

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Einflussfaktoren auf Fertilität und Rezidivrisiko bei Patientinnen mit Borderline Tumoren
des Ovars -**

**eine klinisch epidemiologische Studie der Frauenklinik der Technischen Universität
München im Zeitraum von 1998 bis 2008**

Ellen Hahn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität zur
Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

2. Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 19.12.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 17.07.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Borderline-Tumor: Definition und Epidemiologie	1
1.2	Pathogenese der Borderline-Tumoren	2
1.2.1	Klassische Pathogenesemechanismen des Ovarialkarzinoms	2
1.2.2	Molekularbiologische Pathogenesemechanismen	3
1.3	Klinische Symptomatik und Diagnostik	6
1.4	Therapie der Borderline-Tumoren	8
1.4.1	Operation: Operatives Staging und Restaging	8
1.4.2	Fertilitätserhaltende oder radikale Operation	9
1.4.3	Laparoskopie oder Laparotomie	10
1.4.4	Postoperative Therapie	11
1.4.5	Rezidivtherapie	12
1.5	Prognosefaktoren für das Auftreten eines BOT-Rezidives	12
1.5.1	Tumorbiologische Prognosefaktoren	12
1.5.1.1	Mikropapillärer Subtyp der serösen BOTs	12
1.5.1.2	Prognose der Subtypen der muzinösen BOTs	14
1.5.1.3	Mikroinvasion	16
1.5.1.4	Peritoneale Implantate	17
1.5.2	FIGO-Stadium	17
1.5.3	Postoperativer Tumorrest	18

1.5.4	DNA-Ploidie	18
2.	Klinische Fragestellungen	20
3.	Patientenkollektiv und Methoden	22
3.1	Patientenkollektiv	22
3.2	Methoden	22
3.2.1	Krankenakten	23
3.2.2	Fragebögen	24
3.3	Statistische Auswertung	26
4.	Ergebnisse	27
4.1	Patientinnen	27
4.2	Fragebögen	28
4.3	Altersverteilung	28
4.4	Stadieneinteilung nach der FIGO-Klassifikation	29
4.5	Histologie der Borderline-Tumore	29
4.6	Ergebnisse der Nachbefundung	33
4.7	Operative Therapie und Beurteilung eines kompletten Stagings	37
4.8	Restaging-Operation	40
4.9	Bestimmung des Tumormarkers CA12-5	41
4.10	Fertilitätserhaltendes Vorgehen bei der Primäroperation	41

4.11	Operativer Zugang und Komplettheit des Stagings	43
4.12	Adjuvante Therapie	43
4.13	Hormonsubstitution	43
4.14	Schwangerschaft nach BOT-Operation	44
4.15	Rezidive und maligne Transformationen	45
4.16	Folgeoperationen am Ovar	52
4.17	Auftreten von Zweitneoplasien und Tumoren in der Vorgeschichte	52
4.18	Follow up des Gesamtkollektivs	53
4.19	Rezidivfreies und Gesamtüberleben des Kollektivs	55
5.	Diskussion	57
5.1	Leitliniengerechte Therapie des Borderline- Tumors an der Frauenklinik der Technischen Universität München	57
5.1.1	Operatives Vorgehen beim Borderline-Tumor	57
5.1.2	Bedeutung einer Restaging-Operation	58
5.1.3	Bedeutung der Zweitbegutachtung der histologischen Schnitte	59
5.2	Schwangerschaften bei Patientinnen mit BOT	61
5.3	Vergleich der epidemiologischen und klinischen Daten der TU München mit den entsprechenden Daten des Tumorregisters München	62
5.4	Prognose der Borderline-Tumore	65

5.4.1	Bedeutung der beschriebenen Prognosefaktoren im vorliegenden Patientenkollektiv für die Überlebens- und Rezidivrate	65
5.4.1.1	FIGO-Stadium	66
5.4.1.2	Mikropapillärer Subtyp bei serösen BOTs	66
5.4.1.3	Mikroinvasives Karzinom	67
5.4.1.4	Peritoneale Implantate	68
5.4.1.5	Postoperativer Tumorrest	68
5.4.1.6	KRAS-/ BRAF-Mutationsanalysen	69
5.4.2	Bedeutung der Operationsvariablen für die Überlebensrate	69
5.4.2.1	Organerhalt	70
5.4.2.2	Komplettheit des Stagings	72
5.4.2.3	Laparoskopie versus Laparotomie	73
5.5	Rezidivfreies und Gesamtüberleben	74
5.6	Offene Fragen der gegenwärtigen BOT-Forschung und Ansätze für die künftige Therapie	75
5.7	Resumé	78
6.	Zusammenfassung	80
7.	Literaturverzeichnis	82
8.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	94
9.	Anhang	96
	Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms	

Fragebogen

10. Lebenslauf

102

Danksagung

1. Einleitung

1.1 Borderline-Tumore: Definition und Epidemiologie

Borderline-Tumore des Ovars grenzen sich durch eine exzellente Prognose im Vergleich zu den invasiven Karzinomen ab (du Bois et al., 2007). Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate für alle Tumorstadien beträgt etwa 98,9% bzw. 94,4% (Lenhard et al., 2009), wobei ihr Anteil an den malignen epithelialen Ovarialtumoren zwischen 9% und 16% geschätzt wird (Burger et al., 2000). Die überwiegende Zahl der Patientinnen befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose im FIGO Stadium I. Dies erklärt auch die hervorragende 10-Jahres-Überlebensrate.

Borderline-Tumore des Ovars sind selten (im Text nachfolgend BOT). Die Inzidenz beträgt 1,8 bis 4,8/100 000 Frauen pro Jahr (Harlow et al., 1987; Bjorge et al., 1997). Mink et al. belegen die U.S. Inzidenz mit ungefähr 2,5/100 000 Frauenjahre (Mink et al., 2002). Der Altersgipfel der Inzidenz der BOTs liegt zwischen 45 und 52 Jahren und damit mindestens 10 Jahre vor dem Ovarialkarzinom (Auranen et al., 1996). Der BOT gilt somit als Tumor der jüngeren Frau. In unserem Kollektiv betrug der Altersmedian 50,6 Jahre.

Die BOTs stehen klinisch und morphologisch zwischen eindeutig benignen (Zystadenome, Adenofibrome) und klar malignen Tumoren (Karzinome) der verschiedenen bei den epithelialen Ovarialtumoren anzutreffenden Zelltypen. Taylor beschrieb 1929 als Erster Fälle aktiv proliferierender Ovarialtumoren mit diffuser peritonealer Aussaat, aber gleichzeitig überraschend guter Prognose. Er grenzte sie damals als „semimaligne Tumoren“ von den eindeutig malignen Karzinomen ab (Taylor, 1929). Die FIGO erkannte 1971 den Terminus BOT und seine Synonyme „borderline malignancy“ oder „ovarian tumor with low malignant potential (LMP-Tumore)“ an (International Federation of Gynecology and Obstetrics F, 1971) und die WHO folgte zwei Jahre später (Serov et al., 1973). In der aktuellen WHO-Klassifikation von 2003 sind die BOTs weiterhin als eigenständige Entität vertreten (World Health Organization Classification of Tumors, 2003).

Als BOTs werden Ovarialtumore mit nukleären Atypien, mitotischer Aktivität, Formation von Papillen und Mehrreihigkeit des Epithels definiert. Jedoch ist im Gegensatz zu den invasiven Karzinomen keine Stromainvasion nachweisbar (Kurman et al., 2005). Mikroinvasion mit einem Durchmesser <3 mm bzw. eine Fläche <10 mm² und fehlender

Stromainvasion sowie Lymphknotenbefall und invasive ebenso wie non-invasive Implantate sind mit der Diagnose eines BOT vereinbar (Seidman et al., 2000; Bell et al., 1990). Die BOTs werden analog der invasiven und benignen Ovarialtumoren in einen serösen, muzinösen, endometroiden, klarzelligen oder einen Mischtyp unterteilt, wobei die serösen und muzinösen BOTs die häufigsten Formen darstellen.

1.2 Pathogenese der Borderline-Tumore

1.2.1 Klassische Pathogenesemechanismen des Ovarialkarzinoms

Die Pathogenese der BOTs ist nur im Zusammenhang mit der des invasiven Karzinoms zu verstehen. Landen Jr. beschrieb die klassischen Modelle für die Genese des Ovarialkarzinoms, die folgende Hypothesen beinhalten (Landen et al., 2008).

1. Ovulationshypothese:

Ovulationen verursachen Mikroschäden auf dem oberflächlichen Ovarialepithel. Die mit der anschließenden Wundheilung verbundene erhöhte Zellteilungsrate erleichtert das Entstehen genetischer Alterationen, die dann sowohl persistieren können als auch exponentiell an die Tochterzellen weitergegeben werden können, so dass es schließlich über eine Akkumulation der genetischen Schäden zur neoplastischen Transformation der Zellen kommt (Murdoch, 1996; Godwin et al, 1993).

Hierfür beweisend kann die Tatsache erwähnt werden, dass eine Reduktion von Ovulationen zum Beispiel durch Schwangerschaften, Stillen oder hormonelle Empfängnisverhütung zu einem verminderten Risiko für Ovarialkarzinome führt.

2. Hormonstimulationshypothese

Gonadotropinstimulationshypothese:

FSH und LH fördern die Zellteilung und Zellwachstum sowie Mutationen in Kultur. Zudem kann FSH einige Onkogene aktivieren. Untermauert wird diese Theorie dadurch, dass Infertilität und das Polyzystische Ovarial Syndrom (PCO), beide mit höheren FSH-Konzentrationen einhergehend, mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome behaftet sind. Whittemore et al. berichten, dass das Risiko eines BOTs bei Kinderwunschpatientinnen, die FSH- und LH- enthaltende

Medikamente zur Ovulationsauslösung erhielten, vierfach erhöht war im Gegensatz zu infertilen Patientinnen ohne Medikation (Whittemore et al., 1992). Andere Studien haben kein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines BOTs nach hormoneller Stimulation gefunden (Gadducci et al., 2013).

Androgenstimulationshypothese:

Hohe Konzentrationen an Androgenen in der Mikroumgebung eines Tumors induzieren eine Karzinogenese. Zustände mit hohem Gehalt an Androgenen wie beispielsweise das PCO-Syndrom, Hirsutismus oder Akne sind mit einem höheren Risiko assoziiert, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Außerdem sind Androgene die dominierenden Hormone in Inklusionszysten, die als fakultative Vorstufen von malignen Karzinomen gelten. Olsen et al. konnten zeigen, dass seröse BOTs mit einem PCO-Syndrom oder Hirsutismus in der Vergangenheit mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert sind (Olsen et al., 2008).

3. Entzündungshypothese:

Durch Ovulationen verletztes Oberflächenepithel ruft eine Entzündungsreaktion hervor, die im Rahmen von Reparaturmechanismen die Prädisposition für Mutationen steigert. Gestützt wird diese Theorie durch die Tatsache, dass der Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika das Karzinomrisiko senkt und dass durch chronische Entzündungen wie Endometriose oder durch Talk und Asbest das Risiko einer malignen Entartung steigt. Es bleibt anzumerken, dass nicht jede Entzündung zwingend zu einer Karzinomentstehung führt und die genauen Regelkreise noch erforscht werden müssen.

Als protektive Faktoren wirken zusammenfassend Parität, Stillen und die Einnahme von Ovulationshemmern. Infertilitätstherapie, Infertilität und Adipositas gelten als Risikofaktoren.

1.2.2 Molekularbiologische Pathogenesemechanismen

Beim Ovarialkarzinom ist die Existenz einer Adenom-BOT-Karzinom-Sequenz umstritten. Es ist bis heute nicht hinreichend geklärt, ob BOTs echte Vorläuferläsionen der invasiven Karzinome oder ob sie eine eigene unabhängige Krankheitsentität

repräsentieren. Sherman postuliert als allgemeinen Konsensus unter Pathologen, dass seröse Karzinome (High-Grade invasive Karzinome) weder auf dem Boden eines Zystadenoms noch eines serösen BOTs entstehen (Sherman et al., 2004). Andererseits gibt es auch molekulargenetische Analysen, die auf einen Zusammenhang zwischen Adenomen, BOTs und Karzinomen hinweisen. Hierzu haben Kurman und Seidman ein Modell der Tumorgenese für Low- und High-Grade seröse Karzinome (Typ I und Typ II Tumore) vorgeschlagen (Kurman et Seidman, 2005; Kurman et Shih, 2008), das große Akzeptanz in der Literatur gefunden hat.

Seröse BOTs können in einen „atypical proliferative serous tumor (APST)“ oder typischen serösen BOT, der eine benigne Variante darstellt, und in ein „non-invasive/invasive mikropapillary serous carcinoma (MPSC)“ als maligne Form unterteilt werden (Bell et al., 2004). Die Mehrheit der serösen BOTs vom mikropapillären Typ entwickelt sich auf der Grundlage eines typischen serösen BOTs oder eines Adenofibroms (Seidman et al., 1996). Der Übergang von einem nicht-invasiven serösen BOT mit mikropapillärer Architektur in ein seröses „Low-Grade-Karzinom“ wurde häufig beobachtet (Smith et al., 2003). So wurden KRAS- und BRAF- Mutationen und andere genetische Aberrationen selten in High-Grade-Karzinomen, aber mit 30% bis 50% Wahrscheinlichkeit in BOTs, Low-Grade-Adenokarzinomen und oft in angrenzendem gutartigem Epithelgewebe nachgewiesen (Kurman et Shih, 2008; Sherman et al., 2004; Singer et al., 2005). Diese Low-Grade-Formen werden zu den Ovarialtumoren Typ I gezählt, die langsam wachsen und aus Vorstufenläsionen hervorgehen (Kurman et Shih, 2008; Vang et al., 2010). Zusammenfassend postulieren Kurman und Seidman, dass ein „atypical proliferative serous tumor (APST)“ ein benigner proliferierender Tumor ist, der eine Progression zu einem nicht-invasiven „mikropapillary serous carcinoma (MPSC)“ erfahren kann, das wiederum eine unmittelbare Vorstufe eines invasiven Low-Grade serösen Karzinoms darstellt. High-Grade Karzinome sind durch genetische Instabilität charakterisiert. Sie entwickeln sich aus dem Oberflächenepithels des Ovars oder aus oberflächlichen Inklusionszysten. Weiterhin wird eine primäre Entstehung im Epithel der Tuben diskutiert. Die Tumorgenesewege von Low- und High-Grade Karzinomen sind vollkommen unabhängig voneinander.

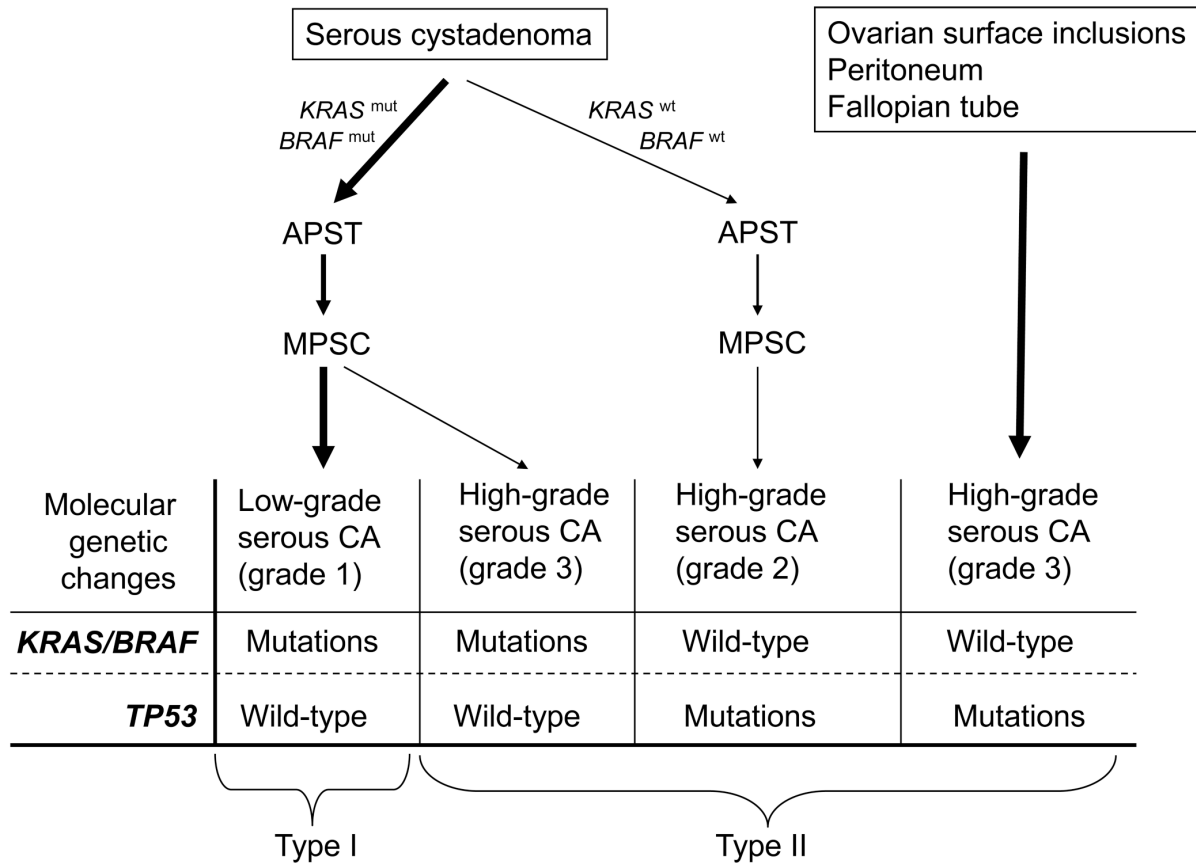


Abbildung 1: Zystadenom-BOT-Low Grade Karzinom- Sequenz (Kurman et Shih, 2008).

Auch bei muzinösen Tumoren des Ovars ist es keine Seltenheit, dass man nebeneinander Übergänge von zystischen Adenomen zu BOTs mit vermehrter zytologischer Atypie und über intraepitheliale Karzinome mit deutlicher Architekturstörung bis hin zum eigentlichen invasiven Karzinom beobachten kann. Diese unterschiedlichen Formen sind dann auch mit einer zunehmenden Frequenz von aktivierenden KRAS-Mutationen verbunden (Stäbler et Diebold, 2007). Im Gegensatz zu den serösen Karzinomen erkennt Sherman die muzinösen BOTs als Vorstufe eines muzinösen Ovarialkarzinoms an (Sherman et al., 2004).

Andererseits ist p53 in 50% bis 80% der High-Grade invasiven Karzinome mutiert, aber sehr selten in (serösen) BOTs (Hauptmann et al., 2001; Feeley et al., 2001; Sherman et al., 2004; Landen et al., 2008). Bei Katabuchi et al. fanden sich in typischen und mikropapillären serösen BOT keine p53 Mutationen, aber in 88% der invasiven serösen Karzinome (Katabuchi et al., 1998). Diese Formen werden unter den Typ II der

Ovarialtumoren zusammengefasst, die sehr schnell wachsen und hoch aggressive Neoplasien ohne Vorstufen darstellen (Kurman et Shih, 2008).

Eine weitere Hypothese der Pathogenese beinhaltet die Theorie, dass bei einem Teil der fortgeschrittenen BOTs Multiklonalität vorliegt im Gegensatz zum invasiven Ovarialkarzinom mit meist monoklonalem Ursprung und es sich bei den Low-Grade-Karzinome nach BOT-Erkrankung um unabhängige de-novo-Erkrankungen handelt (Ortiz et al., 2001). Der BOT wäre dann eher ein potenzieller Indikator für eine erhöhte Suszeptibilität für Low-Grade-Karzinome als eine Präkanzerose. Dies stimmt auch mit der Beobachtung überein, dass BOT-Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome haben (Bouchardy et al., 2008).

Analysen von morphologischen Parametern, genetischen Veränderungen und Genexpressions- und Proteinmustern in diesen beiden Gruppen von Tumoren werden neue Ansatzpunkte für die Diagnostik und Therapie der BOTs ermöglichen.

1.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik

In rund einem Drittel der Fälle verläuft der BOT asymptomatisch und wird im Rahmen einer Routineuntersuchung als Zufallsbefund diagnostiziert (Cusidó et al., 2007). Tumore symptomatischer Patientinnen induzieren eine unspezifische Symptomatik, wie z. B. Abdominalschmerzen, Völlegefühl, Vaginalblutung (Scholl, 2009; du Bois et al., 2009) bzw. eine hohe Infertilitätsrate (Taylor, 1929) sowie eine Zunahme des Bauchumfanges (Cusidó et al., 2007; Morotti et al., 2012). Aufgrund der unspezifischen Symptomatik sollten zur präoperativen Diagnostik die Bestimmung von Serummarkern und die Durchführung bildgebender Verfahren veranlasst werden. Die vaginale Ultraschalluntersuchung hat sich als am besten geeignet erwiesen zur Differenzierung zwischen einem benignen und invasiven Befund (Morotti et al., 2012). Die sonographische Diagnosestellung eines BOTs ist hingegen schwieriger als bei einem gutartigen oder malignen Ovarialtumor. Selbst erfahrene Untersucher tendieren dazu, BOTs als benigne Läsionen falsch zu klassifizieren (Yazbek et al., 2010). Die Magnetresonanztomographie wird aufgrund des hohen Kontrastes zwischen soliden und zystischen Komponenten von Tumoren in T2-gewichteten Bildern zunehmend zur Charakterisierung ovarieller Tumoren genutzt. Allerdings ist weder mit MRT noch CT eine Unterscheidung zwischen einem BOT oder einem malignen Tumor möglich (Buy et

al., 1991; Morotti et al., 2012). Die Rolle des als unspezifisch anzusehenden Tumormarkers CA 125 bei der Erkennung und Behandlung des BOTs ist gering. Zu einer Erhöhung von CA 125 kommt es in rund der Hälfte der Fälle und häufiger bei serösen als bei muzinösen Tumoren (Burger et al., 2000). Lenhard et al. zeigten in einer retrospektiven Studie mit 101 BOTs, dass der mediane CA 125-Spiegel für BOTs bei 34.7 U/ml (Spannweite 18.1–385.0 U/ml) lag, während hingegen die Level in der gesunden Kontrollgruppe und in der Gruppe der Patientinnen mit invasiven Ovarialkarzinom 13.5 U/ml (Spannweite 4.0–49.7 U/ml) und 401.5 U/ml (Spannweite 12.5–35,813 U/ml) betragen. Das CA 125-Level bei Diagnosestellung korreliert mit dem Tumorstadium und ist tendenziell bei zusätzlich bestehendem Aszites, Endometriose oder peritonealen Implantaten erhöht. Außerdem hat der initiale CA 125-Spiegel prognostische Bedeutung für das Auftreten eines Rezidives (Lenhard et al., 2009). Die Bestimmung von CA 72-4, CA 19-9, Endoglin und weiterer Serummarker hat bis jetzt keine diagnostische Relevanz gezeigt (Lenhard et al., 2009; Morotti et al., 2012). Die Kombination aus Bestimmung des Tumormarkers CA 125 und Durchführung einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung präzisiert die präoperative Diagnostik eines BOTs.

Die endgültige Diagnosestellung erfolgt durch die histologische Untersuchung. Laut WHO ist die histologische Diagnose „Borderline-Tumor“ ausschließlich auf der Basis des transformierten Ovarialgewebes zulässig (WHO Classification of Tumors, 2003). Schwierig gestaltet sich die intraoperative Schnellschnittdiagnostik, speziell bei muzinösen und generell bei besonders großen Tumoren. Sie ist zur Unterscheidung zwischen benignem und malignem, nicht jedoch zwischen benignem, BOT und malignem Tumor geeignet (Menzin et al., 1995). Twaalfhoven und seine Kollegen fanden heraus, dass die Schnellschnittdiagnose eines BOTs mit nur 62% in der endgültigen Histologie bestätigt werden konnte im Vergleich zu einer 100% Übereinstimmung bei malignen Karzinomen (Twaalfhoven et al., 1991). Ebenso berichten Song und Kollegen, die 354 Fälle mit der Diagnose BOT hinsichtlich ihrer Kongruenz zwischen Schnellschnittdiagnostik und der endgültigen histologischen Diagnose evaluierten, von einer Gesamtübereinstimmung beider Befunde von nur 64,4%, einer Unterdiagnostizierung in 30,5% und einer Überdiagnostizierung in 5,1% der Fälle. Der einzig signifikante Prädiktor für eine Unterdiagnostizierung durch eine Schnellschnittuntersuchung war ein histologisch muzinöser BOT (Song et al., 2011). Für die Bestimmung der Ploidie wird der statischen DNA-Zytometrie gegenüber der

Durchflusszytometrie der Vorzug gegeben, da erstere anhand des histologischen Schnitts durchgeführt wird und somit die tatsächliche Untersuchung von Tumorzellen sichergestellt werden kann.

