richtig klassifizierter Borderlinetumore steigt auf 93%. Die Anzahl falsch klassifizierter Zystadenome lag bei 78%.

Die beste Trennung zeigte sich im Vergleich von Zystadenomen mit Karzinomen. Zystadenome wurden mit 98% richtig erfasst und Karzinome mit 90%. Hier erwiesen sich die prozentualen Anteile an $>5c$ - $<10c$ Zellen und $>9c$ - $<16c$ Zellen als sehr gute Prädiktoren, um benigne bzw. maligne Tumoren korrekt zu klassifizieren.

Die Unterscheidung zwischen Borderlinetumoren und Karzinomen ist mit 83% korrekter Zuordnungen zufriedenstellend. Borderlinetumore wurden mit 78% richtig klassifiziert. Karzinome sind zu 85% richtig klassifiziert. Eine Untersuchung für seröse Borderlinetumoren und seröse Karzinome zeigte ähnliche Ergebnisse.

Da in der Praxis die größte Schwierigkeit bei der Trennung zwischen Borderlinetumoren und G1 Karzinomen liegt, untersuchten wir beide Gruppen in der Hoffnung, diese Tumorentitäten gut voneinander abgrenzen zu können. Es zeigte sich, dass insgesamt 69% dieses Kollektivs richtig klassifiziert wurden. Bei den Borderlinetumoren waren es 91%. G1 Karzinome wurden lediglich in 29% korrekt zugeordnet.

Die Analyse zeigt, dass der prozentuale Anteil richtig klassifizierter Tumoren ansteigt, je mehr sich die Gradingstufen (GB, G1, G2, G3) unterscheiden.

Bei sämtlichen Analysen leisten die $>5c-<10c$ Zellen einen größeren Beitrag zur Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit als die $>9c-<16c$ Zellen. Besonders deutlich war dieser Unterschied bei den Analysen, in denen Zystadenome beteiligt waren. Borderlinetumore sind durch die DNA-Zytometrie hierbei besser korrekt zu klassifizieren als G1 Karzinome.

Die breite Streuung der Befunde macht bei den Tumoren eine eindeutige Aussage zur Dignität dann zum Problem, wenn sich Werte ergeben, die zwischen den durch die Diskriminanzanalyse ermittelten liegen. Dies gilt insbesondere für Tumoren, bei denen sich histologisch die Differentialdiagnose "hochdifferenziertes seröses Karzinom" oder "seröser Borderlinetumor" ergibt. Aneuploidie mit Zellen $>9c-<16c$ Zellen spricht hingegen für invasive Malignität.

Ob durch zusätzliche bildanalytische Parameter, die das System problemlos ermöglicht, Ovarialtumoren präziser charakterisiert werden können, bedarf weiterer Untersuchungen. Seröse Borderlinetumoren zeichnen sich neben ihrem DNA-Gehalt durch karyometrische Merkmale (Kernfläche, Formfaktor, Chromatinverteilung u.a.) aus, die sie von invasiven Karzinomen unterscheiden [10][41][127]. Hingegen konnten Untersuchungen zur Morphometrie der Gewebsarchitektur an muzinösen Ovarialtumoren nicht zur Klärung der Dignität beitragen [74].

Daher bedarf es nach wie vor in der morphologischen Diagnostik bestimmter Ovarialtumore eines auf diesem Gebiet ausgewiesenen Pathologen. Es dürfte sich insbesondere auszahlen, diejenigen als Borderline klassifizierten Tumore einer histologischen Reevaluation zu unterziehen, deren DNA-Muster einem benignen Tumor

oder einem invasiven Karzinom entspricht. Dies gilt gleichermaßen für Karzinome mit geringer 5c-exceeding-rate. Borderlinetumoren, deren 5c-bzw. 9c-exceeding-rate einem Karzinom entspricht, sollten einer engmaschigen onkologischen Nachsorge zugeführt werden.

Bisher nur im Ansatz geklärte Probleme ergeben sich bei der statischen DNA-Zytometrie trotz Consensus-Veröffentlichungen durch eine nicht ausreichende Standardisierung der Methode und Histogrammauswertung [19][55][62][75][96].