1.4 Therapie der Borderline Tumore

1.4.1 Operation: Operatives Staging und Re-Staging

Die Therapie der BOTs besteht entsprechend der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie in der Operation mit dem Ziel der kompletten Tumorentfernung (www.ago-online.org). Das Staging soll postoperativ eine Aussage über die Prognose der Erkrankung ermöglichen. Ein komplettes Staging beinhaltet die mediane Laparotomie, genaue Exploration des gesamten Abdominalraumes, Entnahme von Peritoneal-Spülflüssigkeit zur zytologischen Untersuchung, Hysterektomie, beidseitige Adnektomie, Entnahme multipler Peritoneal-Biopsien und die Omentektomie. Aufgrund der Möglichkeit eines simultanen primären Tumors der Appendix ist bei muzinösen Tumoren vom intestinalen Typ eine Appendektomie obligat (Trope et al., 1998). Die Indikation zu einer Lymphonodektomie ist bei unauffälligen Lymphknoten nicht gegeben. Im Sinne einer Tumorlastreduktion sollten hingegen vergrößerte Lymphknoten entfernt werden (Trope et al., 2000). Obwohl bei 20-30% der serösen BOTs eine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen wurde, hatte dies in der Arbeit von Bell und Kollegen keine prognostische Bedeutung (Bell et al., 2004). Nach den Leitlinien der AGO ist die Lymphonodektomie kein integraler Bestandteil der Staging-OP, da der Lymphknotenstatus keine gesicherte prognostische oder therapeutische Konsequenz hat (du Bois et al., 2007).

Wie beim invasiven Karzinom hängt die Staging-Qualität bei BOT wesentlich von der Qualifikation bzw. Spezialisierung des Operateurs ab (du Bois et al., 2008). Außerdem wird ein komplettes Staging dadurch erschwert, dass bei den meisten Patientinnen mit BOT präoperativ eine benigne Diagnose vermutet wird und dementsprechend die Operation nicht auf eine ausgedehnte Staging-Operation mit einer ausreichenden sicheren intraoperativen Diagnostik ausgerichtet ist (du Bois et al., 2009). Nur bei etwa 2/3 der Patientinnen wird durch einen intraoperativen Schnellschnitt die Diagnose eines BOTs gestellt, wie du Bois in seiner Übersicht aus 92 Serien zeigte (du Bois et al., 2009). Bei 10% wurde bei definitiver Diagnose eines BOTs im Schnellschnitt ein

invasives Karzinom vermutet, wodurch es zu einer radikaleren Operation kam als nötig. Andererseits erfolgte bei circa 25% der BOTs ein inkomplettes Staging, weil im Schnellschnitt ein benigner Befund diagnostiziert wurde (du Bois et al., 2009).

Die Frage nach der Indikation einer Restaging-Operation hat insbesondere dann Bedeutung, wenn in der Primär-Operation ein inkomplettes Staging durchgeführt wurde. Bei 25% der Patientinnen fand sich in der Restaging-Operation noch Resttumor. Insgesamt wurde in der Metaanalyse von du Bois bei 7,1% Patientinnen (16/225) mit komplettem Staging gegenüber 11,8% Patientinnen (53/450) mit inkomplettem Staging ein Rezidiv festgestellt (du Bois et al., 2009). Daraus leitet sich die Empfehlung zur Restaging-Operation in Abwägung des Rezidivrisikos bzw. eines fortgeschrittenen Tumorstadiums ab.

1.4.2 Fertilitätserhaltende oder radikale Operation

Da der BOT meist bei Patientinnen vor der Menopause diagnostiziert wird, stellt sich die Frage nach einer konservativen, das heißt den Uterus und das Ovar erhaltenden Operation. Hier spielt nicht nur ein Kinderwunsch, sondern auch der Erhalt der endokrinen Funktion des Ovars eine Rolle. Für Park et al. ist fertilitätserhaltendes Vorgehen bei Patientinnen mit Kinderwunsch eine Option und ermöglicht zukünftige Schwangerschaften, wobei diese Vorgehensweise jungen Patientinnen vorbehalten werden soll, die ihre Fertilität erhalten wollen (Park et al., 2009). Im Allgemeinen wird die Fertilitätserhaltung bei entsprechendem Wunsch und BOT im FIGO-Stadium I uneingeschränkt empfohlen (Morice, 2006). Voraussetzung für ein organerhaltendes Vorgehen ist in allen Fällen die komplette Resektion des Tumors und das adäquate Staging wie oben beschrieben (Diebold et al., 2007). Allerdings fanden einige Autoren signifikant höhere Rezidivraten nach Zystektomie, so war in der Arbeit von Suh-Burgmann die Rezidivrate bei Patientinnen mit Zystektomie dreimal höher als bei Patientinnen mit Adnektomie (Suh-Burgmann, 2006). In der Übersicht du Bois` fanden sich bei konservativer Operation Rezidive bei 15,6% Patientinnen (444/2839) gegenüber 4,9% Patientinnen (187/3847) mit radikaler Operation und der Befall des verbliebenen Ovars lag bei 73,9% der Rezidive (286/387) (du Bois et al., 2009). Die Entscheidung, eine Zystektomie anstatt einer Adnektomie durchzuführen, hängt zusammenfassend von vielen Faktoren ab wie dem Alter der Patientin, ihrem Kinderwunsch, einer bilateralen Erkrankung und den präoperativen Erwartungen sowohl

des Chirurgen als auch der Patientin (Suh-Burgmann, 2006). Für viele junge Frauen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Borderline-Tumor einen Kinderwunsch haben, stellen eine radikale Operation und der daraus resultierende Verlust ihrer Fertilität eine massive Einschränkung ihrer Lebensqualität dar. Für diese Gruppe sind die Risiken einer fertilitätserhaltenden Operation, die nachfolgend beschrieben werden, von besonderem Interesse.

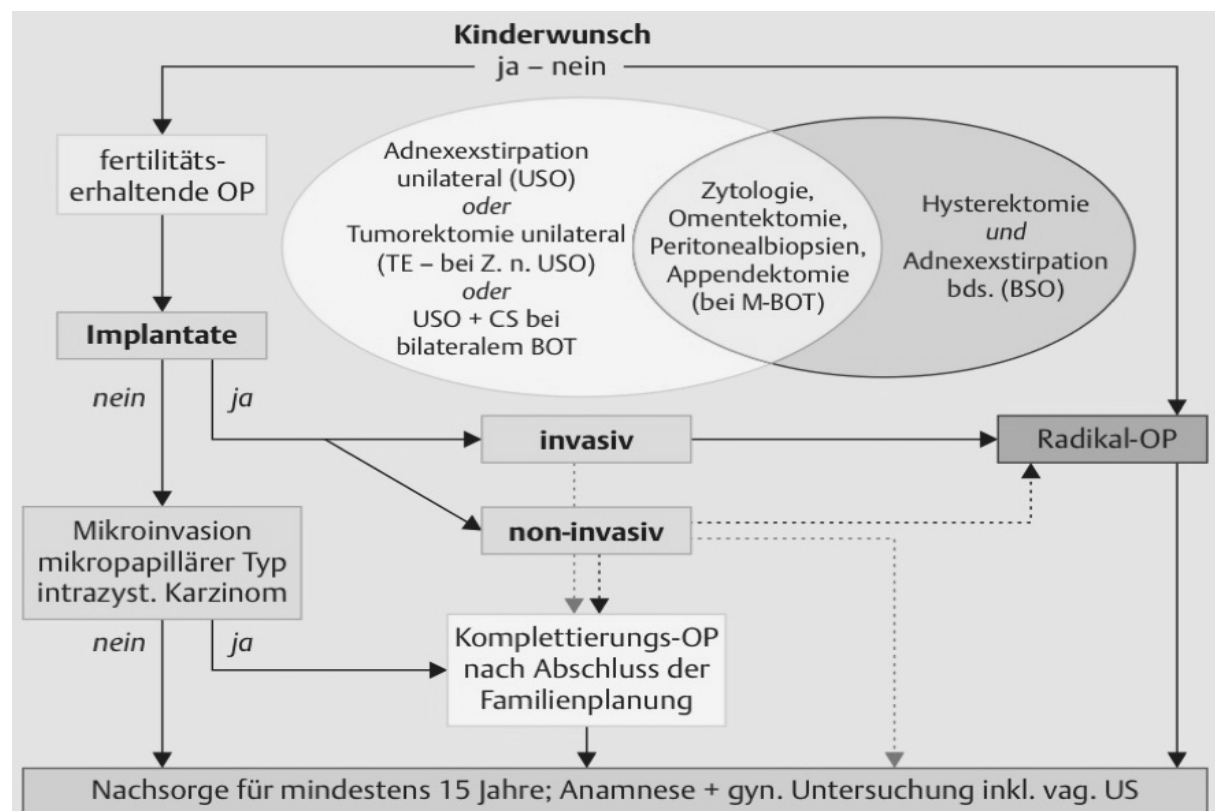


Abbildung 2: Algorithmus der Therapie des BOTs (du Bois et al., 2009).

1.4.3 Laparoskopie oder Laparotomie

Die primäre laparoskopische Operation im Vergleich zur Laparotomie wurde in vielen retrospektiven Studien untersucht. Die Laparoskopie wurde bei einer größeren Anzahl von Frauen im prämenopausalen Stadium durchgeführt, deren Tumor einen geringeren mittleren Tumordurchmesser aufwies als bei Patientinnen, die per Laparotomie operiert wurden (Odegaard et al., 2007). Aufgrund weniger postoperativer Komplikationen und Schmerzen und einer kürzeren Krankenhausverweildauer konnte sich die Laparoskopie als präferierter Operationszugang etablieren (Park et al., 2008). Deffieux berichtet, dass die postoperative Lebensqualität schneller wiederhergestellt

wird und die Fertilitätsergebnisse besser sind, da es zu weniger Verwachsungen nach der Operation kommt (Deffieux et al., 2004). Allerdings ist die Laparoskopie hinsichtlich der Genauigkeit des Stagings der Laparotomie signifikant unterlegen (du Bois et al., 2009). Das Staging der BOTs im Anfangsstadium wird bei Patientinnen, die eine radikale operative Vorgehensweise verlangen, präziser durchgeführt. Nach Adaption an den Schweregrad der Erkrankung war der Operationszugang hingegen nicht mit der Stagingqualität assoziiert (Desfeux et al., 2005). In der Übersicht von du Bois war das Risiko für eine Tumorroptur (31,6% vs. 16,6%) und die Rezidivrate (14,9% vs. 7,7%) nach Laparoskopie etwa doppelt so hoch wie bei Laparotomie (du Bois et al., 2009). Bei Poncelet und Kollegen lag die Rezidivrate nach Zystektomie bei 30% und nach unilateraler Salpingoophorektomie bei 11% (Poncelet et al., 2006). Die höhere Rezidivrate liegt aber auch darin begründet, dass bei laparoskopisch operierten Patientinnen häufiger eine Zystektomie oder fertilitätserhaltende Operationen durchgeführt wurden (Maneo et al., 2004). Die Beurteilung der onkologischen Sicherheit der Laparoskopie bei BOT ist folglich schwierig einzuschätzen, weil hier Risikofaktoren akkumuliert vorzufinden sind (du Bois et al., 2009). Insgesamt stellen die Daten aber keine Kontraindikation für die Laparoskopie dar, da die Mehrzahl der Rezidive nicht fatal endet und der Operationszugang das progressionsfreie Überleben nicht beeinflusst (Romagnolo et al., 2006). Es ist aber erforderlich, die Patientinnen mit Wunsch auf einen laparoskopischen Operationszugang auf ein erhöhtes Rezidivrisiko und das damit verbundene höhere Risiko für Folgeoperationen und deren Komplikationen hinzuweisen.

1.4.4 Postoperative Therapie

Patientinnen im Stadium FIGO I und II profitieren nicht von einer adjuvanten Radio- oder Chemotherapie (du Bois et al., 2007). Ebenso finden sich im Stadium FIGO III keine überzeugenden Argumente für eine postoperative Chemotherapie, wenn eine vollständige Tumorsektion vorliegt (Lackman et al., 2003). In der Arbeit du Bois` zeigte keine der Einzelserien, die adjuvante Therapie als Prognosefaktor untersuchte, einen signifikanten Effekt (du Bois et al., 2009). Die geringe Responsequote auf eine systemische Therapie könnte mit der niedrigen Proliferationsrate der BOTs erklärt werden. Bei Vorliegen invasiver Implantate oder postoperativ verbliebenem Tumorrest

konnte bei einigen Autoren ein Ansprechen auf Chemotherapie bewiesen werden (Diebold et al., 2007).

1.4.5 Rezidivtherapie

Im Rahmen der Rezidivtherapie ist die erneute chirurgische Resektion allen Tumorgewebes die Therapie der Wahl (Diebold et al., 2007). Wenn das Rezidiv in Form einer malignen Transformation auftritt, gelten im Allgemeinen die Leitlinien für die Behandlung des invasiven Ovarialkarzinoms (du Bois et al., 2009). Der Nutzen einer Chemotherapie in der Rezidivsituation wurde bis jetzt nicht bewiesen, da es sich bei rezidiviertem BOT bestenfalls um eine moderat chemosensible Entität handelt (du Bois et al., 2009).

1.5 Prognosefaktoren für das Auftreten eines BOT-Rezidives

Zusammenfassend werden folgende Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs in der Literatur beschrieben:

- Tumorrupturn
- postoperativer Tumorrest vs. Komplettresektion
- Laparoskopie vs. Laparotomie
- Zystektomie/Tumorektomie vs. Adnektomie
- fertilitätserhaltende vs. radikale Operation

1.5.1 Tumorbiologische Prognosefaktoren

1.5.1.1 Mikropapillärer Subtyp der serösen BOTs

Ein umstrittener Prognosefaktor beim serösen BOT ist der bereits eingangs erwähnte mikropapilläre Subtyp. Verglichen mit typischen serösen BOTs zeigen mikropapilläre seröse BOTs häufiger das Kennzeichen der Bilateralität (59-71% vs. 25-30%) (Slomovitz et al., 2002), ein erhöhtes Rezidivrisiko unter den fortgeschrittenen

Tumorstadien (Bell et al., 2004), eine häufigere Oberflächenbeteiligung des Ovariepithels (50-65% vs. 36%), wahrscheinlich ein höheres Risiko, erst im fortgeschrittenem Stadium klinisch auffällig zu werden (48-66% vs. 32-35%) (Burks et al., 1996) und häufiger peritoneale Implantate (FIGO Stadium II oder III) (Sherman et al., 2004; Park et al., 2011). In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Angaben, die eine 50-prozentige Assoziation der mikropapillären serösen BOTs im fortgeschrittenen Tumorstadium mit invasiven Implantaten beschreiben (Burks et al., 1996; Prat et al., 2002; Seidman et al., 2004). Auch Longacre et al. stellen fest, dass seröse BOTs vom mikropapillären Typ häufiger mit invasiven Implantaten und einem niedrigeren Gesamtüberleben auftreten (Longacre et al., 2005).

Andererseits haben verschiedene Studien gezeigt, dass es keinen Überlebensunterschied zwischen Patientinnen mit typischem serösen BOT und mikropapillärem serösen BOT gibt (Prat et al., 2002; Slomovik et al., 2002). Die Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidives und die Prognose sind auch bei Seidman für beide Varianten äquivalent (Seidman et al., 2004). Zusammenfassend lehnen Seidman und Kurman in ihrer Übersicht eine eigenständige prognostische Bedeutung für den mikropapillären Wachstumstyp ab. Gleichzeitig fordern sie aber weitere Studien (Seidman et Kurman, 2000). Abbildung 3 zeigt die für den mikropapillären Subtyp charakteristischen Anteile in einem serösen BOT aus unserem Kollektiv.

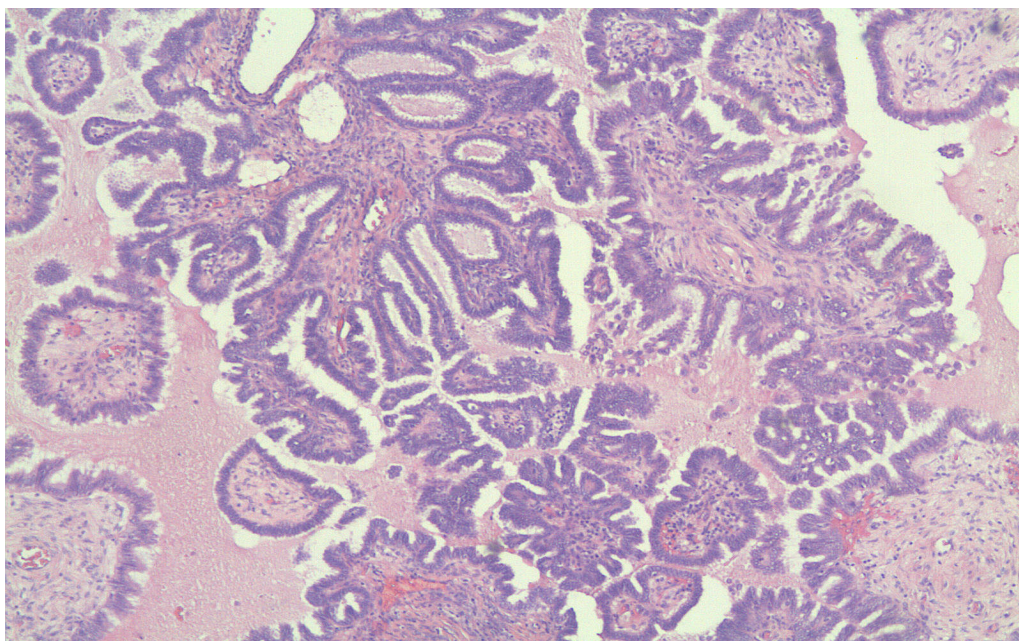


Abbildung 3: Seröser BOT mit mikropapillären Anteilen (Abbildung aus vorliegendem Patientenkollektiv, Archiv des Instituts für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der TU München, Direktor des Instituts Univ. Prof. Dr. med. Heinz Höfler)

1.5.1.2 Prognose der Subtypen der muzinösen BOTs

Grundsätzlich werden bei den muzinösen BOTs zwei histologische Subtypen unterschieden. Der Anteil der BOTs vom endozervikalen Typ an den muzinösen Tumoren beträgt nur 10-15% (Tavassoli (Eds.), 2003). BOTs vom endozervikalen Typ sind wahrscheinlich mit Implantaten im Becken oder Abdomen assoziiert, die invasiv auftreten können, aber meist einen klinisch unauffälligen und benignen Verlauf zeigen (Rutgers et al., 1988; Siriaungkul et al., 1995). In den Abbildungen 4, 5 und 6 sind jeweils die typischen histologischen Charakteristika der muzinösen Subtypen der BOTs dargestellt.

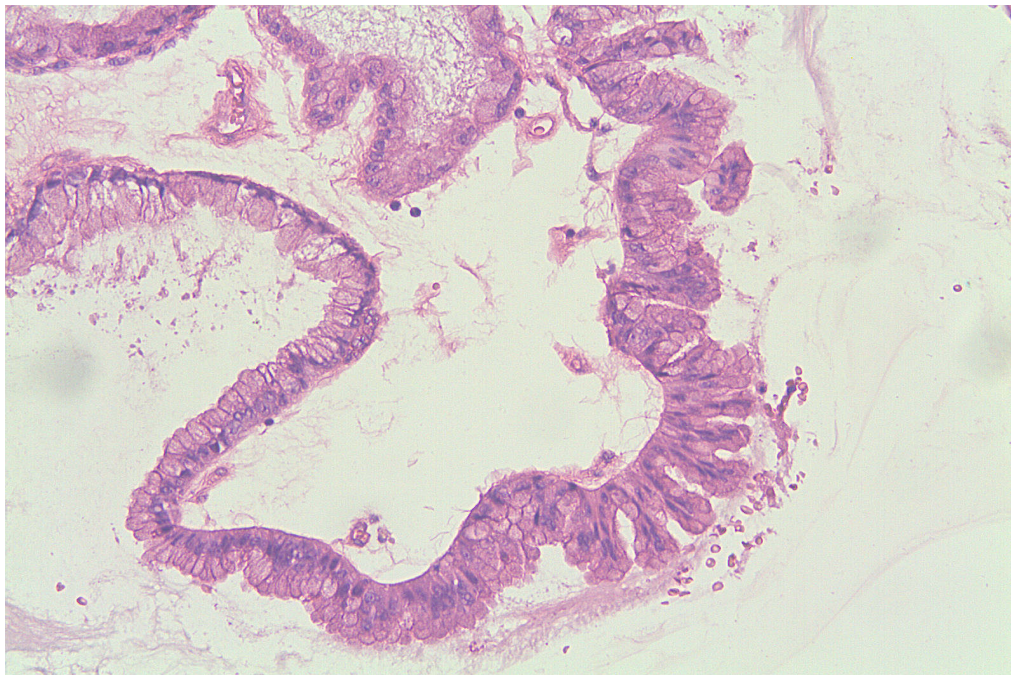


Abbildung 4: Muzinöser BOT vom endozervikalen Typ. Im linken oberen Bildrand Wand eines Zystadenoms mit basal gelegenen kleinen Zellkernen, am Übergang zum BOT Aufsteigen der Zellkerne, aufgehobene Polarität, in das Lumen vorspringende Büschel (Quelle siehe Abb. 3).

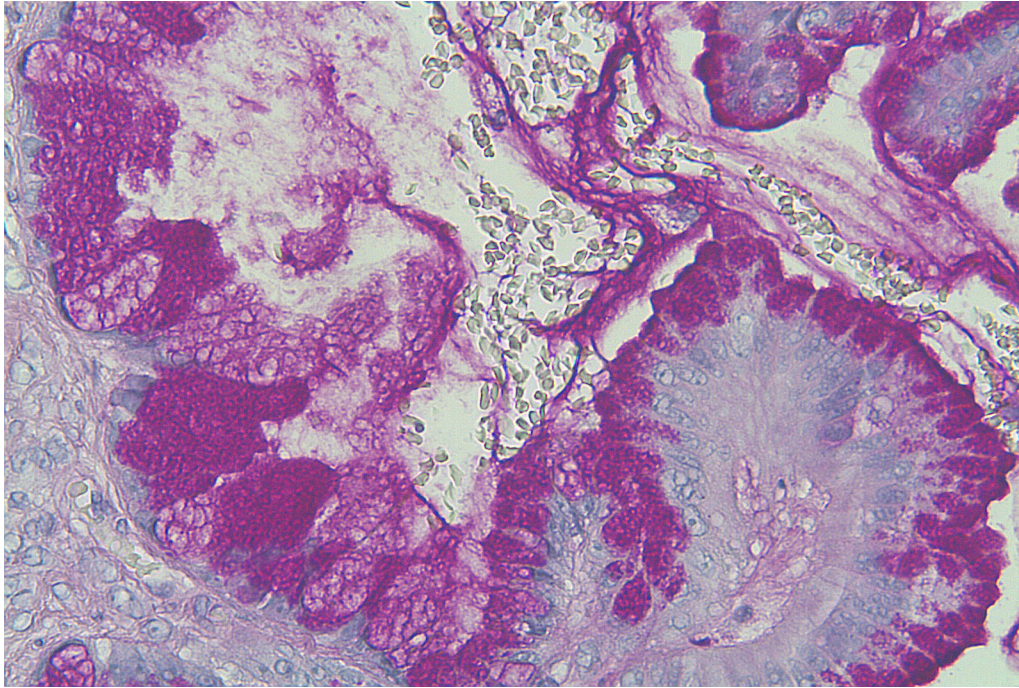


Abbildung 5: Muzinöser BOT vom endozervikalen Typ (PAS-Färbung). Die Muzinbildung, die typisch für muzinöse Tumoren ist, wird in dieser Färbung gut ersichtlich (Quelle siehe Abb. 3).

Muzinöse BOTs vom intestinalen Typ stellen die Mehrheit mit einem Anteil von 85-90% dar (Tavassoli (Eds.), 2003). Wenn der muzinöse BOT vom intestinalen Typ im Anfangsstadium auf die Ovarien begrenzt ist, ist seine Prognose exzellent mit nur sehr wenig berichteten Rezidiven (Hart et al., 1973). Mehr als 85% dieser Tumore im fortgeschrittenen Stadium sind assoziiert mit Pseudomyxoma peritonei. Allerdings konnte in den neuesten Studien gezeigt werden, dass alle Fälle eines Pseudomyxomas peritonei gastrointestinalen und nicht ovariellen Ursprungs waren (Ronnett et al., 2004). Es ist daher anzunehmen, dass ein muzinöser BOT vom intestinalen Typ mit Pseudomyxoma peritonei eigentlich eine metastatische Absiedelung eines zugleich bestehenden Appendixkarzinoms darstellt (Lee et al., 2000).

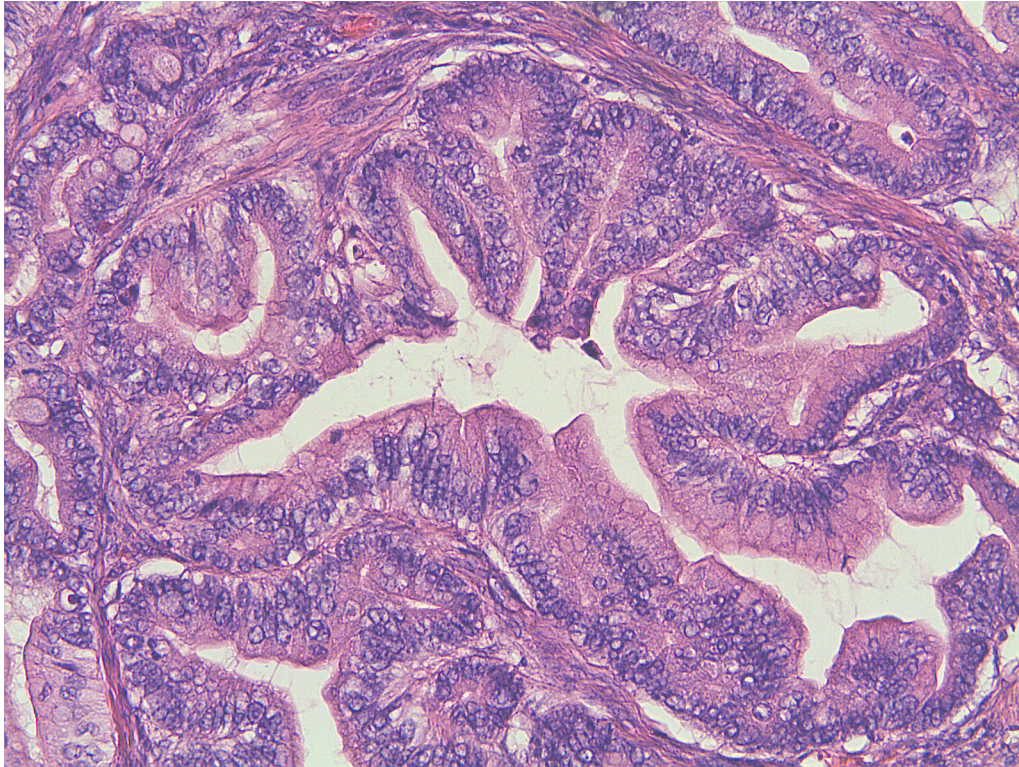


Abbildung 6: Muzinöser BOT vom intestinalen Typ mit einigen Becherzellen (Quelle siehe Abb. 3).

Dem histologischen Typ, serös oder muzinös, wird trotz unterschiedlicher klinischer Aspekte keine unabhängige prognostische Bedeutung beigemessen.

1.5.1.3 Mikroinvasion

Als weiterer möglicher Prognosefaktor gilt die Mikroinvasion beim BOT. Ungefähr 10% der serösen BOTs weisen eine Mikroinvasion auf, definiert als einzelne oder multiple invasive Herde ohne Stromareaktion (Snider et al., 1991). In der größten von Cusidó publizierten Einzelserie traten bei 30,4% der BOTs mit Mikroinvasion Rezidive auf im Gegensatz zu 4,6% bei BOTs ohne Mikroinvasion. Dies legt die Vermutung eines unabhängigen Prognosefaktors nahe (Cusidó et al., 2007). Allerdings fanden andere Autoren wie Prat und Kollegen keinen signifikanten Effekt (Prat et al., 2002; Ronnett et al., 2004), so dass die Bedeutung dieses Prognosefaktors noch umstritten ist.

1.5.1.4 Peritoneale Implantate

Für die Prognose der BOTs ist die morphologische Begutachtung und Klassifizierung der peritonealen Implantate entscheidend. Nicht-invasive Implantate entsprechen abgegrenzten Absiedlungen atypisch proliferierter seröser Epithelien an der peritonealen Oberfläche oder im Omentum majus, wobei eine entzündliche Reaktion mit Vermehrung kollagener Fasern ohne (epitheliale Implantate) oder mit einer pseudoinvasiven Gewebedestruktion im Sinne einer reaktiven mesothelialen Proliferation (desmoplastische Implantate) beobachtet werden kann (Bell et al., 1988; Seidman et al., 2004). Invasive Implantate sind unregelmäßig begrenzt und zeigen ein infiltratives Wachstumsmuster mit Gewebedestruktion (Scully et al., 1998). Zwei Drittel der serösen BOTs sind mit peritonealen Implantaten assoziiert (Burks et al., 1996; Segal et al., 1992). Für muzinöse BOTs wurden keine gut dokumentierten Fälle invasiver Implantate berichtet (Seidman et al., 2004).

Nicht-invasive Implantate haben keinen negativen Einfluss auf die 10-Jahres-Überlebensrate (Bell et al., 2004). Invasive Implantate sind hingegen mit einer ungünstigeren Prognose bzw. einer höheren Rezidivrate assoziiert (Lenhard et al., 2009). Bei mehr als 50% der BOTs mit invasiven Implantaten treten Rezidive auf und die 10-Jahres-Überlebensrate liegt nur bei 35% (Scully et al., 1998). Außerdem stellen invasive Implantate möglicherweise bereits die Transformation eines BOT in ein Low-Grade-Karzinom dar (Morice et al., 2003). Zusammenfassend gilt der Typ der Implantate als wesentlicher Prognosefaktor.

Da sich die invasiven Implantate vor allem im Omentum majus absiedeln, muss der Chirurg eine ausreichende Gewebemenge entfernen, um dem Pathologen die Differenzierung zwischen nicht-invasiven und invasiven Implantaten zu ermöglichen. Als am bemerkenswertesten fand Brun heraus, dass die richtige Gefrierschnittdiagnose eines BOT hauptsächlich von der Erfahrung des Pathologen abhängt, wie multivariate Studien zeigten (Brun et al., 2008).

1.5.2 FIGO-Stadium

Das FIGO-Stadium stellt auch beim BOT einen wesentlichen Prognosefaktor für ein Rezidiv dar. In der Übersicht von du Bois wurde bei 6362 Patientinnen in 78,9% der

BOT im FIGO Stadium I diagnostiziert (du Bois et al., 2009). Seröse BOTs im Stadium FIGO I haben ein niedriges Rezidivrisiko mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 99% (Kurman et Trimble, 1993; Silverberg et al., 2004). Auch bei Ren und Kollegen zeigten sich in ihrer multivariaten Analyse zusätzlich zum Kriterium der Mikroinvasion und der peritonealen Implantate das FIGO-Stadiums, das chirurgische Vorgehen und eine Zystenruptur als statistisch signifikante unabhängige Prognosefaktoren für das Auftreten eines Rezidives (Ren et al., 2008).

1.5.3 Postoperativer Tumorrest

Postoperativer Tumorrest hat beim BOT ebenso wie beim Ovarialkarzinom erhebliche prognostische Bedeutung. Bei Bristow et al. ist die Menge an residualem Tumor die stärkste klinische Determinante beim fortgeschrittenen BOT, die das Überleben beeinflusst (Bristow et al., 2002). Auch für eine Vielzahl anderer Autoren ist der Tumorrest der wesentlichste Faktor, der einen signifikanten Effekt sowohl auf die Überlebens- als auch die Rezidivrate zeigt. Patientinnen mit keinem makroskopisch sichtbaren Tumorrest weisen eine signifikant bessere Überlebensrate auf als Patientinnen mit Tumorrest (Gershenson et al., 1998). Die komplette Tumorentfernung sollte oberstes Ziel der Operation sein, um zukünftige Rezidive zu vermeiden.

1.5.4 DNA Ploidie

Die Methode der DNA-Zytometrie wird mit dem Ziel angewendet, durch die Bestimmung des DNA-Gehalts der Tumorzellen eine prognostische Aussage zu erreichen. Da diese Methode sich hauptsächlich zur Erfassung grober genetischer Alterationen eignet und solche bei BOT nur selten vorkommen, erscheint es schon von methodischer Seite her betrachtet fragwürdig, ob diese Technik klinische Relevanz hat. Die Daten zu diesem Thema werden kontrovers diskutiert (Seemüller, 2005).

Für Kaerns und Kollegen ist die DNA-Ploidie der wichtigste prognostische Faktor bei Patientinnen mit BOT. Ungefähr 95% der serösen BOTs zeigen ein diploides DNA-Histogramm mit nur wenigen Zellen in der Region 4c, die für ihre niedrige Proliferationsrate und geringe genetische Veränderungen verantwortlich ist (Kaern et

al., 1993). Diploide seröse BOTs sind meist mit einem exzellentem klinischen Outcome assoziiert (Dietel et al., 2000). Andererseits weisen aneuploide seröse BOTs eine höhere Rezidivrate auf und die Patientinnen versterben früher an ihrer Erkrankung (Dietel et al., 2000). Bei Pradhan et al. war die Mehrheit der serösen BOTs ebenfalls diploid (225/245 Fälle, 92%), seröse Adenokarzinome hingegen eher nicht diploid. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass seröse BOTs und seröse Adenokarzinome Grad II und III genetisch unterschiedlich Läsionen darstellen, wobei seröse Adenokarzinome Grad I eine intermediäre Stellung einnehmen (Pradhan et al., 2009). Lodhi fordert, bei Nachweis eines aneuploiden histologisch gesicherten BOTs eine ausgedehnte Begutachtung des Tumors und ein bald folgendes Follow up zu veranlassen (Lodhi et al., 2000).

Bei de Nictolis und Koautoren hingegen erwies sich die Evaluation der DNA-Ploidie nicht als Prognosefaktor (de Nictolis et al., 1992). Auch bei Verbruggen und Kollegen konnte kein Unterschied bezüglich der Prognose zwischen diploiden und aneuploiden BOTs gezeigt werden (Verbruggen et al., 2009). Zusammenfassend wird in keiner der Studien ein Zusammenhang zwischen Aneuploidie und Prognose oder anderen klinischen Parametern hergestellt.

2. Klinische Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird retrospektiv der Krankheitsverlauf von 82 Patientinnen analysiert, die zwischen 1998 und 2008 wegen eines BOTs oder eines Rezidives an der Frauenklinik der Technischen Universität München und der Kreisklinik Ebersberg operiert wurden. Die Studie dient zum einen der internen Qualitätssicherung der Frauenklinik der Technischen Universität. Zum anderen soll untersucht werden, ob es Prognoseparameter gibt, die mit einem gehäuften Auftreten von Rezidiven oder nachfolgenden Operationen am Ovar assoziiert sind. Außerdem soll die Auswirkung einer BOT-Operation auf den Kinderwunsch und mögliche Schwangerschaften evaluiert werden. Abschließend wird der Nutzen dieser Arbeit für die Optimierung der BOT-Therapie erörtert.

Die folgenden Fragestellungen wurden bearbeitet:

Überprüfung einer leitliniengerechten Therapie

Entsprachen die Anforderungen an die Operation und die Nachbehandlung der BOTs den Vorgaben der Leitlinien im Sinne einer leitliniengerechten Therapie?

Einfluss der operativen Variablen auf den Krankheitsverlauf

Bei wie vielen Patientinnen wurde ein komplettes Staging durchgeführt?

Gab es Unterschiede zwischen Laparoskopie und Laparotomie in der Komplettheit des Stagings?

Erwies sich eine Restaging-Operation als prognostisch wichtig?

Bedeutung einer histopathologischen Zweitbegutachtung

Welche Korrekturbefunde der Diagnose „Borderline-Tumor“ ergaben sich aufgrund der Zweitbegutachtung durch das Pathologische Institut der Universität Halle?

Fertilitätsoutcome nach Diagnose und Therapie eines Borderline Tumors

Trat bei Patientinnen mit Kinderwunsch, die fertilitätserhaltend operiert wurden, eine Schwangerschaft ein?

Vergleich der eigenen Daten mit Daten aus dem Tumorregister München

Welche Unterschiede beziehungsweise Gemeinsamkeiten ergaben sich bei der Analyse der epidemiologischen und klinischen Daten der TU München mit den entsprechenden Daten des Tumorregisters München?

Prognose und Prognosefaktoren bei BOT

Wie lautet die Prognose der BOTs bezüglich der Rezidiv- und Überlebensrate?

Welche prognostische Relevanz kommt den Parametern FIGO-Stadium, postoperativer Tumorrest, Invasivität der peritonealen Implantate, histopathologische Merkmale wie histologischer Subtyp, Mikroinvasion oder ein mikropapillärer Typ bei serösen BOTs zu?

Sind Operationsvariablen wie Tumorruptur, Laparoskopie oder Laparotomie, Zystektomie oder Adnektomie sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen oder bilaterale Salpingoophorektomie mit höheren Rezidivraten oder einem gehäuften Auftreten von Folge-Operationen am Ovar assoziiert? Haben sie Einfluss auf die Prognose des Überlebens?

Einzelanalyse der Rezidivfälle

Gibt es operative oder histopathologische Auffälligkeiten bei den aufgetretenen Rezidivfällen?

Klinische Bewertung der Ergebnisse

Welche Bedeutung haben die Ergebnisse der Arbeit für künftige therapeutische Konzepte?

3. Patientenkollektiv und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Patientinnen mit der Primärdiagnose eines BOTs wurden im Rahmen einer retrospektiven multizentrischen Studie von 1998 bis 2008 an der Frauenklinik der Technischen Universität München und an der Kreisklinik Ebersberg untersucht. Die Studie ist Teil des Projektes „**R**etrospective multicenter **O**utcome survey in **B**orderline **O**varian **T**umors (ROBOT)" der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO Study Group), deren Zielsetzung eine systematische und vollständige Erhebung und Analyse aller Patientinnen mit BOT des Ovars in den jeweiligen beteiligten Zentren für den genannten Zeitraum ist. Da die histologische Beurteilung der BOTs, die in der Kreisklinik Ebersberg operiert wurden, auch im Institut für Pathologie der Technischen Universität München erfolgt, wurden diese Patientinnen in das Untersuchungskollektiv miteinbezogen.

3.2 Methoden

Die Patientinnen, die in den Jahren 2000 bis 2008 in der Frauenklinik wegen eines BOTs behandelt wurden, wurden nach dem Datum ihrer Primär- oder Rezidivdiagnose im SAP-System der Frauenklinik gesucht. Ebenso wurden die Patientinnen der Kreisklinik Ebersberg ausgewählt. Patientinnen, bei denen in dem Zeitraum von 1998 bis 2000 ein BOT diagnostiziert wurde, wurden über das klinikeigene Dokumentationsprogramm OvCa-Datei zur Erfassung von Patientinnen mit Tumoren am Ovar identifiziert. Anschließend wurde das Kollektiv mit den dokumentierten Daten des Tumorregisters München verglichen und fehlende Daten aufgenommen. Aus den Krankenakten der operierten Patientinnen wurden der Histologiebefund, der Operationsbericht sowie der Arztbrief retrospektiv ausgewertet. Die Daten zur Langzeitbeobachtung wurden den Fragebögen, die den Patientinnen zugesandt wurden, entnommen.

3.2.1 Krankenakten

Es wurden standardisiert anhand der ROBOT-Vorlage im Internet folgende Parameter erfasst:

- Geburtsdatum der Patientinnen und Datum der Erstdiagnose
Das Datum der Erstdiagnose stimmte mit dem Datum der Erstoperation überein.
- Auftreten von Zweitneoplasien wie beispielsweise Colon- oder Mammakarzinom
- Histologie der BOTs

Histologisch wurden ein seröser und ein muzinöser Typ unterschieden, wobei bei den muzinösen Tumoren zudem in einen endozervikalen und intestinalen Typ unterteilt wurde. Dokumentiert wurde das Vorliegen einer Mikroinvasion und eines mikropapillären Typs bei serösen BOTs, bei den muzinösen Tumoren das gleichzeitige Auftreten eines intraepithelialen Karzinoms oder eines Pseudomyxomas peritonei. Angaben über eine Lymphknotenbeteiligung und extraovarielle Manifestationen anders als die Implantate wurden dem Histologiebericht entnommen ebenso wie Angaben über das Vorliegen invasiver oder nicht-invasiver Implantate. Dabei wurden ein desmoplastischer und ein epithelialer Typ der Implantate unterschieden.

Die histologische Stadieneinteilung der BOTs erfolgte nach der FIGO-Klassifikation. Die Beurteilung der Histologie wurde im Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München durchgeführt. Im Rahmen der ROBOT-Studie erfolgte eine Zweitbegutachtung der histologischen Schnitte am Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle durch Herrn Prof. Dr. St. Hauptmann. Eine Änderung des histopathologischen Befundes erfolgte in Absprache mit dem Erstbefunder.

Die KRAS- und BRAF- Bestimmung bei Patientinnen mit Rezidiv im Primärtumor und Rezidivtumor erfolgte durch Frau Dr. Avril im Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München. Die Methodik ist beschrieben in Avril et al. (2012).

Ein erhöhter Tumormarker CA 12-5 vor der Operation wurde bei einigen Patientinnen erfasst.

- operative Daten

Ein komplettes Staging musste entsprechend den Leitlinien für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren der Kommission Ovar der AGO durchgeführt werden. Dies beinhaltet die folgenden Kriterien: Laparoskopie oder Laparotomie mit entweder Zystektomie, unilateraler oder bilateraler Salpingoophorektomie. Eine Hysterektomie war nicht obligat. Fertilitätserhaltendes Vorgehen bei prämenopausalen Frauen war erlaubt.

Die infragastrische oder infrakolische Omentektomie, die Entnahme einer Spülzytologie, die Entnahme von repräsentativen Peritonealbiopsien aus unauffälligen Arealen in Ober-, Mittel- und Unterbauch sowie bei muzinösen BOTs die Appendektomie zum Ausschluss eines Primarius in der Appendix vermiformis erfolgten als Stagingmaßnahmen.

Dokumentiert wurde, ob die einzelnen operativen Schritte durchgeführt wurden bzw. ein Zustand nach Hysterektomie oder Adnektomie vorlag. Weiterhin wurden der Tumorrest, das Auftreten der intraoperativen Tumorrupturn und ob eine pelvine oder paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde, erfasst.

- Daten zur Restaging-Operation

Es wurde nach dem gleichen Dokumentationsschema wie bei der Erstoperation vorgegangen.

- Adjuvante Therapie

Es wurde untersucht, ob die Indikation zu einer adjuvanten Therapie wie beispielsweise einer Chemo- oder Radiotherapie gestellt wurde.

3.2.2 Fragebögen

Im Weiteren wurde selbstständig ein Fragebogen zur Verlaufsbeobachtung und Therapieoptimierung erstellt (Fragebogen siehe Anhang). Die Erstanschrift erfolgte am

29. Mai 2009. Zusätzlich folgten circa fünf Wochen nach dem Erstanschreiben telefonische Kontaktversuche. Die Patientinnen wurden zu folgenden Punkten befragt:

- Regelmäßigkeit der frauenärztlichen Nachsorge
- Erneute Operationen im gynäkologischen Bereich

Von besonderem Interesse waren die Diagnosestellung für eine weitere Operation. Dokumentiert wurden das Datum der Folge-Operation, die Histologie des Zweiteingriffes, der OP-Zugang, die operativen Maßnahmen, das Operationsergebnis. Weiterhin wurde die Durchführung eines fertilitätserhaltenden Vorgehen erfasst und die Durchführung einer adjuvanten Therapie abgefragt.

- Schwangerschaft nach der Operation

Patientinnen, bei denen bei der Erstoperation ein Ovar und der Uterus erhalten werden konnte und ein Kinderwunsch bestand, wurden Fragen zur Anzahl der Schwangerschaften und Anzahl der lebend geborenen Kinder gestellt. Außerdem wurde untersucht, ob die Schwangerschaft durch natürliche Konzeption, In-Vitro Fertilisation (IVF) oder eine andere Fertilisationstherapie eintrat. Zudem wurde dokumentiert, ob den Patientinnen nach Abschluss ihres Kinderwunsches eine Komplettierungsoperation empfohlen wurde und ob bei der abschließenden Operation ein BOT nachgewiesen werden konnte.

- Hormonsubstitutionstherapie

Eine postoperative Hormonsubstitution wurde erfasst sowie die daraus hervorgehende Medikation.

- Follow –up

Erfasst wurden der Rezidivstatus, der Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs, das Datum des letzten Follow ups, der Status Rezidiv bzw. rezidivfrei zum Zeitpunkt des letzten Follow –ups bzw. der Status Lost Follow up.

Analog wurde die Daten zum Gesamtüberleben dokumentiert mit Angabe des Todesdatums und in diesem Fall die Todesursache.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit PASW Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) bzw. unter Verwendung von Microsoft Office Excel Version 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) vorgenommen.

Die Daten wurden vorwiegend deskriptiv analysiert, da eine detaillierte statistisch konfirmatorische bzw. auch explorativ vergleichende Analyse aufgrund der geringen Ereigniszahlen nach Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie nicht als sinnvoll erachtet wurde. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet, sowie die Spannweiten (Min- und Max-Werte) und Quartile (Median) angegeben. 95%- Konfidenzintervalle über den Parameter „p“ wurden über die exakte Binomialverteilung bestimmt. Für kategoriale Daten wurden die absoluten Häufigkeiten einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert und die entsprechenden Anteilswerte (relative Häufigkeiten in Prozent) angegeben. Des Weiteren wurden einzelne kategoriale Merkmale zu neuen Variablen zusammengefasst, um klinisch relevante Subgruppen mit adäquaten Fallzahlen zu definieren. Um Häufigkeiten von kategorialen Merkmalsausprägungen graphisch zu illustrieren, wurden Säulen- oder Kreisdiagramme verwendet. Zur Darstellung von quantitativen Merkmalen dienten Histogramme. Gruppenunterschiede qualitativer Merkmale wurden abhängig von der Zählhäufigkeit der Kontingenztabellen mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten Test nach Fisher untersucht. Die Darstellung der Rezidivfreien Überlebensrate erfolgte nach der Methode nach Kaplan- Meier.

4. Ergebnisse

4.1 Patientinnen

82 Patientinnen mit der Primärdiagnose eines BOTs wurden im Rahmen einer retrospektiven multizentrischen Studie von 1998 bis 2008 an der Frauenklinik der Technischen Universität München und an der Kreisklinik Ebersberg untersucht.

Die Charakteristika des Patientinnenkollektivs werden in der Tabelle 1 zusammengefasst.

	Anzahl	[%]
Alter [Jahre]		
Mean	51,5	
Median	50,6	
Spannweite	16,6- 91,7	
FIGO-Stadium [n]		
IA	57	69,5
IB	5	6,1
IC	13	15,9
IIA	1	1,2
IIIA	4	4,9
IIIB	1	1,2
IIIC	1	1,2
Histologischer Subtyp [n]		
Serös	36	43,9
Muzinös	37	45,1
Seröses Zystadenofibrom	7	8,5
Clear Cell Carcinoma	1	1,2
Mikroinvasion [n]	2	2,4
Mikropapillärer Typ [n]	2	2,4
OP-Zugang [n]		
LSK	27	32,9
Laparotomie	54	65,9
LSK → Laparotomie	1	1,2
OP-Ergebnis [n]		
Makroskopisch tumorfrei	80	97,6
Unbekannt	2	2,4
Fertilitätserhalt [n]	29	35,4
Medianes Alter [Jahre]	40,2	
Spannweite [Jahre]	23,3- 73,8	
Adnektomie bilateral [n]	51	62,2
Adnektomie unilateral [n]	21	25,6
Zystektomie [n]	7	8,5
Zystektomie + Adnektomie unilateral [n]	3	3,7

Komplettheit des Stagings [n]	43	52,4
Follow up [Monate]		
Mean	61,1	
Median	51,5	
Spannweite	0- 351	
Rezidive [n]		
BOT	5	6,1
Low grade invasives Ca	2	2,4
Kein Rezidiv	67	81,7
Unbekannt	8	9,8

Tabelle 1: Daten der Patientinnen mit BOT (n=82).

4.2 Fragebögen

Insgesamt konnten 69 der 82 Patientinnen postal oder telefonisch erreicht werden. Das ergibt eine Rücklaufquote von 84%.

4.3 Altersverteilung

Die jüngste Patientin war zum Operationszeitpunkt 16,6 Jahre alt, die älteste Patientin 91,7 Jahre. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Altersgruppen zum Operationszeitpunkt.

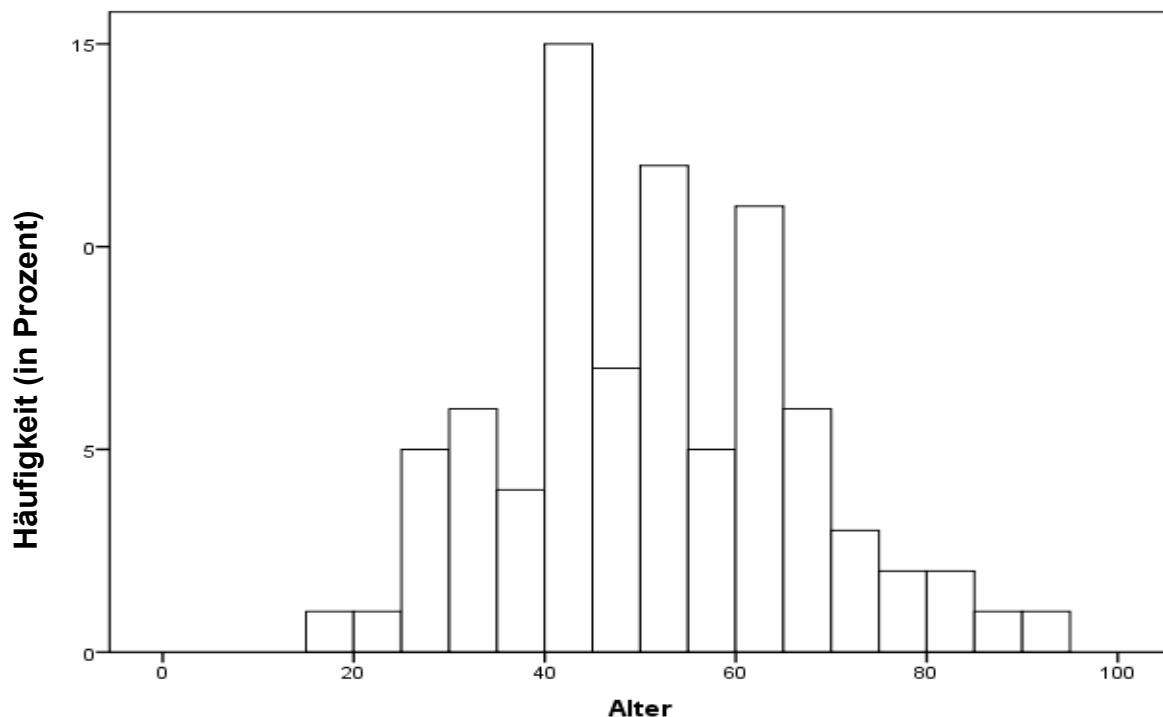


Abbildung 7: Verteilung der Altersgruppen der BOT-Patientinnen zum Operationszeitpunkt.

Das mittlere Alter betrug 51,5 Jahre zum Operationszeitpunkt, im Median waren es 50,6 Jahre. Die Gruppe der Patientinnen, deren BOT vor dem 46. Lebensjahr diagnostiziert wurde, überwiegt mit 40%.

4.4 Stadieneinteilung nach der FIGO-Klassifikation

Die Festlegung des Tumorstadiums der BOTs entspricht der Einteilung für Ovarialkarzinome nach den Richtlinien der FIGO (FIGO 2009, UICC 2002 siehe Anhang). Über 90% der BOTs befanden sich in einem auf die Ovarien begrenzten Stadium (FIGO I). So lag bei 70% der Patientinnen ein BOT-Tumor FIGO IA vor und bei 16% der Patientinnen ein BOT-Tumor FIGO IC. Der Anteil der BOTs im fortgeschrittenen Stadium FIGO III betrug insgesamt 7%. Auch bei der Restaging-OP überwiegt mit 66% der BOT im Stadium FIGO IA. Tabelle 2 zeigt die Verteilung des Tumorstadiums nach der FIGO-Klassifikation, wobei sowohl das Stadium bei der Primär-OP als auch bei der Restaging-OP aufgezeigt wurde. Bei keiner der Patientinnen ergab sich nach der Restaging-OP eine Befundung eines höheren Tumorstadiums. Das endgültige FIGO-Stadium für alle BOTs geht aus den Daten der Primär-OP hervor.

FIGO-Stadium	Primär-OP [n]	%	Restaging-OP [n]	%
IA	57	70%	19	66%
IB	5	6%	-	-
IC	13	16%	8	28%
IIA	1	1%	-	-
IIIA	4	5%	1	3%
IIIB	1	1%	1	3%
IIIC	1	1%	-	-
Insgesamt [n]	82		29	

Tabelle 2: Verteilung der FIGO-Stadien zum Zeitpunkt der Primär- und Restaging- OP.

4.5 Histologie des BOT-Tumors

Die BOTs werden in die Histologie-Typen serös, muzinös, seromuzinös, endometroid und klarzellig unterteilt. Die drei letztgenannten Formen wurden in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht beobachtet. Bei dem muzinösen Typ kann man weiterhin eine Unterscheidung in einen endozervikalen und intestinalen Typ vornehmen. Die

Abbildungen 8, 9 und 10 zeigen die drei am häufigsten vorkommenden Histologien der BOTs aus dem vorliegenden Kollektiv. Bei Patientinnen mit intestinalem muzinösem BOT und Pseudomyxoma peritonei ist der Ausschluss eines primären Karzinoms des Intestinaltraktes insbesondere der Appendix vermiformis erforderlich (Kommoss et al., 2002). Tabelle 3 beschreibt die Häufigkeit der einzelnen Histologie-Typen und das Vorliegen peritonealer Implantate.

Histologie der BOTs	n=82	(%)
Serös	42	51%
Mikropapillärer Subtyp	1	1%
Muzinös	37	45%
- Endozervikaler Subtyp	14	38%
- Intestinaler Subtyp	22	59%
- Mischtyp mit intraepitheliale Karzinom und Mikroinvasion	1	3%
Zystadenofibrom mit fokalen Übergängen in BOT	3	4%
Peritoneale Implantate		
- invasiv	2	2%
- nicht-invasiv	8	10%

Tabelle 3: Histologische Befundung zum Zeitpunkt der Primär-OP (n=82).

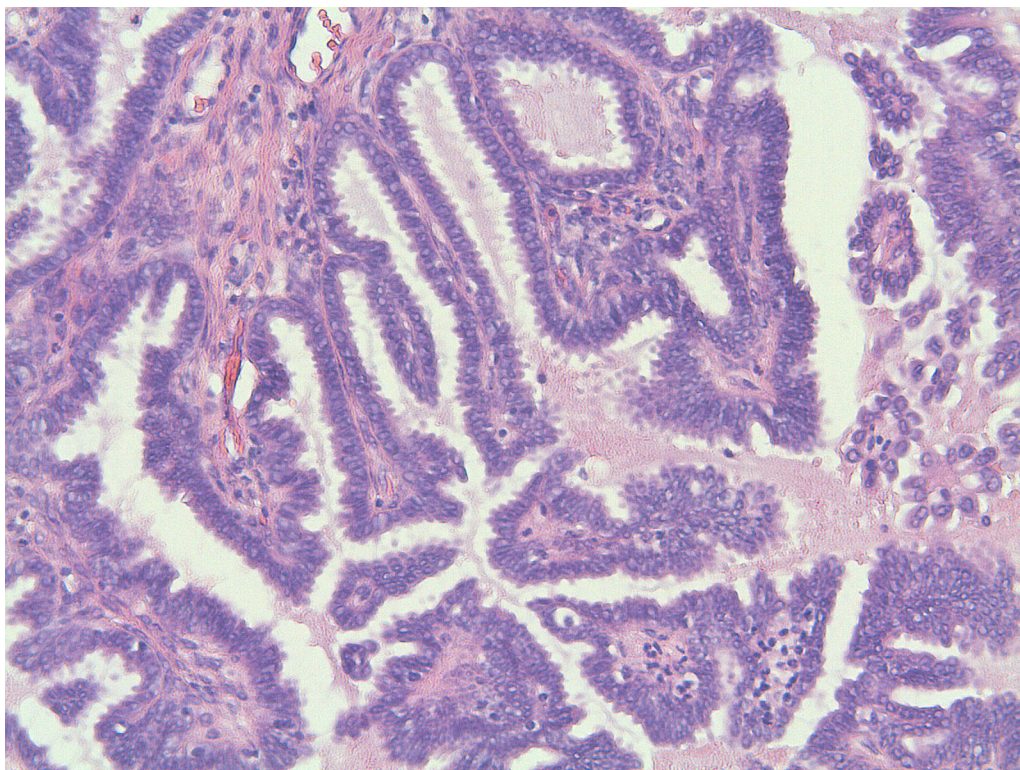


Abbildung 8: Seröser BOT (Quelle siehe Abb. 3).

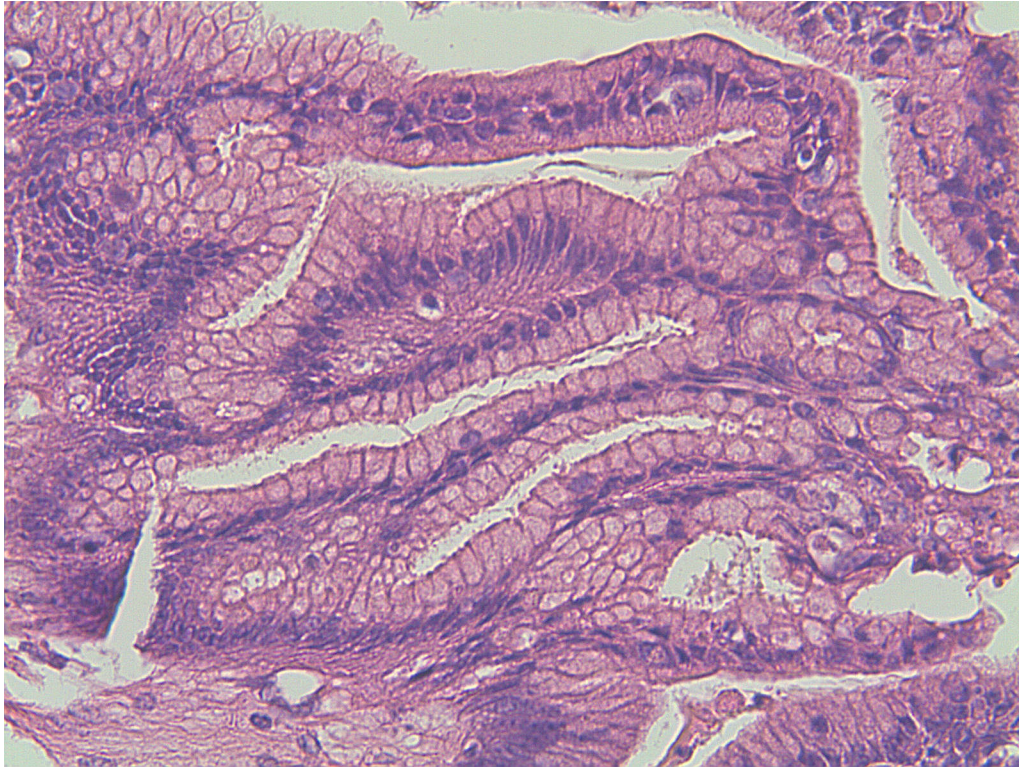


Abbildung 9: Muzinöser BOT vom intestinalen Typ (HE-Färbung). Es zeigt sich ein filiformes pseudostratifiziertes Muster (Quelle siehe Abb. 3).

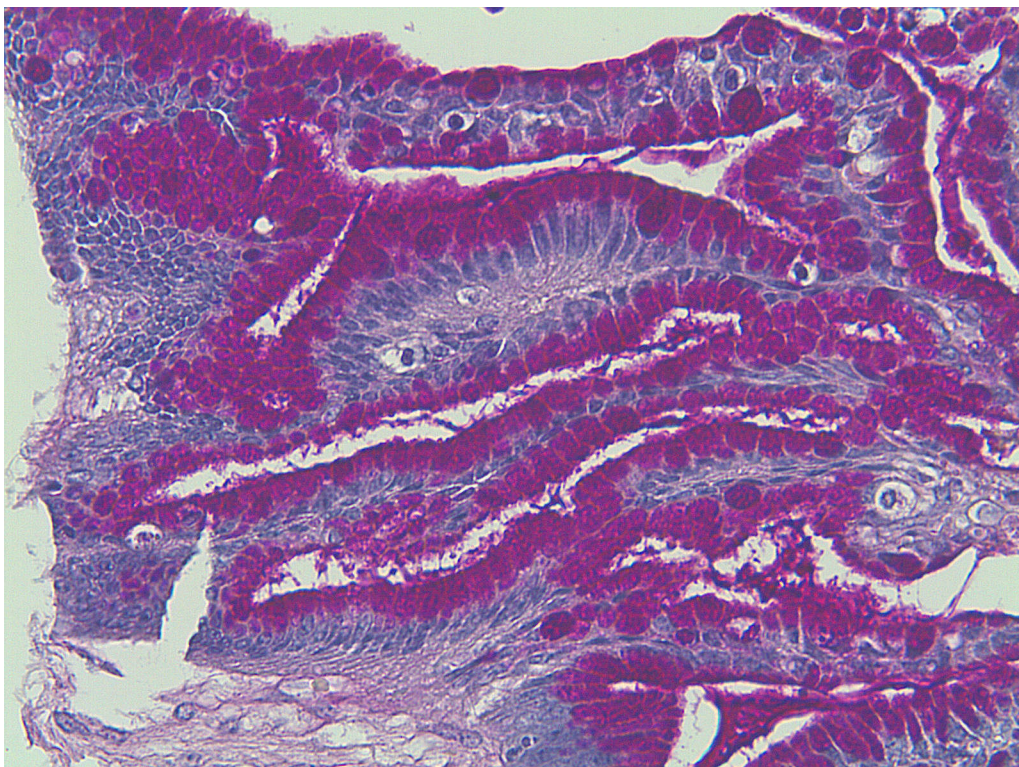


Abbildung 10: Muzinöser BOT vom intestinalen Typ (PAS-Färbung). Im Vergleich zur oberen Abbildung wird die Muzinbildung deutlich. Das Epithel dieses Typs ähnelt dem Epithel von Tumoren aus dem Gastrointestinaltrakt mit Becherzellen, neuroendokrinen Zellen und Paneth-Zellen (Quelle siehe Abb. 3).

Bilaterales Auftreten wurde bei 12 BOTs konstatiert. Die BOTs können zudem nach weiteren morphologischen Kriterien beschrieben werden. So konnten bei einer Patientin mit einem serösen BOT ein mikropapillärer Subtyp diagnostiziert werden. Ebenfalls einmal war ein muzinöser BOT vom intestinalen Subtyp und Pseudomyxoma peritonei zu finden. Da bei der Patientin gleichzeitig ein Zystadenom der Appendix vermiformis vorlag, ist hier ein Primärtumor im Bereich der Appendix am wahrscheinlichsten. Desweiteren kam der bereits in der Tabelle 3 genannte intestinale muzinöse BOT mit intraepitheliale Karzinom und Mikroinvasion vor. Die prognostische Relevanz dieser Parameter soll später diskutiert werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt zur Beschreibung der Borderline-Histologie ist das Auftreten peritonealer Implantate, wobei diese in invasive und nicht-invasive Implantate unterteilt werden. Bei den nicht-invasiven Implantaten erfolgt eine Typisierung in desmoplastisch und epithelial. Die Klassifikation der peritonealen Implantate kann der Tabelle 4 entnommen werden. In unserem Untersuchungskollektiv fanden sich nur seröse peritoneale Implantate.

Peritoneale Implantate	n=10
Invasive Implantate	2
Nicht-invasive Implantate	8
- desmoplastisch	3
- epithelial	3
- unbekannt	2

Tabelle 4: Verteilung und Subklassifikation der peritonealen Implantate zum Zeitpunkt der Primär-OP.

In diesem Zusammenhang ist auch die Lymphknotenbeteiligung von Bedeutung. Bei 10 von 82 Patientinnen erfolgte eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie und bei einer Patientinnen nur die pelvine Lymphonodektomie. Bei diesen Patientinnen ist eine Information zum Nodalstatus vorhanden. Dabei wurde bei einer Patientin wurde eine Endosalpingiose beobachtet, bei 6 Patientinnen unauffällige beziehungsweise metastasenfrie Lymphknoten und bei vier Patientinnen war der Lymphknotenstatus unbekannt. Es wurden keine Fälle eines BOTs mit Stromareaktion, Desmoplasie oder karzinomatösen Veränderungen mit Lymphknotendestruktion dokumentiert.

4.6 Ergebnisse der Zweitbefundung

Alle histologischen Schnitte, die im Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München als BOT diagnostiziert wurden, wurden mittels einer Zweitbegutachtung am Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität der Universität Halle evaluiert. Dabei stimmten 59 von 78 BOT-Diagnosen überein. Zur histologischen Reevaluierung wurden 4 Patientinnen aus dem ursprünglichen Kollektiv der 82 Patientinnen ausgeschlossen, da bei jeweils 2 Patientinnen zeitgleich mit dem Auftreten des BOTs eine invasive Zweitneoplasie vorlag und bei weiteren 2 Patientinnen die Erstdiagnose BOT in einem auswärtigen Krankenhaus gestellt wurde. Die Nachbefundung erforderte 19 Korrekturen. Bei 10 von 19 (52,6%) handelte es sich um eine Änderung des histologischen Subtyps. Bei 7 von 19 (36,8%) erfolgte die Korrektur zu einem gutartigen Tumor, bei 2 (10,5%) zu einem Karzinom. Die meisten Abweichungen ergaben sich hinsichtlich der histologischen Subklassifizierung (muzinöser und seröser Subtyp). Ein BOT wurde als maligne Entität und ein muzinöser BOT vom intestinalen Typ zusätzlich mit mikroinvasivem Karzinom klassifiziert. Durch die restlichen Nachkorrekturen ergaben sich gutartige Befunde. Die Tabelle 5 zeigt die Korrekturen der histologischen Befunde durch die Zweitevaluation.

Diagnose der TU München	Diagnose nach der Zweitbegutachtung	n=19
muzinöser BOT vom endozervikalen Typ	muzinöser BOT vom intestinalen Typ	7
	davon einer mit mikroinvasivem Karzinom	1
muzinöser BOT vom endozervikalen Typ	seröser BOT	1
muzinöser BOT vom intestinalen Typ	Pseudomyxoma peritonei	1
seröser BOT	muzinöser BOT vom endozervikalen Typ	1
seröser BOT	seröses Zystadenofibrom	3
seröses Zystadenofibrom mit fokalen Übergängen in BOT		4
seröser BOT	Clear Cell Carcinoma	1

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Nachbefundung.

Nach der Referenzpathologie betrug der Anteil der serösen BOTs 44% und der muzinösen BOTs 45% (siehe Tabelle 16).

Auch im Hinblick auf die Einstufung der Implantate ergaben sich einige Differenzen. Bestätigt wurden zwei nicht-invasive Implantate vom desmoplastischen Typ und zwei nicht-invasive epitheliale Implantate, wobei bei einer Patientin zusätzlich nicht-invasive desmoplastische Implantate festgestellt wurden. Die invasiven Implantate konnten nicht als solche gesichert werden. Allerdings wurden bei einer Patientin nicht-invasive desmoplastische und epitheliale Implantate und ein invasives Implantat neu diagnostiziert ebenso wie bei einer Patientin mit Restaging-Operation nicht-invasive epitheliale Implantate.

Ein Fall eines serösen BOTs, bei dem es um die Frage eines mikropapillären Subtyps ging, wurde zusätzlich am Institut für Pathologie der Harvard Medical School untersucht. Der mikropapilläre Subtyp konnte aber nicht bestätigt werden, sondern lediglich ein fokal mikropapilläres Wachstum ohne Mikroinvasion. Bei einer Patientin, deren seröser BOT ursprünglich an einem auswärtigen pathologischen Institut diagnostiziert worden war, wurde nachträglich im Rahmen dieser Studie am Institut für Pathologie der TU München ein mikropapillärer Subtyp mit ausgedehntem kribriformem Wachstumsmuster festgestellt. Der Krankheitsverlauf dieser Patientin wird unter dem Punkt 7. des Kapitels „Rezidive und maligne Transformation“ ausführlich beschrieben.

Bei der 59-jährigen Patientin, deren BOT als Clear Cell Carcinoma neu befundet wurde, erfolgte ein komplettes Staging, der Tumor befand sich im FIGO-Stadium IA und im Follow von 10 Monaten trat bis Abschluss der Datenerhebung kein Rezidiv auf.

Der oben bereits erwähnte muzinöser BOT vom intestinalen Typ wurde in der Nachbefundung als Pseudomyxoma peritonei klassifiziert. Bei der 64-jährigen Patientin lag zugleich ein muzinöses Zystadenom der Appendix vor. Es erfolgten eine bilaterale Adnektomie, die Hysterektomie, Appendektomie und eine Hemikolektomie. Das Tumorstadium wurde als FIGO IA definiert und bei einem Follow up von 108 Monaten wurde kein Rezidiv diagnostiziert.

Durch die Nachbefundung zeigte sich insgesamt bei zwei muzinösen BOTs vom

intestinalen Typ ein mikroinvasives Karzinom (2,4%). Das 95%-Konfidenzintervall für das Auftreten eines BOTs mit mikroinvasivem Karzinom liegt zwischen 0% und 9% in diesem Kollektiv. Eine 31-jährige Patientin wurde fertilitätserhaltend bei komplettem Staging operiert. Der Tumor befand sich im Stadium FIGO IA. Bei der zweiten Patientin mit mikroinvasivem Karzinom erfolgte im Alter von 45 Jahren die bilaterale Adnektomie, Hysterektomie, Omentektomie, Lymphonodektomie pelvin und paraaortal, Appendektomie und Spülzytologie bei einem FIGO-Stadium IB. Beide Patientinnen leben bei einem Follow up von 28 und 16 Monaten rezidivfrei.

Die nachfolgende Abbildung zeigt eine Zusammenschau der spezifischen histopathologischen Merkmale der BOTs.

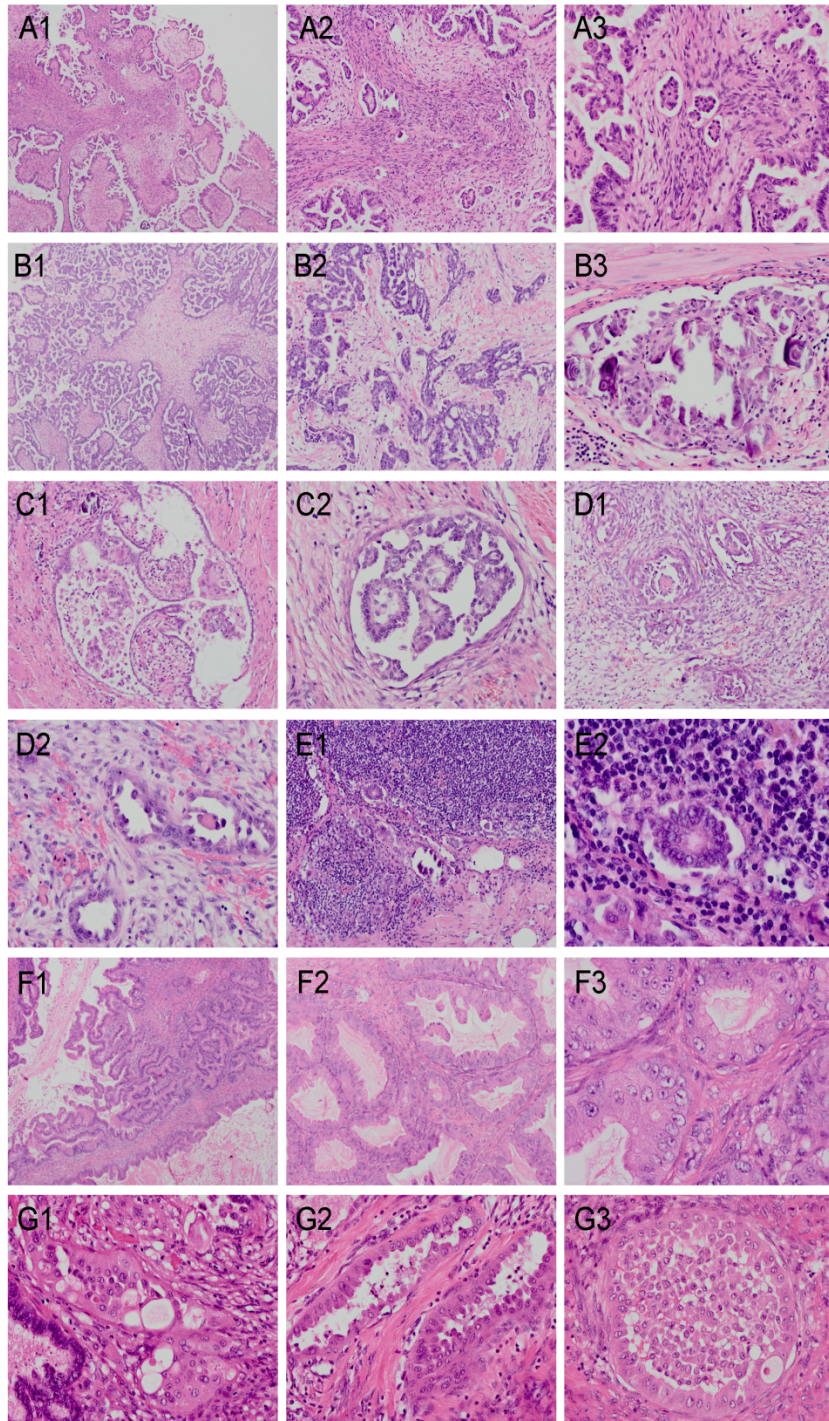


Abbildung 11: Spezifische histopathologische Merkmale der BOTs (Abbildung aus dem Patientenkollektiv der Zweitbefundung, Archiv des Instituts für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der TU München).

- A. Mikropapillärer seröser BOT (A1; x20) mit Mikroinvasion (<3mm), durch kleine Zellnester umgeben von Retraktionszonen charakterisiert (A2; x100; A3; x200).
- B. Mikropapillärer seröser BOT (B1; x40) mit fokalem (6mm) low-grade serös mikropapillärem invasivem Karzinom (B2; x 100) mit kribriformen Drüsen und nicht-invasiven epithelialen Implantaten (B3; x100), gekennzeichnet

durch papillär-epitheliale Proliferationen ohne Stromainvasion

- C. Nicht-invasive epitheliale Implantate assoziiert mit einem muzinösen BOT vom endozervikalen Typ (C1; x100) und seröser BOT (C2; x200) mit papillär-epithelialen Proliferationen ohne Stromainvasion.
- D. Nicht-invasive desmoplastische Implantate assoziiert mit einem serösen BOT (D1; x100; D2; x200) bestehend aus kleinen Drüsen und einzelnen Zellen in einem fibrösen granulationsähnlichem Stroma, teilweise mit pseudoinvasivem Muster.
- E. Lymphknotenimplantate (E1; x100); E2; x400) mit kleinen Zellnestern und Drüsengewebe umgeben von Retraktionszonen in einem Lymphknoten, teilweise assoziiert mit Psammom Körperchen (E1).
- F. Muzinöser BOT vom intestinalen Typ mit komplexem glandulärem Wachstumsmuster (F1; x40) und mikroinvasivem Karzinom (F2; x200; F3; x400) mit mittelgradigen bis schweren Zellatypien mit Einschlusskörperchen und prominenten Zellkernen (F2, F3).
- G. Mikroinvasion in einem serösen BOT, gekennzeichnet durch subepitheliale Zellablagerungen mit eosinophilen Zytoplasmaveränderungen, angeordnet in kleinen Zellnestern (G1; x200) und drüsigen Strukturen (G2; x200), teilweise mit kribriformem Muster (G3; x200).

Zusammengestellt von Frau Dr. Avril, Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, TU München.

4.7 Operative Therapie und Beurteilung eines kompletten Stagings

OP-Zugang

Bei der operativen Therapie des BOTs ist ein Operationszugang über die Laparoskopie (LSK) und die Laparotomie möglich. Bei einer Patientin wurde während der Operation von einer LSK auf eine Laparotomie übergegangen. In der Abbildung 12 ist die Verteilung der OP-Zugänge zum Zeitpunkt der Primär-OP gezeigt.

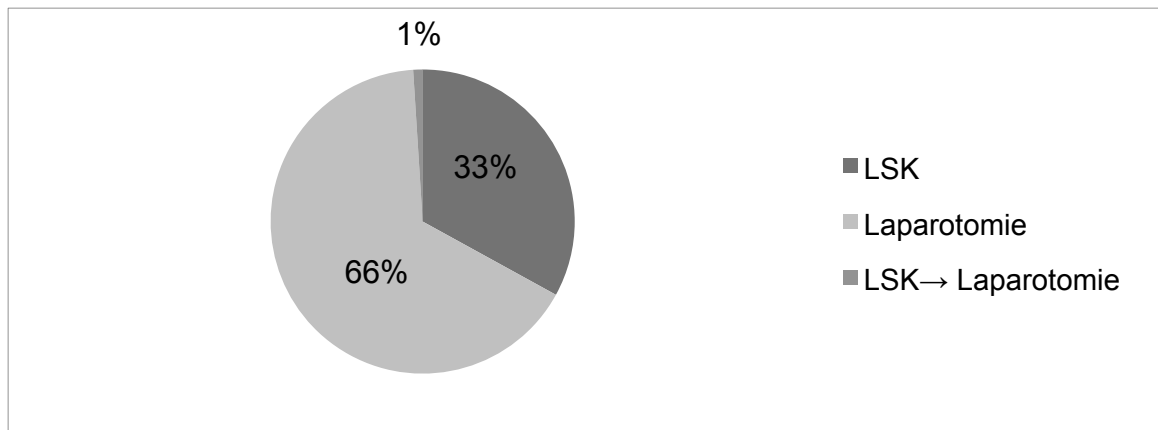


Abbildung 12: Häufigkeit der OP-Zugänge zum Zeitpunkt der Primär-OP (n=82).

Operative Therapie

Das operative Vorgehen zum Zeitpunkt der Primär-OP wird in folgender Tabelle dargestellt. Grundlage der Datenerhebung waren der Operations- und Histologiebericht der Patientinnen.

Operatives Vorgehen	n=82	%
Einseitige oder beidseitige Cystektomie	10	12%
Unilaterale Salpingoophorektomie	24	29%
Bilaterale Salpingoophorektomie (inklusive früher entfernte andere Adnexe)	51	62%
Hysterektomie (inklusive früher entfernter Uterus)	45	55%
Omentektomie/ Netz-PE	40	49%
Peritoneal-PEs	30	37%
Zytologie	67	82%
Lymphonodektomie		
-pelvin	11	13%
-paraaortal	10	12%
Appendektomie	16	20%
Weitere OP-Schritte	17	21%

Tabelle 6: OP-Methoden und ihre Häufigkeit zum Zeitpunkt der Primär-OP.

Bei 7 Patientinnen (8,5%) wurde eine alleinige Cystektomie und bei 3 Patientinnen (3,7%) eine Cystektomie kombiniert mit einer unilateralen Adnektomie durchgeführt. Bei 21 Patientinnen (25,6%) erfolgte nur die unilaterale Adnektomie und bei 51 Patientinnen die bilaterale Adnektomie (62,2%) inklusive einer Patientin mit bereits früher entfernter anderer Adnexe. Im Rahmen weiterer OP-Schritte

kam es bei einer Patientin, bei der zusätzlich ein muzinöses Zystadenom der Appendix diagnostiziert wurde, zur Hemikolektomie. Bei 3 Patientinnen mit abgeschlossenem Kinderwunsch wurde während der Primär-Operation eine Tubensterilisation durchgeführt und bei einer Patientin per Hysteroskopie eine Chromopertubation. Iliakale oder mesenteriale Lymphknoten wurden bei 2 Patientinnen entfernt, bei 2 Patientinnen erfolgte die Rekonstruktion des Restovars. Jeweils 3 Patientinnen wurde zusätzlich Ascites entnommen und beidseits Zwerchfellabstriche genommen.

Tumorrest

80 Patientinnen waren nach der Primär-OP makroskopisch tumorfrei und es blieb kein Tumorrest zurück. Bei 2 Patientinnen ist der Status der makroskopischen Tumorfreiheit unbekannt. Diese sind als Stadium FIGO I C klassifiziert.

Tumorruptur

Insgesamt wurde ein Fall einer Tumorruptur im Operationsverlauf dokumentiert. Dies geschah im Rahmen einer Laparotomie. Die Patientin verstarb 5 Jahre nach der BOT-Operation tumorunabhängig und das Auftreten eines Rezidivs ist nicht bekannt.

Komplettheit des Staging bei Primäroperation

Im Rahmen der Qualitätssicherung ist die Frage nach einem kompletten Staging, bestehend aus Omentektomie, peritoneale Probeentnahmen (PE) und Spülzytologie sehr bedeutend. Hierfür dient Tabelle 7, in der die Kombinationen der OP-Methoden dargestellt sind.

Cystektomie	unilat. AE	bilat. AE	HE	Omentektomie	PE	Zytologie	n	%
0	0	0	1	0	0	1	1	1%
0	0	1	0	0	0	0	1	1%
0	0	1	0	0	0	1	3	4%
0	0	1	0	1	0	1	2	2%
0	0	1	0	1	1	1	1	1%
0	0	1	1	0	0	0	2	2%
0	0	1	1	0	0	1	7	9%
0	0	1	1	0	1	0	1	1%
0	0	1	1	0	1	1	1	1%
0	0	1	1	1	0	0	2	2%
0	0	1	1	1	0	1	7	9%
0	0	1	1	1	1	1	23	28%
0	1	0	0	0	0	0	3	4%
0	1	0	0	0	0	1	12	15%
0	1	0	0	1	0	1	1	1%
0	1	0	0	1	1	1	3	4%
0	1	0	1	0	0	1	1	1%
0	1	1	0	0	0	0	1	1%
1	0	0	0	0	0	0	5	6%
1	0	0	0	0	0	1	2	2%
1	1	0	0	0	0	1	2	2%
1	1	0	0	1	1	1	1	1%
4	8	12	9	8	6	15	82	100%

Tabelle 7: Verteilung und Kombination der OP-Methoden zum Zeitpunkt der Primär-OP.

Es zeigt sich, dass in 28 von 82 (34%) der Primäroperationen ein komplettes Staging durchgeführt wurde (in der Tabelle 7 hervorgehoben). Dem stehen 66% der Operationen mit inkomplettem Staging gegenüber.

Ein komplettes Staging erfolgte in der Primär-Operation bei nicht-fertilitätserhaltender Operation in 24 von 53 (45,3%) der Fälle, bei fertilitätserhaltender Operation in 4 von 29 (13,8%).

Bezüglich der Komplettheit des Stagings ergab sich kein Unterschied bei muzinösen oder serösen BOTs.

Durch die komplementierende Restaging-Operation erhöhte sich die Rate des kompletten Stagings insgesamt, was im folgenden Kapitel genauer erläutert wird.

4.8 Restaging-Operation

Bei 29 Patientinnen erfolgte eine Restaging-Operation. Der Zeitraum zwischen Primär- und Restaging-Operation betrug im Mittel 21 Tage, im Median waren es 10 Tage. Die Patientinnen waren im Mittel 47,4 Jahre alt bei der Restaging-

Operation. Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Operations- und Histologiebericht.

5 Patientinnen wurden laparoskopisch und 24 Patientinnen per laparotomiam operiert.

Bei 15 von 29 Patientinnen wurde durch die Restaging-Operation ein komplettes Staging erreicht.

Komplettheit des Stagings nach Primär- und Zweitoperation

Insgesamt erhielten 43 Patientinnen nach Primär- und/oder Restaging-Operation ein komplettes Staging. Dies entspricht einer Rate an kompletten Staging von 52%. Am häufigsten wurde eine unilaterale Adnektomie und Spülzytologie in der Primäroperation, gefolgt von einer Restaging-Operation mit einer komplettierenden Adnektomie, Hysterektomie, Omentektomie, der Entnahme peritonealer Proben und einer Spülzytologie durchgeführt. 7 von 29 Patientinnen wurden auch in der Restaging-Operation fertilitätserhaltend operiert, wobei 2 Patientinnen durch die Restaging-Operation ein komplettes Staging erhielten.

4.9 Bestimmung des Tumormarkers CA125

Der Tumormarker CA125 wurde bei 5 Patientinnen vor der Operation erhoben. Er betrug bei 4 Patientinnen über 35U/l und war somit erhöht, bei einer Patientin war er erniedrigt. Bei 77 Patientinnen wurde der Tumormarker nicht gemessen.

4.10 Fertilitätserhaltendes Vorgehen bei der Primäroperation

29 Patientinnen wurden fertilitätserhaltend operiert, das heißt, es wurde nur eine ein- oder beidseitige Tumorausschälung oder eine einseitige Adnektomie veranlasst und das verbleibende Ovar und der Uterus belassen. Das mediane Alter der fertilitätserhaltend operierten Patientinnen betrug 40,2 Jahre und die Spannweite 23,3 bis 73,8 Jahre. Bei 7 Patientinnen wurde eine Cystektomie und bei 19 eine unilaterale Salpingoophorektomie, bei 3 eine Cystektomie und eine Adnektomie des kontralateralen Ovars durchgeführt. Die Tabelle 8 fasst das

operative Vorgehen bei den Patientinnen mit Wunsch nach Fertilitätserhalt zusammen.

Fertilitätserhalt	n	[%]
Unilaterale Adnektomie	19	65,5
Cystektomie	7	24,1
Cystektomie + unilaterale Adnektomie	3	10,4

Tabelle 8: Fertilitätserhaltendes Vorgehen bei der Primäroperation (n=29).

Die Omentektomie war bei 5 Patientinnen Teil der Operation, die Entnahme peritonealer Probeexcisionen bei 4 Patientinnen und die Zytologie bei 21 Patientinnen. Tabelle 9 zeigt die Verteilung der OP-Techniken und Stagingmaßnahmen bei fertilitätserhaltendem Vorgehen in der Primär-OP. Dabei wird ersichtlich, dass eine Adnektomie kombiniert mit einer Zytologie in über 40% der Operationen gewählt wurde.

Cystektomie	unilat. AE	Omentektomie	PE	Zytologie	n	%
1	0	0	0	0	5	17%
1	0	0	0	1	2	7%
1	1	0	0	1	2	7%
1	1	1	1	1	1	4%
0	1	0	0	0	3	10%
0	1	0	0	1	12	41%
0	1	1	0	1	1	4%
0	1	1	1	1	3	10%
4	6	3	2	6	29	100%

Tabelle 9: OP-Techniken und Stagingmaßnahmen bei Fertilitätserhalt zum Zeitpunkt der Primär-OP (n=29).

Ein komplettes Staging, d.h. die einseitige Adnektomie, Omentektomie, peritonealer Probeexcision und Zytologie mit oder ohne Cystektomie, wurde bei insgesamt 4 Patientinnen in der Primäroperation durchgeführt (in der Tab. 9 hervorgehoben). Hinzukommen 2 fertilitätserhaltend operierte Patientinnen mit komplettem Staging nach der Restaging-Operation.

Fasst man die Daten zu Fertilitätserhalt und komplettem Staging nach der Restaging-Operation zusammen, ergibt sich bei nicht-fertilitätserhaltender Operation bei 37 von 53 (70%) Patientinnen ein komplettes Staging und bei 6 von 29 (21%) fertilitätserhaltend operierten Patientinnen ein komplettes Staging. Ein komplettes Staging erfolgte demnach bei organerhaltendem Vorgehen seltener als bei radikaler Operation (21% vs. 70%). Diese Ergebnisse zeigen einen statistisch

signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$).

4.11 Operativer Zugang und Komplettheit des Stagings

Bei keiner Patientin, die laparoskopisch operiert wurde, erfolgte ein komplettes Staging. 23 der insgesamt 54 per Laparotomie operierten Patientinnen erhielten ein komplettes Staging. Somit liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor ($p < 0,001$). Die genaue Verteilung ist der Tabelle 10 zu entnehmen.

OP-Zugang	Komplettes Staging [n]	Inkomplettes Staging [n]	Anzahl [n]
LSK	0	27	27
Laparotomie	23	31	54
LSK → Laparotomie	0	1	1

Tabelle 10: Komplettes Staging versus inkomplettes Staging bei LSK oder Laparotomie zum Zeitpunkt der Primäroperation.

4.12 Adjuvante Therapie

Bei einer Patientin, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 27 Jahre alt war, wurde in der Kreisklinik Ebersberg eine Chemotherapie mit Platin durchgeführt. Der BOT befand sich im FIGO-Stadium IIIB und es wurden peritoneale nicht-invasive Implantate vom desmoplastischen Typ diagnostiziert. Es erfolgte eine bilaterale Adnektomie und Hysterektomie und ein komplettes Staging. Die Patientin lebt bei einem Follow up von 56 Monaten rezidivfrei.

4.13 Hormonsubstitution

15 Patientinnen, die sich durch die Entnahme ihrer Ovarien und des Uterus im Zustand der vorzeitigen Menopause befanden, wurde eine Hormontherapie empfohlen, um Wechseljahresbeschwerden vorzubeugen. Es wurden einerseits Östrogen-mono-Präparate und andererseits Östrogen-Gestagen-Kombinationen oral oder transdermal verabreicht. Zur Gruppe der transdermalen Estradiol-Präparate gehören die Medikamente Estraderm TTS[®], Menorest[®] transdermales Pflaster und Gynokadin-Gel[®]. Estrifam[®] und Presomen[®], das konjugierte

Östrogene enthält, sind den oralen Östrogen-Präparaten zuzurechnen. Als orales Kombinationspräparat dienen Cyclo-Progynova-Dragees[®], die Estradiolvalerat und Norgestrel enthalten.

Östrogen Mono:	n
oral: • Estrifam 1mg	1
• Presomen 0,3 mg oder 1,25 mg	2
transdermal: • Estraderm TTS 100 oder 50 µg	4
• Menorest transdermales Pflaster	1
• Gynokadin-Gel	4
Östrogen und Gestagen kombiniert:	
oral: Cyclo-Progynova Dragees	2
transdermal	-
unbekanntes Medikament	1

Tabelle 11: Hormonsubstitution nach BOT-Operation.

4.14 Schwangerschaft nach BOT-Operation

40% der Patientinnen waren unter 45 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Davon wurden 66 % fertilitätserhaltend operiert. Drei dieser Patientinnen wurden nach einer fertilitätserhaltenden BOT-Operation einmal, drei weitere Patientinnen zweimal schwanger. Insgesamt wurden sieben Kinder lebend geboren, dreimal wurden ein Kind und zweimal zwei Kinder geboren. Eine Patientin, die während der Operation am Eierstock schwanger war, erlitt in der Folge eine Fehlgeburt. Außerdem befand sich eine Patientin unter laufender In-Vitro-Fertilisationstherapie, als die Studie noch nicht abgeschlossen war. Diese Patientin entschloss sich aber aufgrund zwölfmonatiger erfolgloser IVF-Behandlung für eine Eizellspende im Ausland. Bei fünf Patientinnen ist aufgrund eines fehlenden Follow ups nicht bekannt, ob eine Schwangerschaft nach BOT eingetreten ist.

Anzahl der Schwangerschaften	n
1x	3
2x	3
Anzahl der lebenden Kinder	
1	3
2	2

Tabelle 12: Anzahl der Schwangerschaften und lebenden Kinder nach BOT-Operation.

Eine Komplettierungsoperation nach Abschluss des Kinderwunsches wurde bei keiner Patientin durchgeführt.

4.15 Rezidive und maligne Transformationen

Insgesamt traten bei 82 untersuchten Patientinnen 7 Erstrezidive und ein Zweitrezidiv auf. Die Rezidivrate liegt somit bei 8,5 % bei einem mittleren Follow up von 61,1 Monaten. Das 95 %- Konfidenzintervall der Rezidivrate liegt zwischen 3,5% und 17%. Bei 8 Patientinnen ist der Rezidivstatus unbekannt, da sie nicht per Fragebogen erreicht werden konnten. Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem erneuten Auftreten eines BOTs betrug im Mittel 60,3 Monate und der Median 23,8 Monate. Die Spannweite lag zwischen 8,1 und 262,7 Monaten. Der beobachtet Zeitraum erscheint sehr lange, weil bei einer Patientin bereits 1980 ein BOT diagnostiziert wurde und das Rezidiv 22 Jahre später auftrat. Der Zeitraum zwischen dem Erst- und Zweitrezidiv betrug 49 Monate. Bei Diagnosestellung des Rezidivs waren die Patientinnen im Mittel 44,6 Jahre alt, der Median betrug 39,3 Jahre. Besonders interessant ist die Spannweite des Alters zwischen 24,1 und 64,6 Jahren bei Auftreten des Rezidives.

OP Zugang

Der OP-Zugang erfolgte zweimal per LSK, davon einmal über Oberbauchzugang, fünfmal per Laparotomiam. Bei 7,4% (2/27) der per LSK und bei 9,3% (5/54) der per Laparotomiam operierten Patientinnen trat ein Rezidiv auf. Es liegt kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor ($p = 1$).

Komplettheit des Stagings

Die Rezidivrate bei Patientinnen mit inkomplettem Staging betrug 15% (6/39) verglichen mit 2% (1/43) nach komplettem Staging. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,049$).

Fertilitätserhalt

Die Rezidivrate bei Patientinnen mit Fertilitätserhalt lag bei 21% (6/29) verglichen mit 2% (1/53) nach bilateraler Adnektomie. Auch hier liegt ein statistisch signifikanter Zusammenhang vor ($p = 0,007$).

Histologie zum Zeitpunkt des Rezidivs

Histologisch handelte es sich fünfmal um einen BOT ohne Mikroinvasion und zweimal um ein Low Grade invasives Karzinom (ein seröses und ein muzinöses Karzinom vom intestinalen Typ). Somit liegt die Rate der malignen Transformation bei 2,4% bei einem mittlerem Follow up von 61,1 Monaten. Bei den Rezidiven in Form eines BOTs handelt es sich um drei seröse BOTs und jeweils einen muzinösen BOT vom endozervikalen und intestinalen Typ. Die Primärtumore wurden histologisch als vier seröse BOTs (einschließlich eines mikropapillären Subtyps), zwei muzinöse BOTs vom intestinalen Typ und ein muzinöser BOT vom endozervikalen Typ definiert.

Bei den Patientinnen mit Rezidiv wurden Analysen zum KRAS und/oder BRAF-Mutationsstatus des Ersttumors und Rezidivs durchgeführt, soweit das histologische Material vorhanden war.

Die nachfolgende Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der Primär-BOTs und der entsprechenden invasiven Rezidive.

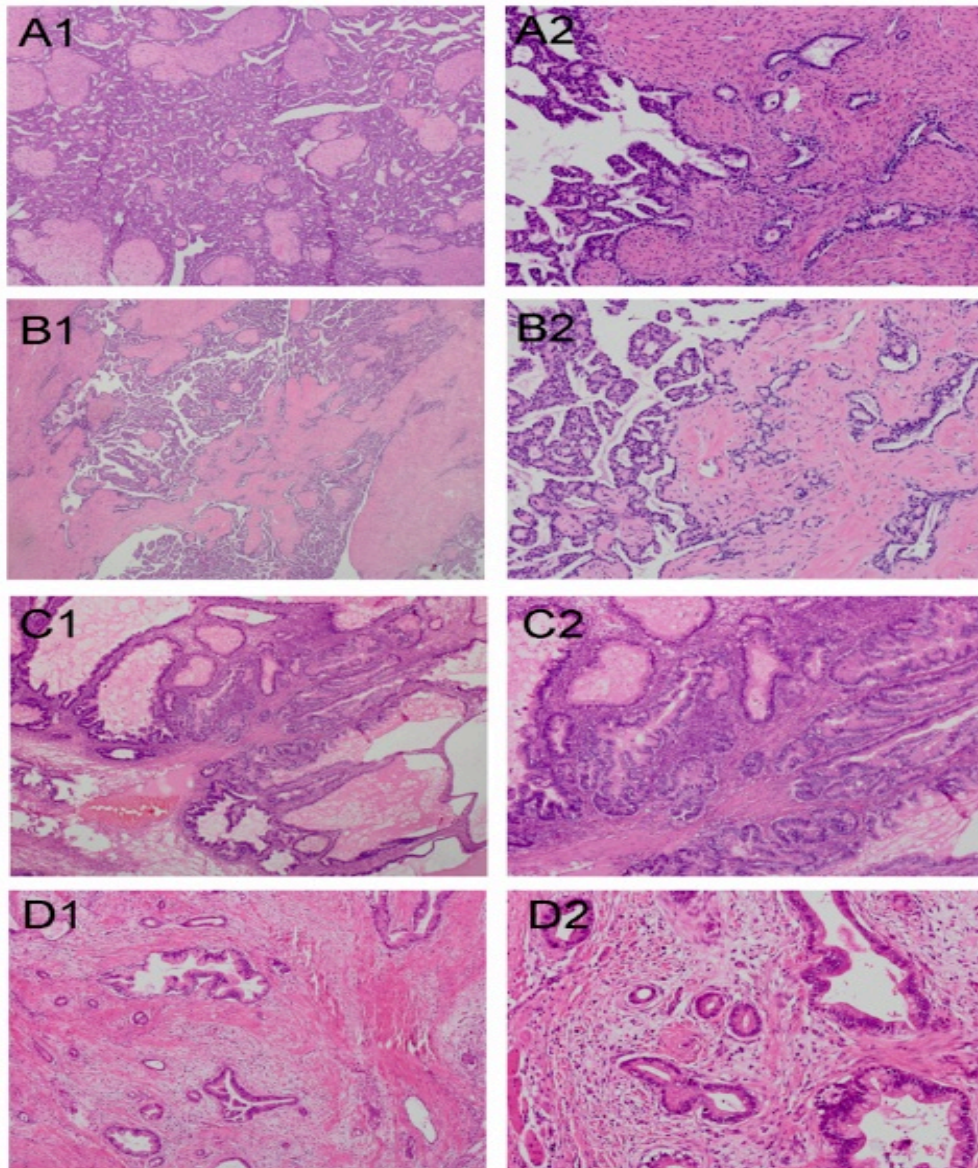


Abbildung 13: Vergleichende Darstellung histopathologischer Merkmale der Primär-BOTs mit den entsprechenden invasiven Rezidiven.

A.,B. Mikropapillärer seröser BOT (A1; x40) mit fokalem (7mm) low-grade serös mikropapillärem invasivem Karzinom (A2; x100) und Rezidiv eines Low-Grade serös invasiven Karzinoms mit kribriiformen Drüsen (B1; x40; B2; x100).

C., D. Muzinöser BOT vom intestinalen Typ mit komplexem fokalem Wachstumsmuster (C1; x40; C2; x100) und Rezidiv eines low-grade muzinös invasiven Karzinoms vom intestinalen Typ mit diffuser peritonealer Ausbreitung (D1; x40; D2; x100).

Zusammengestellt von Frau Dr. Avril, Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, TU München.

Krankheitsverlauf der Patientinnen mit Rezidiv

Da es sich insgesamt nur um 7 Rezidivfälle handelt, erscheint es sinnvoll, jedes Rezidiv einzeln zu erläutern. Alle Rezidive wurden während einer Routineuntersuchung sonographisch diagnostiziert.

1. Bei der Patientin, die bei Erstdiagnose 30 Jahre alt war, wurde ein multilokulärer muzinöser BOT diagnostiziert, der durch eine laparoskopische Zystenausschälung des linken Ovars von 9 cm sowie des rechten Ovars von 3,5 cm entfernt wurde. Es handelte sich um einen BOT im FIGO-Stadium IB. Zur Vorgeschichte der Patientin ist anzumerken, dass im Alter von 28 Jahren aufgrund eines muzinösen Zystadenoms rechts und einer serösen Zyste links bereits eine beidseitige laparoskopische Zystenausschälung durchgeführt wurde. In dem dem Pathologen vorliegenden Material lag damals kein Anhalt für Malignität vor. 6 Monate nach Auftreten des BOTs trat ein Rezidiv in Form eines muzinösen BOTs im FIGO-Stadium IA auf dem linken Ovar auf. Die Operation bestand aus einer medianen Längsschnittlaparotomie mit Adnektomie links, multiplen Probeentnahmen, Omentektomie, Appendektomie und Zytologie. Die Patientin wünschte ausdrücklich den Erhalt des Uterus sowie des kontralateralen Ovars. Ein Zweitrezidiv des bekannten muzinösen BOTs rechts wurde 49 Monate später diagnostiziert. Es folgte die Adnektomie rechts und eine Douglasspülzytologie. Der endgültige histologische Bericht ergab invasive Implantate im rechten Ovar sowie im Douglasperitoneum. Als FIGO-Stadium ergab sich demnach FIGO IIA. Es erfolgte die Indikation zur Relaparotomie mit Hysterektomie und Resektion des pelvinen Douglasperitoneums. Die drei entnommenen Lymphknoten waren unauffällig. Die Patientin war nach der Operation tumorfrei.

Die Ergebnisse der Mutationsanalyse ergaben einen KRAS Wildtyp im Erstrezidiv und eine KRAS Mutation (pG12V) im Zweitrezidiv.

2. Bei der zum Diagnosezeitpunkt 23jährigen Patientin wurde ein seröser BOT rechts im FIGO-Stadium IA festgestellt, der durch eine endoskopische Adnektomie entfernt wurde. Nach 9 Monaten diagnostizierte man ein Rezidiv des serösen BOTs am linken Ovar im FIGO-Stadium IA. Es folgte die Cystektomie erneut per Laparoskopie. Fertilitätserhalt war der Patientin sehr wichtig. Bei der Patientin kam

es zu einer Folgeoperation am Ovar ohne Nachweis eines Rezidivs, die im nachfolgenden Kapitel behandelt wird.

In Ersttumor und Rezidiv fand sich ein KRAS Wildtyp. Außerdem konnte eine BRAF Mutation (Codon 600) in Ersttumor und Rezidiv nachgewiesen werden.

3. Die Patientin war 34 Jahre alt, als die Diagnose eines muzinösen BOTs vom endozervikalen Typ rechts im FIGO-Stadium IA gestellt wurde, der per Adnektomie, Omentektomie, Appendektomie und der Entnahme peritonealer Proben behandelt wurde. 6 Jahre nach der Primäroperation fand sich ein muzinöser BOT am linken Ovar, der nach FIGO IA klassifiziert wurde. Die Operation bestand aus einer operativen Pelviskopie von subkostal mit Adnektomie links. Zusätzlich war die Patientin im ersten Trimenon schwanger. In der Folge kam es zum Frühabort. Der Mutationsstatus ergab dieselbe KRAS Mutation in Ersttumor und Rezidiv (pG12D).
4. Der 63jährigen Patientin wurde in der Primäroperation aufgrund der Diagnose eines serösen BOTs FIGO IA per Laparotomie die linke Adnexe entfernt. 23 Monate später folgte die Radikaloperation mit Adnektomie rechts und Hysterektomie, da am kontralateralen Ovar ein seröser BOT im FIGO-Stadium IA diagnostiziert wurde. Danach war die Patientin tumorfrei. Es handelte sich um einen KRAS Wildtyp. Zudem wurde eine Codon 600-BRAF-Mutation in Ersttumor und Rezidiv nachgewiesen.
5. Bei der zum Zeitpunkt der Primärdiagnose 40 Jahre alten Patientin war 1980 anamnestisch ein seröser BOT links per Adnektomie entfernt worden. Zum Zeitpunkt dieser Studie war zu diesem anamnestischen Erstbefund keine klinische oder pathologische Dokumentation mehr vorhanden. 22 Jahre nach dieser Operation kam es zum Auftreten eines serösen BOTs (möglicherweise Rezidiv) am kontralateralen rechten Ovar (FIGO IA), das radikal operiert wurde.
6. Bei der 60-jährigen Patientin bestand zum Zeitpunkt der Diagnose eines muzinösen BOTs vom intestinalen Typ zusätzlich ein gut differenziertes hellzelliges Nierenzellkarzinom pT1a, G1, R0. Der BOT wurde per Laparotomie durch eine bilaterale Adnektomie, abdominale Hysterektomie, Probeentnahmen aus dem peritonealen Fettgewebe und Omentektomie kombiniert mit einer Nierenteilresektion

entfernt und stellte sich als 5.890g schwerer und maximal 30 cm großer Befund eines zystischen Ovars dar. Postoperativ wurde er als FIGO-Stadium IA klassifiziert. 30 Monate später wurde in einer Stanzbiopsie eine Metastase eines mäßiggradig differenzierten (Low- Grade, G2) muzinösen Zystadenokarzinoms des Ovars vom intestinalen Typ FIGO IIIC im subperitonealen Weichteilgewebe des Bauchraumes, bestehend aus Fettgewebe, faszienartigem kollagenem Fasergewebe und ausgedehnten Infiltraten des tubulo-papillären Adenokarzinoms, gefunden. Per Längslaparotomie wurde daraufhin ein Tumordebulking mit pelviner Lymphonodektomie, peritonealen Probeentnahmen, Ureterschienung beidseits und Harnblasenteilresektion mit Rekonstruktion durchgeführt. Ein tumorfreier Situs als Operationsziel wurde nicht erreicht, da sich bereits Metastasen in der Bauch- und Beckenwand, im kleinen Becken, in den pelvinen Lymphknoten und der Fossa obturatoria, im Scheidenabschluss und an der großen Krümmung des Magens befanden und eine Infiltration der Harnblase mit schleimbildenden Adenokarzinomkomplexen vorlag. Die Patientin verstarb sechs Monate nach der Rezidivoperation.

In Ersttumor und Rezidiv lag jeweils ein KRAS und BRAF Wildtyp vor.

7. Bei dieser Patientin wurde im Alter von 26 Jahren ein serös-papillärer BOT beidseits diagnostiziert. Operativ erfolgte die Adnektomie rechts per Laparoskopie und 6 Tage später eine Zystenausschälung des linken Ovars per laparotomiam. Aufgrund eines bestehenden Kinderwunsches wurde fertilitätserhaltend vorgegangen. Der BOT befand sich im FIGO-Stadium IB und erwies sich histologisch als mikropapillärer Subtyp. Nach 20 Monaten trat ein mäßiggradig differenziertes (Low-Grade) serös-papilläres Ovarialkarzinom FIGO IIIB, pT3c, pN0 (0/33), G2, R0, M0 auf. Zuerst erfolgte die Adnektomie links mit der Entnahme peritonealer Probeexcisionen, einer partiellen Omentektomie und Appendektomie. Aufgrund der oben genannten endgültigen Histologie folgte per medianer Längsschnittlaparotomie die abdominale Hysterektomie mit Entnahme multipler Proben im Bauch- und Beckenraum und eine pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie beidseits. Es wurden weiterhin peritoneale Implantate mit invasivem Wachstum und Desmoplasie im Sinne einer Peritonealcarcinose gefunden, mit einer maximalen Größe der Peritonealmetastasen von 1,5 cm. Postoperativ handelte es sich um einen makroskopisch tumorfreien Situs. Anschließend wurde die Patientin mit einer Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175mg/m² KOF q21

behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenabschlusses befand sich der Tumormarker CA125 im Steigen.

Auch bei dieser Patientin ergab die Mutationsanalyse jeweils einen KRAS und BRAF Wildtyp in Ersttumor und Rezidiv.

Zusammenfassende klinische Parameter der Rezidive sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Primärtumor	Rezidiv
Histologie [n]		
Serös	4	
Muzinös, intestinaler Subtyp	2	
Muzinös, endozervikaler Subtyp	1	
Invasives Ovarialkarzinom	-	
Invasive Implantate	-	
FIGO-Stadium [n]		
IA	5	
IB	2	
III	-	
Lokalisation des Rezidives [n]		
Ipsilaterales Ovar	-	2
Contralaterales Ovar	-	4
Peritoneum Becken	-	2
Peritoneum Mittel-, Oberbauch	-	2
OP-Zugang [n]		
Laparoskopie	5	
Laparotomie	2	
Tumorentfernung [n]		
Fertilitätserhalt	6	
Uni- oder bilaterale Cystektomie	2	
Unilaterale Salpingophorektomie	4	
Kein Fertilitätserhalt	1	
Operatives Staging [n]		
Komplett	1	
Inkomplett	6	
Alter in Jahren		
Median	33,6	39,3
Spannweite	23,3-62,6	24,1-64,6
≤ 40 Jahre [n]	5	4
> 40 Jahre [n]	2	3
Zeit bis Rezidivaufreten in Monaten		
Median	-	23
Spannweite	-	8,1- 262,7

Tabelle 13: Klinische Daten der 7 Erstrezidive.

Follow up

Der mediane Zeitraum der Nachbeobachtung nach Rezidivaufreten lag bei 65 Monaten mit einer Spannweite von 6 bis 120 Monaten.

4.16 Folgeoperationen am Ovar

Nach der primären BOT-Operation wurden bei 4 Patientinnen mit fertilitätserhaltendem Vorgehen Folgeoperationen am Ovar durchgeführt. Bei allen Patientinnen bestand vor dem endgültigen histologischen Bericht (siehe Tabelle 14) der Verdacht auf ein Rezidiv des BOTs. Dieser hat sich aber bei keinem der Fälle bestätigt.

Histologische Befunde nach einer Folgeoperation am Ovar	n
- Muzinöses Zystadenom	1
- Seröses Zystadenom	1
- Zystisches Corpus luteum hämorrhagicum	2

Tabelle 14: Histologische Befunde zum Zeitpunkt der Folgeoperation am Ovar.

Die Indikation zur Folgeoperation wurde im Mittel 44,8 Monate nach der Primäroperation gestellt. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Folge-Operation im Mittel 34,3 Jahre alt. 3 Patientinnen wurden aufgrund ihres Kinderwunsches fertilitätserhaltend operiert und eine Patientin wurde ein Jahr nach ihrer Folgeoperation auf natürlichem Weg schwanger. Eine Cystektomie und Omentektomie erfolgten jeweils einmal, die unilaterale Salpingoophorektomie dreimal ebenso die Entnahme peritonealer Proben und die Zytologie. Außerdem kam es bei 3 der primär laparoskopisch operierten Patientinnen und einer primär laparotomisch operierten Patientin zu einer Folge-Operation. Bei 8 Patientinnen ist aufgrund eines fehlenden Kontaktes nicht bekannt, ob eine Folgeoperation am Ovar auftrat.

4.17 Auftreten von Zweitneoplasien und Tumoren in der Vorgeschichte

Nach einer BOT-Erkrankung ist das Auftreten eines Kolonkarzinoms gehäuft beobachtet worden. In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei einer Patientin, die 1999 an einem serösen BOT erkrankte, 5 Jahre später ein Kolonkarzinom pT3, N0,

M0, R0, G2 diagnostiziert. Die Patientin verstarb 2009, allerdings nicht an den Folgen ihrer Tumorerkrankung.

Eine Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose des BOTs zusätzlich an einem hochdifferenzierten muzinösen Appendixkarzinom pT4, G1, RX bei Pseudomyxoma peritonei erkrankt. Da davon auszugehen ist, dass der muzinöse BOT eine Absiedelung des primär bestehenden Appendixkarzinoms darstellt, wurde diese Patientin aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen.

Bei einer weiteren Patientin wurde zeitgleich mit dem BOT ein Zervixkarzinom FIGO IB festgestellt. Ebenso zeitgleich mit dem Auftreten des BOTs trat bei einer Patientin ein Pankreaskarzinom auf. Die Patientin verstarb 7 Monate nach der Diagnosestellung des BOTs an den Folgen der Metastasierung des Pankreaskarzinoms in Leber, Milz und Gehirn.

Als Zweitneoplasie trat ein BOT bei einer Patientin auf, die ein Jahr zuvor aufgrund eines invasiv-lobulären Mammakarzinoms behandelt wurde.

Bei einer Patientin wurde im Januar 2000 ein Endometriumkarzinom, Stadium pT1a, pN0, R0, G3 diagnostiziert. Einen Monat später trat ein muzinöser BOT FIGO IA auf und 7 Monate nach Auftreten des Endometriumkarzinoms wurde ein Pankreaskarzinom festgestellt, bei dem sich in der Operation bereits metastatische Absiedlungen im Peritoneum und in der Peritonealhöhle zeigten. Die Patientin erhielt eine palliative Chemotherapie und verstarb im Oktober 2001 an den Folgen ihrer Krebserkrankung.

4.18 Follow up des Gesamtkollektivs

Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und letztem Follow up betrug im Mittel 61,1 Monate, im Median waren es 51,5 Monate. Die Spannweite lag zwischen 0 und 351 Monaten. Abbildung 14 zeigt die Verteilung des Zeitraums zwischen Erstdiagnose und Datum des Follow ups.

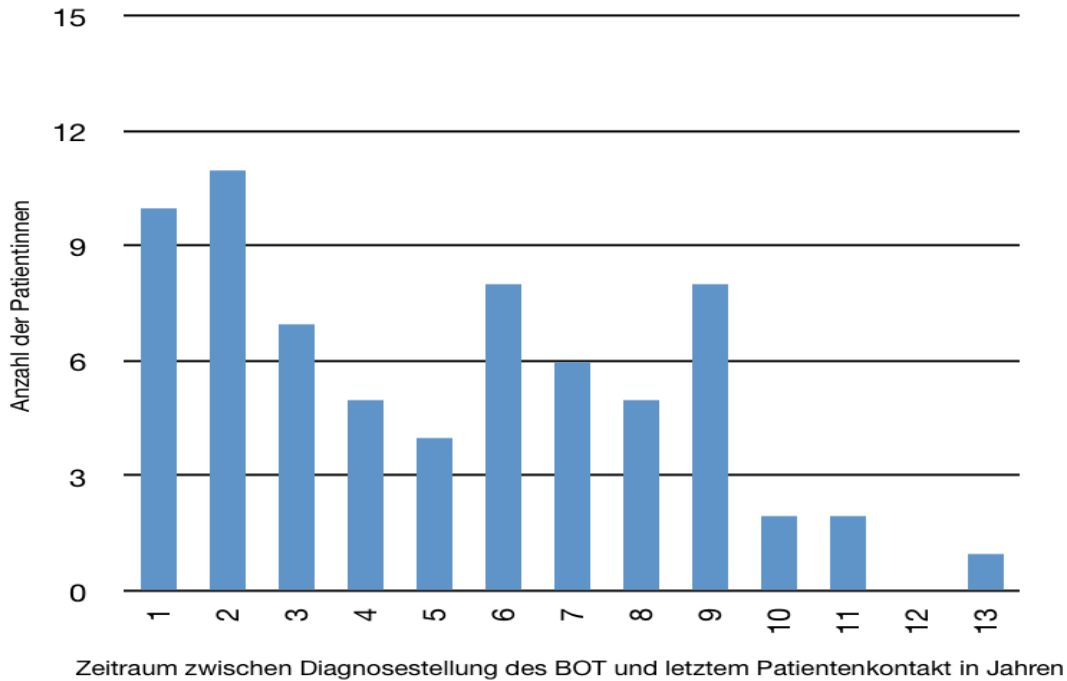


Abbildung 14: Zeitraum zwischen Diagnosestellung des BOT und letztem Patientenkontakt.

Anhand des Fragebogens oder mittels telefonischer Kontaktversuche konnten 69 Patientinnen erreicht werden. 5 Patientinnen sind verstorben, wobei sich unter diesen eine Patientin mit einem Rezidiv in Form eines invasiven Low-Grade Ovarialkarzinoms befindet. Eine bereits erwähnte Patientin verstarb an den Folgen eines Endometrium- und Pankreaskarzinoms und eine weitere schon oben genannte Patientin an einem Pankreaskarzinom, das bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des BOTs mit einer Metastasierung in Leber, Milz und Gehirn einherging. Eine weitere Patientin verstarb an den Komplikationen eines alkoholischen Leberversagens und eine andere Patientin ebenso tumorunabhängig. In der Tabelle 15 ist die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Verlaufskontrolle sowie der Todesfälle dargestellt.

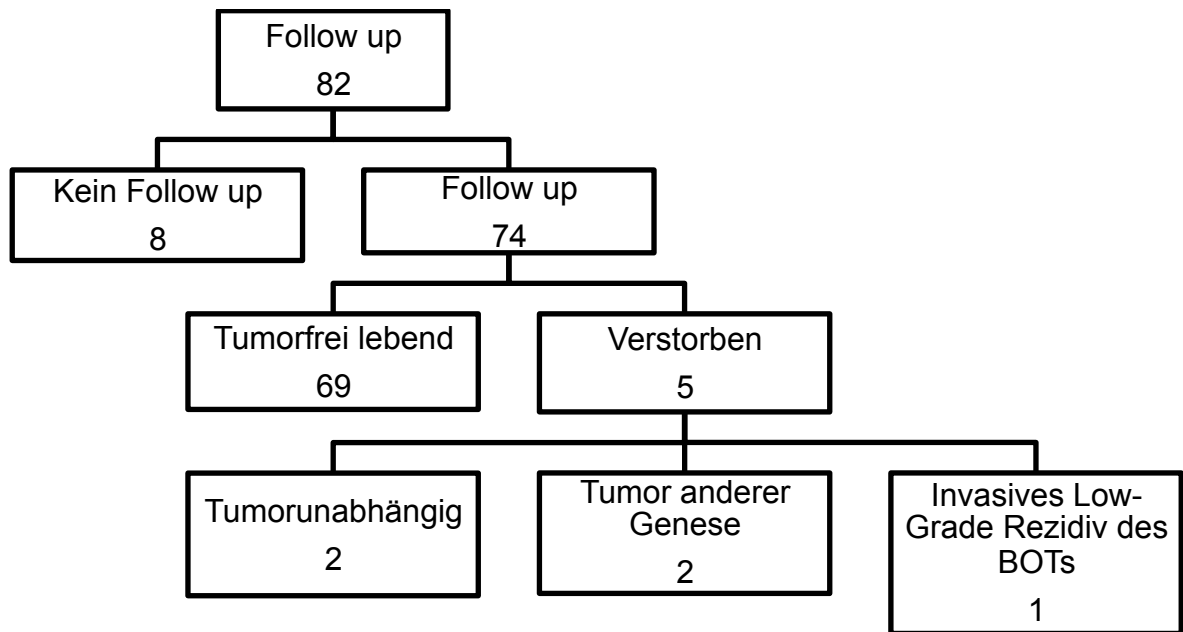


Tabelle 15: Verlaufskontrolle der Patientinnen mit Borderline Tumor (n=82).

4.19 Rezidivfreies und Gesamtüberleben

Die Rate des rezidivfreien Überlebens betrug 91,5% und die Rate des Gesamtüberlebens 99% bezüglich der Diagnose BOT bei einem mittleren Follow up von 61,1 Monaten. Abbildung 15 zeigt den Zeitraum von Erstdiagnose bis Rezidivauffreten bei Zensierung der Todesfälle. Ein Rezidiv trat erst nach 262 Monaten auf. Zur Veranschaulichung wurde dieser Punktwert aus der Darstellung ausgeschlossen.

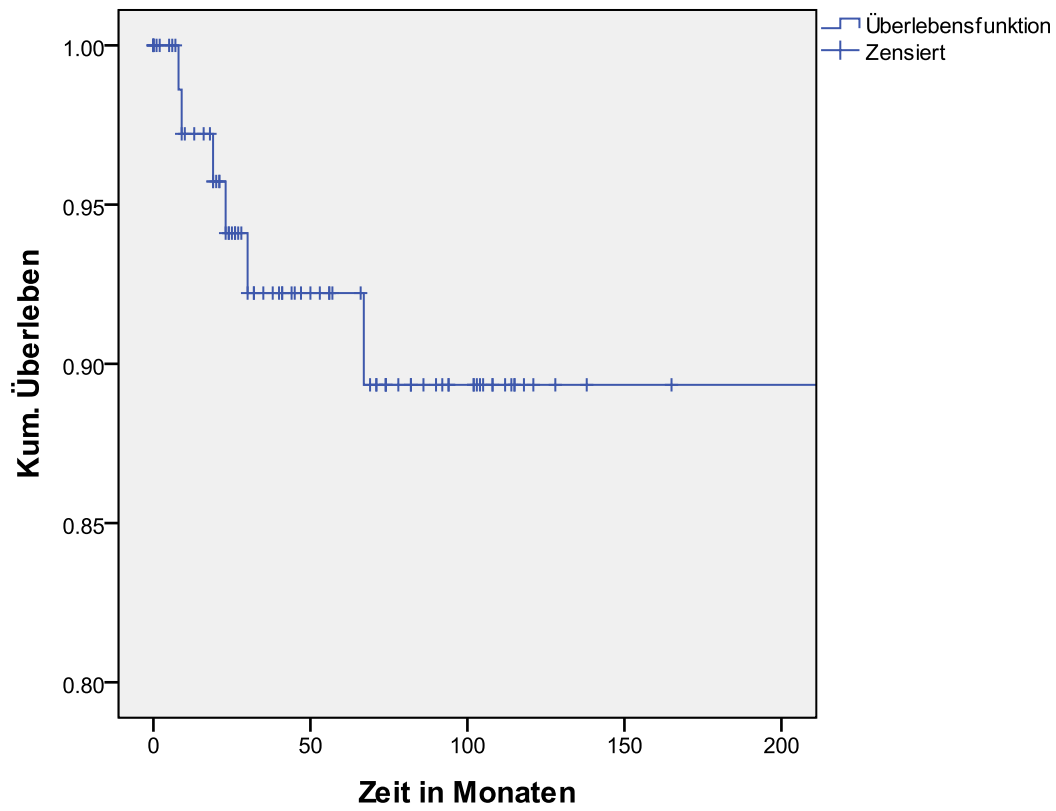


Abbildung 15: Zeitraum bis Rezidivaufreten bei Zensierung der Todesfälle (n= 82).

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 82 Patientinnen, die aufgrund der Diagnose Borderline-Tumor des Ovars in der Frauenklinik der Technischen Universität München behandelt wurden, retrospektiv untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl die histologischen Faktoren als auch die Operationsvariablen analysiert, die die Prognose bezüglich des Überlebens und des Auftretens eines Rezidivs beeinflussen. Die Überlebensprognose der BOTs ist exzellent. Eine der Patientinnen im vorliegenden Kollektiv verstarb an einem invasiven Adenokarzinom, das nach der malignen Transformation eines BOTs aufgetreten ist. Die Rezidivrate betrug 8,5% bei einem mittleren Follow up von 61,1 Monaten, dabei waren die Patientinnen bei Rezidivaufreten im Mittel 45,7 Jahre alt. Da der Tumor vor allem jungen Frauen mit Kinderwunsch betrifft, war es Ziel der Studie, eine fertilitätserhaltende operative Vorgehensweise bei gleichzeitig engmaschigen gynäkologischen Nachsorgeuntersuchungen empfehlen zu können. Außerdem wurde geprüft, inwieweit es sich bei der Therapie der BOTs an der Frauenklinik um eine leitliniengerechte Therapie handelte.

5.1 Leitliniengerechte Therapie des Borderline-Tumors in der Frauenklinik der Technischen Universität München im Zeitraum von 1998 bis 2008

5.1.1 Operatives Vorgehen beim Borderline-Tumor

Die Therapie der BOTs besteht in der Operation mit der Entfernung allen sichtbaren Tumorgewebes. Die Quote der makroskopischen Tumorfreiheit nach Operation beträgt 98% in diesem Kollektiv. Diesbezüglich ist das angestrebte Ziel der vollständigen Tumorsektion im Sinne der Leitlinien als verwirklicht anzusehen. Durch welche Kombination der OP-Methoden dies erreicht wird, hängt einerseits von der Tumorausbreitung und dessen histologischen Merkmalen ab und andererseits von den individuellen Wünschen der Patientinnen wie beispielsweise der Familienplanung. Am häufigsten wurde die Kombination aus bilateraler Adnektomie, Hysterektomie, Omentektomie, peritonealen Probenentnahmen und einer Spülzytologie durchgeführt (28% der BOT-OPs). Diese Vorgehensweise entspricht den Empfehlungen zur operativen Therapie der BOTs (Empfehlungen der Kommission Ovar der AGO, 2007).

Insgesamt blieb das operative Management der BOTs an der TU München während des 10-Jahres-Zeitraumes der Studie konsistent und nur eine Patientin erhielt in einem auswärtigen Krankenhaus eine adjuvante Therapie.

Bedeutung des OP-Zugangs

Als OP-Zugang wurde an der Frauenklinik der TU bei einem Drittel die Laparoskopie und bei zwei Dritteln die Laparotomie gewählt. Dies stimmt auch mit den vorläufigen Ergebnissen der ROBOT-Studie überein, bei der der Anteil der Laparoskopie bei 30,5% und der der Laparotomie bei 62,3% lag (De Gregorio et al., 2012). 5 der 7 Rezidive traten nach einer Operation per LSK auf. Die prognostische Bedeutung des OP-Zugangs für das Auftreten eines Rezidivs wird unter dem Punkt 5.4.2.3 ausführlich diskutiert. In unserem Kollektiv wurde bei den in der Primär-OP per Laparotomiam operierten Patientinnen in 43% der Operationen ein komplettes Staging durchgeführt, bei den laparoskopisch operierten Patientinnen erhielt keine Patientin ein komplettes Staging.

5.1.2 Bedeutung einer Restaging-Operation

Die Frage nach einer Restaging-Operation taucht vor allem dann auf, wenn Patientinnen in der Annahme eines gutartigen Tumors operiert wurden und aus diesem Grund kein komplettes Staging durchgeführt wurde. Am meisten profitieren von einer Restaging-OP Frauen, deren BOT in der Primär-OP als serös und Stadium IA klassifiziert wurde oder die sich einer Zystektomie unterzogen (Fauvet et al., 2004). Retrospektive Studien zeigten, dass die Durchführung einer Restaging-OP keinen Einfluss auf das Überleben (Cadron et al., 2007) und ebensowenig auf die Rezidivrate hat (Fauvet et al., 2004). Allerdings wurde der BOT nach der Restaging-Operation bei 16-30% der Patientinnen mit Stadium I und bei 75% mit Stadium II höhergestuft (Burger et al., 2000). In der Metaanalyse von du Bois kam es bei 17,6% der Patientinnen (28/159) mit vermeintlichem Tumorstadium FIGO I zu einem Up-Staging in FIGO II/III (du Bois et al., 2009). In vorliegendem Kollektiv liegt die Restaging-Quote bei 35% und es ergibt sich eine 100-prozentige Übereinstimmung des FIGO-Stadiums nach Primär- und Restaging-OP. Zu einem Einfluss der Restaging-OP auf die Prognose der BOTs kann aufgrund der kleinen Fallzahl von 29 Patientinnen mit Restaging- OP keine

Aussage getroffen werden. In dem vorliegenden Kollektiv wurden drei Rezidive nach einer Restaging-OP beschrieben, wobei bei 2 Patientinnen auch nach der Restaging-OP kein komplettes Staging erreicht wurde. Bei einer Patientin kam es trotz der in der Literatur als günstig bezeichneten Konstellation eines serösen BOTs im FIGO-Stadium IA und einer Zystektomie in der Restaging-OP zu einem Rezidiv in Form eines Ovarialkarzinoms. Zusammenfassend sollte eine Restaging-OP empfohlen werden, wenn in der Primär-OP ein völlig unzureichendes Staging ohne sorgfältige Inspektion der peritonealen Oberflächen und Inspektion bzw. Palpation des Netzes erfolgte (du Bois et al., 2009).

5.1.3 Bedeutung der Zweitbegutachtung der histologischen Schnitte

Als wesentlicher Bestandteil des Studienprotokolls der ROBOT-Studie war die Durchführung einer Referenzpathologie am Institut für Pathologie der Universität Mannheim oder Halle vorhergesehen. Dies ermöglicht sowohl dem Institut für Pathologie als auch der Frauenklinik der TU eine Validierung ihrer Befunde und der daraus folgenden Therapieentscheidungen. Die Zweitbefundung kann somit als Maßnahme zur Qualitätssicherung betrachtet werden.

Durch die Überprüfung der Primärdiagnose durch das gynäkologische Referenzlabor kam es zu einigen Korrekturen. So sank der Anteil aller serösen BOTs von ursprünglich 51% auf 44%. In der Literatur werden die serösen BOTs mit durchschnittlich 55% als größte histologische Gruppe der BOTs angegeben (Kommoss et al., 2002). Die serösen BOTs sind in diesem Kollektiv also tendenziell unterrepräsentiert. Der Anteil aller muzinösen BOTs hingegen blieb konstant bei 45%, was einer groben Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur von 40% entspricht (Kommoss et al., 2002). Veränderungen fanden sich vor allem innerhalb des Kollektivs der muzinösen BOTs, die Subklassifikation in einen intestinalen und endozervikalen Typ betreffend. Hier wurde in 8 Fällen ein ursprünglich als endozervikal eingestuftes muzinöses BOT (MBOT) nachträglich als intestinaler MBOT beurteilt. Dies erklärt auch den initial ungewöhnlich hohen Anteil endozervikaler Subtypen (38% aller MBOT), der nach Zweitbegutachtung im Bereich der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit liegt (16,7% aller MBOT). Bei den intestinalen muzinösen BOTs kam es zu einem anteiligen Anstieg von 59% auf 78%. Diese korrigierten Daten kommen den in der Literatur genannten Zahlen sehr nahe. Demnach liegt das prozentuale Vorkommen der muzinösen BOTs vom

intestinalen Typ bei 85% bis 90% und das der muzinösen BOTs vom endozervikalen Typ zwischen 10% und 15% (Tavassoli (Eds.), 2003). Die Korrekturen in der Subklassifikation der muzinösen BOTs erforderten keine klinischen oder therapeutischen Konsequenzen für die Patientinnen. Durch die Referenzpathologie wurden insgesamt zwei BOTs als muzinöse BOTs mit Mikroinvasion und intraepithelalem Karzinom bewertet. Die prognostische Bedeutung des Typs „muzinöser BOT mit Mikroinvasion und intraepithelalem Karzinom“ soll in einem nachfolgenden Kapitel diskutiert werden.

Die zweithäufigste Korrektur betraf drei seröse Zystadenofibrome mit fokalen Übergängen in einen BOT und vier seröse BOTs, die nachträglich als seröse Zystadenofibrome eingestuft wurden, wodurch der Anteil der Zystadenofibrome auf insgesamt 9% stieg. Folglich erwiesen sich 9% der BOTs als eigentlich gutartige Befunde. Ein seröser BOT wurde durch die Referenzpathologie als High-Grade Clear Cell Carcinoma (G3) klassifiziert. Neben einem muzinösen BOT vom intestinalen Typ mit mikroinvasivem Karzinom wurden somit im Nachhinein zwei BOTs von insgesamt 82 BOTs als maligne Entität angesehen. Die Beurteilung des Clear Cell Carcinomas ist aber nachwievor strittig. Die histopathologischen Merkmale klarzelliger Karzinome sind jüngst neu definiert worden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des BOTs waren diese Kriterien noch nicht veröffentlicht. Veras und ihre Arbeitsgruppe unterteilen die Clear Cell Carcinomas in einen zystischen, adenofibromatösen und unbestimmbaren Typ und ordnen jedem Typ spezifische klinisch-pathologische Kennzeichen zu (Veras et al., 2009), die noch nicht allgemein etabliert sind und weiter diskutiert werden müssen. Generell halten sie das Outcome dieser als hochmaligne geltenden Tumore für besser als in früheren Studien angenommen. So liegt die angegebene 2- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate für alle Tumorstadien bei 78% bzw. 68%. Bei der 59-jährigen Patientin in diesem Kollektiv, deren BOT als Clear Cell Carcinoma neu befundet wurde, erfolgte ein komplettes Staging, der Tumor befand sich im FIGO-Stadium IA und im Follow up von 10 Monaten ist bisher kein Rezidiv aufgetreten.

Weitere Korrekturen durch die Zweitbefundung ergaben sich bezüglich der peritonealen Implantate, die im Ergebnisteil beschrieben wurden. Hier konnten die zwei invasiven Implantate nicht als solche gesichert werden.

	Histologie der TU München (%)	Histologie der Referenzpathologie (%)
Serös	51	44
Muzinös	45	45
- Endozervikaler Subtyp	38	17
- Intestinaler Subtyp	62	78
davon 2 BOTs mit Mikroinvasion und intraepitheliale Karzinom		
Seröses Zystadenofibrom	4	9
Clear Cell Carcinoma	-	1

Tabelle 16: Korrekturen der histologischen Befunde durch die Referenzpathologie.

Zusammenfassend zeigt sich, dass es zwar durch die Referenzpathologie zu einigen Befundänderungen kam, die jedoch zu keiner klinisch erkennbaren Relevanz in unserem Kollektiv führten. Die Änderungen betrafen vor allem die Subklassifikation der muzinösen BOTs und die Korrektur in sieben gutartige Zystadenofibrome. Nur bei einer Patientin lag eine Unterklassifikation vor, d.h. das invasive Karzinom wurde nicht diagnostiziert, sondern als BOT eingestuft. Wie oben dargestellt wurden die Kriterien für diese Einteilung erst in den Jahren nach Erstdiagnose dieses Tumors erstellt. Für diese Patientin hatte die Änderung der Diagnose keine klinische Bedeutung. Bei den Patientinnen mit Zystadenofibrom in der Zweitbegutachtung erfolgte rückblickend eine aufwendigere und genauere operative Vorgehensweise und Nachsorge als es nötig gewesen wäre. Anzumerken ist weiterhin, dass standardisierte Diagnosekriterien vor allem für die Implantate zu fordern sind, denn diesbezüglich bietet sich ein sehr inhomogenes Bild in der histopathologischen Beurteilung.

5.2 Schwangerschaften bei Patientinnen mit BOT

In dem vorliegenden Kollektiv konnten 9 Schwangerschaften bei 6 Patientinnen nach fertilitätserhaltender Therapie beobachtet werden. Es wurden 7 Kinder geboren. Eine Patientin war zum Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs schwanger. Im Zuge der Operation am Ovar kam es zum Frühabort. Angaben zum Zeitraum der Diagnosestellung bis zum Eintritt der Schwangerschaften enthält diese Arbeit nicht. Nur wenige bisherige Studien beziehen vollständige Angaben zu schwangeren Frauen, Anzahl der Schwangerschaften und Ausgang der Schwangerschaft mit ein. Außerdem werden selten Aussagen darüber getroffen, wie viele Patientinnen aktiv eine Schwangerschaft anstrebten. Du Bois berichtet in seiner Metaanalyse von 27,7%

schwangeren Frauen nach fertilitätserhaltender Operation (401/ 1446) und einer Rate von 1,44 Schwangerschaften pro Schwangere (du Bois et al., 2009). Ebenso beschreiben Uzan und Morice und Kollegen spontane Schwangerschaften nach fertilitätserhaltender BOT-Operation (Uzan et al., 2010; Morice et al., 2011).

Diese Daten und die Daten dieser Arbeit weisen nicht auf besondere geburtshilfliche oder reproduktionsmedizinische Schwierigkeiten bei Schwangerschaften nach BOT hin.

5.3 Vergleich der epidemiologischen und klinischen Daten der TU München mit den entsprechenden Daten des Tumorregisters München

Im Rahmen der Qualitätssicherung bietet es sich an, die erarbeiteten Ergebnisse dieser Arbeit mit den entsprechenden Daten der regionalen Krankenhäuser im Großraum München, die von dem Tumorregister München (im Text nachfolgend TRM) erfasst werden, zu vergleichen. Ziel war es, Gemeinsamkeiten und Unterschiede für die TU München (im Text nachfolgend TUM) und die Region zu evaluieren und mögliche Entwicklungen oder Veränderungen in den einzelnen betrachteten Zeiträumen herauszuarbeiten. Alle nachfolgend genannten Daten entstammen der offiziellen Internetseite des Tumorregisters München (<http://www.tumorregister-muenchen.de>, Erstellungsdatum: 19.10.2010). Das Einzugsgebiet des Tumorregisters München umfasst seit 2007 4,52 Mio. Einwohner. In die folgende Auswertung des TRM gehen 1070 Krankheitsbilder mit einem Borderline Tumor mit Diagnosejahr vom 1978 bis 2010 ein, wobei eine Konzentration auf den dieser Arbeit am nächsten kommenden Zeitraum von 1998 bis 2010 versucht werden soll.

Im Bezug auf die Altersklassen bestätigt sich die Annahme, dass es sich beim BOT um einen Tumor der jüngeren Frau im Vergleich zum Ovarialkarzinom handelt. Bei Betrachtung aller Kliniken des TRM ist anteilig die Gruppe der 50-bis 55- Jährigen mit 11,2% am stärksten vertreten, wohingegen im vorliegenden Kollektiv die Gruppe der 40- bis 45- Jährigen mit 15,6% den größten Anteil darstellt. Im TRM überwiegt die Altersklasse der unter 50-jährigen Patientinnen mit 41,7% bei einer Gesamtzahl von 1049 Patientinnen. Insgesamt ist das Kollektiv der TUM geringfügig jünger als in der Region. Dies ist auch an der Altersverteilung mit einem Mittelwert von 51,5 Jahren an

der Frauenklinik im Vergleich zu 53,6 Jahren des TRM ersichtlich (Altersverteilung ab 1998, N=742).

Weitere Gemeinsamkeiten ergeben sich in den Punkten FIGO-Stadium, Histologie der BOT und Ergebnis der Operation. In der Übersicht nach Jahrgangskohorte ab 1998 (N=742) befinden sich 86,4% der BOT im FIGO-Stadium I im Vergleich zu 92% der BOT der TU, 5,5% der BOT im FIGO-Stadium II im Gegensatz zu 1% der BOT der TUM und 7,8% der BOT im FIGO-Stadium III verglichen mit 7% der BOT an der TUM. Diese Daten bestätigen, dass die BOTs meist in einem geringen Tumorstadium erkannt und behandelt werden. Ebenso deckt sich die Auswertung der Histologietypen der BOTs des TRM annähernd mit den BOTs der TUM (TRM: Zeitraum 2004-2010, N=481: 56,7% seröse BOTs vs. 51% seröse BOTs der TUM, Zeitraum 1998-2008, sowie 33,8% muzinöse BOTs des TRM vs. 45% muzinöse BOTs der TUM). In der Auswertung des TRM bezüglich des Operationsergebnisses ab 1998 (N=668) waren 96,5% der BOT-Patientinnen nach der Operation makroskopisch tumorfrei im Vergleich zu 98% der BOT-Patientinnen der TUM. Betrachtet man die Daten zum Punkt Residualtumor an den regionalen Krankenhäusern (Zeitraum 2004- 2010, N=481), konnte bei 91,7% der Patientinnen der Status R0/M0 konstatiert werden und bei 1,8% der Status R1/M0 (RX: 6,5%). Diese Faktoren wirken sich prognostisch günstig auf das Gesamtüberleben nach Therapie aus.

Im Weiteren sollen die Angaben zur Operation im Zeitraum 2004 bis 2010 mit 439 Patientinnen an den Kliniken der Region mit den 82 Patientinnen des vorliegenden Kollektivs verglichen werden. Hier zeigen sich große Ähnlichkeiten in der Häufigkeit bezüglich der Hysterektomie kombiniert mit der beidseitigen Adnektomie (52,4% des TRM vs. 52% der TUM), der alleinigen unilateralen Salpingoophorektomie (22,4% des TRM vs. 26% der TUM), der alleinigen Hysterektomie (0,5% des TRM vs. 1% der TUM) und der Hysterektomie kombiniert mit einer unilateralen Adnektomie (4,5% des TRM vs. 1% der TUM). Eine beidseitige Adnektomie wurde in der Region des TRM bei 20,2% der Patientinnen durchgeführt im Gegensatz zu 60% an der TUM, wobei die Daten der TUM Angaben zu einer früher entfernten anderen Adnexe enthalten. Die Angaben zu fertilitätserhaltendem Vorgehen sind folglich in der Region etwa die gleichen wie an der TUM. Unterschiede zeigen sich bei den OP-Variablen Omentektomie, peritoneale Probeentnahmen und Lymphonodektomie. Eine Omentektomie fand an den im TRM aufgenommenen Kliniken bei 61,3% der BOT-OPs statt im Gegensatz zu 49% an der

TUM. Eine Peritoneal-PE erfolgte bei 17,2% der BOTs, erfasst vom TRM, verglichen mit 37% der BOTs an der TUM. Eine pelvine Lymphonodektomie wurde in 3,9% der BOT-OPs der TRM im Vergleich zu 13% an der TUM durchgeführt sowie eine paraaortale Lymphonodektomie in 0,9% der OPs im Gegensatz zu 12% an der TUM. Aussagen zur Komplettheit des Stagings sind mit den Daten des TRM nicht zu treffen, da im TRM keine Angaben zur Spülzytologie gemacht wurden. Ein Vergleich der Komplettheit des Stagings in der Region und in der TUM ist somit nicht möglich.

Im TRM finden sich bei insgesamt 1070 BOT-Patientinnen 23 Tumordiagnosen mit Metastasen (N=28), wobei der Hauptanteil der Metastasen mit 39,3% im Retro-/Peritoneum auffindbar war. Hierzu bleibt zu diskutieren, ob es sich bei dem Ausgangsgewebe wirklich um einen BOT handelte oder ob bereits zum Diagnosezeitpunkt Karzinomanteile im Borderlinegewebe enthalten waren. Ein Vorkommen von Fernmetastasen wird beim BOT grundsätzlich extrem selten beobachtet (Scholl, 2009).

Sehr interessant ist die Entwicklung der Primärtherapie für unterschiedliche Zeiträume (N=950). So wurde beispielsweise im Zeitraum 1978 bis 1987 bei 17,1% der BOT-Patientinnen eine Chemotherapie durchgeführt (N=70) verglichen mit 1,6% der BOT-Patientinnen im Zeitraum von 2004 bis 2010 (N=439). Ebenso unterzogen sich zwischen 1978 und 1987 noch 47,1% der Patientinnen einer Bestrahlung. Der Nutzen einer Chemotherapie bzw. einer Bestrahlung konnte nicht bewiesen werden, nicht einmal in einem fortgeschrittenen Tumorstadium und bei Vorhandensein von invasiven Implantaten (Trillsch et al., 2010; Tropé et al., 2000). Die Primärtherapie bestand im Zeitraum von 1978 bis 1987 in nur 40,0% in einer Operation, wohingegen in der zuletzt untersuchten Periode 2004 bis 2010 die Operation mit 97,9% die Grundlage der Therapie darstellt. Die komplette operative Tumorresektion hat sich über die verschiedenen Zeitintervalle als die effektivste und prognostisch günstigste Therapieform erwiesen.

Zur Untermauerung der exzellenten Prognose der BOTs sind die Daten der Tumorprogression und des Follow Ups entscheidend. Bei Betrachtung des Zeitraums ab 1998 kam es bei 94,2% der Patientinnen zu keinem Progressionsereignis (N=742). Bei 61,5% der Patientinnen liegt ein Follow up vor, bei dem die Patientin zum Zeitpunkt

des Follow ups lebte. Die Rücklaufquote des Fragebogens, der an die an der TUM behandelten Patientinnen gesendet wurde, lag bei 84%. Die niedrigere Follow up-Zahl des TRM lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass Follow up-Anfragen noch ausstehen bzw. nicht erhoben werden konnten. An der TUM hingegen konnten mehr strukturelle und personelle Ressourcen aufgewendet werden, um die Patientinnen zu kontaktieren. 8,9% der BOT-Patientinnen des vom TRM betrachteten Kollektivs sind verstorben, wobei gemessen an der Gesamtzahl der Patientinnen 4,5% der Patientinnen tumorbedingt verstorben sind. In dem Kollektiv der TUM sind von 1998 bis 2010 6,8% der Patientinnen verstorben, davon 1,4% der Patientinnen an ihrer BOT-Erkrankung, die in ein malignes Karzinom transformierte. Im TRM gilt als tumorbedingt verstorben, wer als Todesursache 'tumorabhängig' und/ oder als Progressionsangabe 'tumorabhängiger Tod', 'Metastase' oder 'Progression' aufwies (Erläuterungen zu Tabelle 126). Aus diesen Angaben wird nicht ersichtlich, ob es sich bei der Todesursache um ein Rezidiv des BOTs, um eine maligne Entartung auf dem Boden eines BOTs oder um eine Metastase oder Progression eines anderen Tumors handelt.

Insgesamt bieten die Daten des TRM eine umfassende Möglichkeit, die Daten dieser Arbeit auf ihre Richtigkeit und Relevanz zu überprüfen. Außerdem war die Entwicklung der Therapieverbesserung sehr aufschlussreich. Der Verzicht auf eine Chemo- oder Radiotherapie nach Operation konnte in den 90 Jahren beobachtet werden. Einschränkend ist zu bemerken, dass der TRM keinerlei Angaben zum Auftreten von Implantaten, dem mikropapillären Subtyp der serösen BOTs, dem OP-Zugang, einer alleinigen Zystektomie, der Komplettheit des Stagings und dem Auftreten von Rezidiven anführt. Dies sind wichtige Faktoren, um Aussagen über die Prognose der BOTs zu ermöglichen.

5.4 Prognose der Borderline-Tumore

5.4.1 Bedeutung der beschriebenen Prognosefaktoren im vorliegenden Patientenkollektiv für die Überlebens- und Rezidivrate

Im Weiteren soll diskutiert werden, inwieweit die in der Einleitung genannten Prognosefaktoren für BOTs in diesem Kollektiv bestätigt werden können.

5.4.1.1 FIGO-Stadium

Ähnlich wie beim Ovarialkarzinom ist das FIGO-Stadium einer der stärksten prognostischen Faktoren. Während es bei Patientinnen mit FIGO-Stadium I nur in 5% der Fälle zu einem Rezidiv kam, lag die Rezidivrate bei fortgeschrittenem Tumorstadium bei bis zu 25% (Lenhard et al., 2009; du Bois et al., 2009). In vorliegendem Kollektiv befanden sich alle sieben Ersttumore, die später rezidierten, in einem niedrigen FIGO-Stadium (fünfmal FIGO IA, zweimal FIGO IB). Es kann also kein Zusammenhang zwischen einem hohen FIGO-Stadium und einem häufigeren Rezidivaufreten gezeigt werden.

5.4.1.2 Mikropapillärer Subtyp bei serösen BOTs

Seidman und Kurman schlugen als Erste vor, eine kleine Gruppe der serösen BOTs mit mikropapillärer Architektur und einer höheren Assoziation mit invasiven peritonealen Implantaten und damit einer ungünstigeren Prognose als „mikropapilläre seröse Karzinome“ zu bezeichnen (Seidman et Kurman, 1996; Burks et al., 1996). In der Arbeit von Shih und Kollegen betrug bei insgesamt 196 Patientinnen mit serösem BOT das progressionsfreie Überleben von drei Jahren von Patientinnen mit BOT mit mikropapillärem Muster 75,9% verglichen mit 94,3% für Patientinnen ohne mikropapilläres Muster. Außerdem war die mikropapilläre Struktur mit einer höheren Rezidivrate assoziiert (Shih et al., 2011). Ähnliche Daten finden sich auch bei Park und Kollegen. Sie beschreiben zusätzlich die Inzidenzen von fortgeschrittenen Tumorstadien (II-III), das Auftreten von Mikroinvasion, peritonealen Implantaten und einer Lymphknotenbeteiligung bei BOTs mit mikropapillärem Muster als signifikant höher als bei BOTs mit typischem serösen Muster (Park et al., 2011).

In der Übersicht von du Bois wurde bei 9,5% aller Patientinnen ein mikropapillärer Subtyp der serösen BOTs festgestellt, woraufhin bei 92 von 255 Patientinnen (36,1%) mit mikropapillärem serösen BOT ein Rezidiv auftrat. Damit übersteigt das Rezidivrisiko in der Zusammenstellung von du Bois sogar dasjenige bei höherem FIGO-Stadium - zumeist FIGO III (du Bois et al., 2009). Auch Deavers et al. unterstützen diese Ergebnisse. Sie bestätigen das häufigere bilaterale Auftreten der mikropapillären BOTs, eine höhere Rezidivrate (78% für mikropapilläre BOTs vs. 31% ohne mikropapilläres

Muster,) mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben und die häufigere Assoziation mit invasiven Implantaten. Die Rezidive traten alle in Form eines Low-Grade serösen Karzinoms auf. Das Gesamtüberleben unterschied sich aber nicht signifikant für beide Gruppen (Deavers et al., 2002).

In dem Kollektiv dieser Arbeit fanden sich zwei seröse BOTs mit mikropapillärem Subtyp. Bei einer Patientin wurde ein seröser BOT vom mikropapillärem Subtyp im FIGO-Stadium IC mit nicht-invasiven desmoplastischen Implantaten diagnostiziert, der im Rahmen eines kompletten Stagings operiert wurde. Die Patientin war nach der Operation makroskopisch tumorfrei und bis heute kam es zu keinem Rezidiv.

Bei der zweiten Patientin handelt es sich um die Patientin, die im Ergebnisteil unter Punkt 7 der Rezidivfälle beschrieben wurde. Sie wurde fertilitätserhaltend operiert. Es erfolgte kein komplettes Staging. Außerdem wurde der mikropapilläre Subtyp erst nachträglich im Rahmen dieser Studie am Institut für Pathologie der TU München diagnostiziert. Bei dieser Patientin entwickelte sich ein Low-Grade serös-papilläres Ovarialkarzinom mit peritonealen Metastasen im FIGO-Stadium IIIB. Welchen Einfluss der mikropapilläre Subtyp auf das Rezidivaufreten hat, lässt sich aufgrund der Akkumulation an Risikofaktoren, die die Prognose dieser Patientin verschlechtern, nicht bestimmen. Der mikropapilläre Subtyp des serösen BOTs kann einer der Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs in Form eines Low-Grade Karzinoms gewesen sein.

5.4.1.3 Mikroinvasives Karzinom

Einige Studien beschreiben eine höhere Rezidivrate bei Vorliegen eines serösen BOTs und Mikroinvasion (23%, 47/203) (du Bois et al., 2009; Cusido et al., 2007). Ronnett und Kollegen fanden in ihrer Übersichtsarbeit hingegen keine Assoziation eines mikroinvasiven Karzinoms mit einem vermehrten Rezidivaufreten oder einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Ronnett et al., 2004; Prat et al., 2002). In der Arbeit von Ferrero et al. zeigte sich zwar ein früheres Rezidivaufreten bei BOTs mit Mikroinvasion, aber die Gesamtinzidenz und das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant von BOTs ohne Mikroinvasion (Ferrero et al., 2012). In vorliegendem Kollektiv wurde bei zwei Patientinnen ein muzinöser BOT vom intestinalen Typ mit mikroinvasivem Karzinom diagnostiziert (FIGO IA und IB). Bei beiden Patientinnen ist bisher kein Rezidiv aufgetreten. In dieser Arbeit stellt das Auftreten eines mikroinvasiven Karzinoms keinen prognostischen Faktor dar.

5.4.1.4 Peritoneale Implantate

Vor allem bei BOTs im fortgeschrittenen Tumorstadium ist die histologische Charakterisierung der peritonealen Implantate in nicht-invasiv und invasiv der entscheidende prognostische Faktor (Uzan et al., 2010). Invasive Implantate sind häufiger mit fortgeschrittenem Tumorstadium assoziiert (Shih et al., 2011). Ihre Rezidivrate ist höher als bei nicht-invasiven Implantaten (Morice et al., 2003; Shih et al., 2011; Lenhard et al., 2009). Morice und seine Arbeitsgruppe zeigten, dass sich die Wahrscheinlichkeit, eine invasive Tumorprogression, meist in Form eines serösen Karzinoms, zu entwickeln, von Patientinnen mit invasiven Implantaten verglichen mit Patientinnen mit nicht-invasiven Implantaten signifikant unterscheidet (31% vs. 2%) (Morice et al., 2003). Bezüglich des Gesamtüberlebens differieren die Angaben in der Literatur. Sherman et al. halten die Gesamtüberlebensprognose bei invasiven Implantaten für schlechter (Sherman et al., 2004). Kurman und Seidman gehen sogar soweit, dass sie es für nicht gerechtfertigt halten, Tumore mit invasiven Implantaten als „Borderline“ zu klassifizieren, da diese Patientinnen invasive Karzinome entwickeln und daran versterben können. Ihre 10-Jahres-Überlebensrate liege bei ungefähr 50%. Andererseits gebe es keine Rechtfertigung, seröse BOTs ohne peritoneale Implantate nicht als benigne zu bezeichnen, da ihre Überlebensrate fast 100% beträgt (Kurman et al., 2005). Andere Autoren hingegen beobachteten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebensrate im Hinblick auf die Gegenwart oder Abwesenheit von Implantaten oder deren Invasivität (Lenhard et al., 2009).

In diesem Kollektiv wurden nach der Zweitbefundung bei acht Patientinnen nicht-invasive Implantate diagnostiziert, davon bei einer Patientin zusätzlich ein invasives Implantat (FIGO IA). Bei keiner der Patientinnen wurde das Auftreten eines Rezidivs beobachtet. Außerdem lebten alle Patientinnen zum Zeitpunkt des Follow ups. Somit lassen sich keine prognostischen Aussagen zu Implantaten außer der Assoziation mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium treffen.

5.4.1.5 Postoperativer Tumorrest

In einigen Studien wird die Persistenz eines Residualtumors als wichtiger unabhängiger Prognosefaktor angesehen (Gershenson et al., 1998; Shih et al., 2011). An der

Frauenklinik der TU München war bei 80 von 82 BOT-Patientinnen kein makroskopisch sichtbarer Tumorrest vorhanden. Bei den beiden Patientinnen mit unbekanntem Status des makroskopischen Tumorrestes trat kein Rezidiv im Follow up auf. Infolgedessen konnte dieser Prognosefaktor nicht evaluiert werden.

Shih und Kollegen identifizierten als erste Arbeitsgruppe ein erhöhtes präoperatives CA 12-5 als weiteren prognostischen Faktor für BOTs (Shih et al., 2011). Dies wurde aber ebenso wie der in der Einleitung beschriebene Prognosefaktor der DNA-Ploidie in diesem Kollektiv nicht untersucht.

5.4.1.6 KRAS-/ BRAF-Mutationsanalysen

KRAS-Mutationen zählen zu den häufigsten genetischen Veränderungen bei serösen BOTs des Ovars. Im vorliegenden Kollektiv wurden die Tumoren der Patientinnen mit Rezidiv untersucht. Dabei fanden sich bei den sechs untersuchten Patientinnen viermal ein Wildtyp für KRAS und BRAF und zweimal eine KRAS und zweimal eine BRAF Mutation. Eine KRAS und BRAF Mutationsanalyse wurde bei den Patientinnen ohne Rezidiv nicht durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in der Arbeit von Avril und Kollegen diskutiert (Avril et al., 2012).

5.4.2 Bedeutung der Operationsvariablen für die Überlebens- und Rezidivrate

Die Tatsache, dass ungefähr ein Drittel aller BOT-Patientinnen unter 40 Jahre alt ist und sich somit im reproduktiven Alter befindet, unterstreicht die Bedeutung des Organerhaltes und dessen Auswirkung auf eine ausreichende onkologische Sicherheit (Trillsch et al., 2010). In den letzten Jahren hat sich das operative Management hinsichtlich seiner Radikalität sehr verändert. Viele Studien haben gezeigt, dass eine radikale Operationsvorgehensweise einschließlich einer Lymphadenektomie bezüglich des Überlebens und der Rezidivrate prognostisch keinen Einfluß hat. Im Weiteren werden die Operationsvariablen, die mit einem höheren Rezidivrisiko und/oder niedrigerem Gesamtüberleben assoziiert sind, bei den Patientinnen mit einem Rezidiv in diesem Kollektiv diskutiert. Diese sind zum einen die fertilitätserhaltende operative Vorgehensweise, die Zystektomie im Vergleich zur Adnektomie, ein inkomplettes Staging und der laparoskopische Operationszugang. Da die Durchführung einer

Zystektomie meist in dem Wunsch der Patientinnen nach Fertilitätserhalt begründet liegt, werden diese beiden Variablen im Punkt Organerhalt zusammengefasst diskutiert.

5.4.2.1 Organerhalt

Die Rezidivrate nach fertilitätserhaltender Operation rangiert in der Literatur zwischen 5% und 33% (Fauvet et al., 2004; Romagnolo et al., 2006; du Bois et al., 2009). Bei Kane und Kollegen ist der stärkste prognostische Faktor bei BOT-Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium die Durchführung einer beidseitigen Adnektomie (Kane et al., 2009). Eine fertilitätserhaltende Operation wird aber bevorzugt im Frühstadium des Tumors durchgeführt (Shih et al., 2011). Das Gesamtüberleben wird durch die fertilitätserhaltende Operation nicht negativ beeinflusst, wenn sich die Patientinnen bei Auftreten eines Rezidives wieder einer Operation unterziehen (Tropé et al., 2000; Poncelet et al., 2006; Morice et al., 2011). Hinsichtlich der besonderen Epidemiologie des BOTs mit vor allem jüngeren betroffenen Frauen ist es wichtig, eine fertilitätserhaltende Operation als sichere und effektive Behandlungsmodalität empfehlen zu können. Die Ergebnisse der Schwangerschaftshäufigkeiten nach dieser operativen Vorgehensweise sind vielversprechend. Uzan und Kollegen zeigten in der bisher größten Serie von Patientinnen mit serösem BOT im fortgeschrittenen Tumorstadium und gleichzeitig konservativer operativer Behandlung, dass spontane Schwangerschaften auch bei BOTs mit hohem FIGO-Stadium (mit nicht-invasiven Implantaten) und nach einer fertilitätserhaltenden Operation beobachtet werden können. Allerdings war die Rezidivrate erhöht, was aber keinen Einfluss auf das Überleben hatte. Eine konservative chirurgische Vorgehensweise kann Patientinnen mit BOT und nicht-invasiven peritonealen Implantaten angeboten werden, wenn gleichzeitig eine sorgfältige und engmaschige Nachsorge erfolgt. Patientinnen mit invasiven peritonealen Implantaten würden die Autoren hingegen keinen Fertilitätserhalt empfehlen (Uzan et al., 2010).

Im Kollektiv der Frauenklinik der TU München wurden sechs von sieben Patientinnen, bei denen ein Rezidiv beobachtet wurde, fertilitätserhaltend operiert. Auch das Zweitrezidiv trat nach einer fertilitätserhaltenden Operation auf. Alle Primärtumore befanden sich in einem niedrigen FIGO-Stadium, was als einer der Gründe für den operativen Fertilitätserhalt angesehen werden kann. Diese Ergebnisse bestätigen die Angaben in der Literatur und zeigen eine 21-prozentige Assoziation fertilitätserhaltender

Vorgehensweise mit dem Auftreten eines Rezidivs in diesem Kollektiv. Das Gesamtüberleben wurde nicht ungünstig beeinflusst. Alle Patientinnen, die fertilitätserhaltend operiert wurden, lebten zum Zeitpunkt des Follow ups. Bei zwei Patientinnen konnte ihr Wunsch nach Fertilitätserhalt auch in der Operation des Erstrezidivs berücksichtigt werden.

Als weiterer etablierter Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs gilt die Zystektomie im Vergleich zur einseitigen Adnektomie. Nach einer Zystektomie wurden bei 15% der Patientinnen ein im Ovar persistierender BOT und bei 65% der Patientinnen benigne Ovarialzysten vom gleichen histologischen Typ wie der Initialtumor gefunden. Die Zystektomie ist mit einem höheren Risiko der intraoperativen Tumorrupturn und eines Rezidivs assoziiert im Vergleich zur unilateralen und bilateralen Adnektomie (30,3% vs. 11% vs. 1,7%) (Poncelet et al., 2006; Suh-Burgmann, 2006). Diebold beschreibt die Rezidivrate nach einseitiger Adnektomie bei etwa 13- 17%, nach alleiniger Zystektomie bei 12- 40% (Diebold et al., 2007). In dem von Koskas und Kollegen untersuchten Kollektiv von 31 Patientinnen mit muzinösem BOT und Wunsch nach Fertilitätserhalt zeigte sich kein Unterschied zwischen Zystektomie und unilateraler Salpingo-Oophorektomie bezüglich des Fertilitätsoutcomes (5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft nach muzinösem BOT: 41,8% nach Zystektomie und 45,9% nach unilateraler Salpingo-Oophorektomie). Allerdings war das Rezidivfreie Überleben für den 5-Jahres-Zeitraum in der Gruppe der Patientinnen mit unilateraler Adnektomie höher als in der Gruppe mit Zystektomie (94,7% versus 49,1%). Bei Patientinnen mit muzinösen BOT und fertilitätserhaltendem operativen Vorgehen sollte die unilaterale Salpingo-Oophorektomie der Zystektomie vorgezogen werden, da das Rezidivrisiko geringer ist und sich kein negativer Einfluss auf die Fertilität zeigen ließ (Koskas et al., 2011). Auch in dem von Song und Kollegen untersuchten Kollektiv von 155 Patientinnen, von denen sich 117 einer unilateralen Salpingo-Oophorektomie und 38 einer Zystektomie unterzogen, war zwar die Rezidivrate nach Zystektomie (13,2%) höher als nach unilateraler Salpingo-Oophorektomie (6%). Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Ebenso waren die Ergebnisse bezüglich der Fertilität hervorragend. Die Schwangerschaftsrate für Patientinnen mit BOT betrug nach Zystektomie (85,7%) und nach unilateraler Salpingo-Oophorektomie (89,2%) (Song et al., 2011). Nach den bisher vorliegenden Daten wird die Überlebenschance nicht beeinflusst, sofern bei Auftreten des Rezidivs die erneute Operation erfolgt (Diebold et al., 2007; Song et al., 2011).

In dieser Arbeit trat bei einer Patientin ein Rezidiv nach einer Zystektomie und bei fünf Patientinnen nach einer unilateralen Adnektomie auf im Vergleich zu einem Rezidiv nach bilateraler Adnektomie und Hysterektomie in der Primäroperation. Diese Daten legen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Rezidivaufreten nach Zystektomie oder einseitiger Adnektomie verglichen mit einer beidseitigen Adnektomie nahe. Im Unterschied zu Daten aus den oben aufgeführten Literaturangaben konnte nicht gezeigt werden, dass die Rezidivrate nach Zystektomie höher ist als nach unilateraler Adnektomie. Auf das Gesamtüberleben hatten diese Variablen keinen Einfluss.

5.4.2.2 Komplettheit des Stagings

Im Gegensatz zur Situation beim invasiven Ovarialkarzinom wird die prognostische Bedeutung des Stagings beim BOT kontrovers diskutiert. Bezüglich der Überlebensrate findet sich kein bzw. nur ein geringer signifikanter Effekt für ein komplettes Staging (du Bois et al., 2009; Shih et al., 2011). Der Einfluss eines kompletten Stagings auf die Rezidivrate scheint hingegen nachgewiesen. Bei Seidman und Kurman liegt die Rezidivrate bei nur 1,7% bei Frauen mit einem Tumor im FIGO-Stadium I und komplettem Staging im Vergleich zu 9,9% bei Frauen mit inkomplettem Staging (Seidman et Kurman, 2000). Auch du Bois und Kollegen konnten diesen Zusammenhang bestätigen. So wurde bei 16 von 225 (7,1%) Patientinnen mit komplettem Staging gegenüber 53 von 450 (11,8%) Patientinnen mit inkomplettem Staging ein Rezidiv festgestellt (du Bois et al., 2009). Bei Koskas ebenso wie bei Anfinan und Kollegen war hingegen ein inkomplettes Staging nicht mit einer höheren Rezidivrate in Form eines BOTs oder sogar eines invasiven Karzinoms assoziiert (Koskas et al., 2011; Anfinan et al., 2011).

Ein komplettes Staging bei BOTs wird nur in 50% oder weniger durchgeführt, obwohl eine Beteiligung des pelvinen (58%) oder abdominalen Peritoneums (48%) nicht selten beobachtet werden kann (Cadron et al., 2007). Bei Fauvet und Kollegen erhielten nur 38,1% der Patientinnen ein initial adäquates Staging trotz der Tatsache, dass die chirurgischen Leitlinien befolgt wurden und der BOT in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung diagnostiziert wurde (Fauvet et al., 2004). Tendenziell erhalten Patientinnen mit beidseitiger Adnexektomie häufiger ein komplettes Staging

(86,5%), wohingegen bei Patientinnen mit inkomplettem Staging eher fertilitätserhaltend operiert wurden (63,2%) (Anfinan et al., 2011).

Im Gesamtkollektiv dieser Arbeit liegt die Rate des kompletten Stagings bei 52%. Dies erscheint insgesamt niedrig, in Anbetracht der aktuellen Literatur zeigen sich die Daten aber als durchschnittlich. In der Gruppe der fertilitätserhaltend operierten Patientinnen beträgt die Häufigkeit des kompletten Stagings 21%, in der Gruppe der Patientinnen ohne Fertilitätserhalt 70% ($p < 0,001$). Bei einer Patientin mit Rezidiv wurde in der Primär-OP ein komplettes Staging durchgeführt. Für das Auftreten der verbleibenden sechs Rezidive dieser Studie und das inkomplette Staging wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang bewiesen ($p = 0,049$). Zur prognostischen Bedeutung eines kompletten Stagings lässt sich daher festhalten, dass in diesem Kollektiv Rezidivfälle überwiegend bei inkomplettem Staging vorkamen. Die Auswertung der ROBOT Studie hat gezeigt, dass ein komplettes Staging ein signifikanter Prognosefaktor ist (de Gregorio et al., 2012).

5.4.2.3 Laparoskopie versus Laparotomie

Einige Autoren betrachten die laparoskopische Vorgehensweise als signifikanten Risikofaktor für gehäuftes Vorkommen eines Rezidivs (du Bois et al., 2009; Kane et al., 2009). Kane sieht den Grund hierfür aber hauptsächlich in der hohen Korrelation der fertilitätserhaltenden und laparoskopischen Vorgehensweise (Kane et al., 2009). Die Laparoskopie kann vor allem bei niedrigem Tumorstadium (FIGO I) und nicht-invasiven Implantaten durchgeführt werden (Camatte et al., 2005; Deffieux et al., 2004). Bei Patientinnen mit BOT im FIGO-Stadium III oder einer massiven peritonealen Tumorausbreitung (invasive Implantate) sollte die Laparotomie der operative Zugang erster Wahl sein. Bei anderen Autoren zeigte weder der Operationszugang per Laparoskopie noch per laparotomiam einen signifikanten Effekt auf das Überleben oder die Rezidivrate (Lenhard et al., 2009; Park et al., 2009), wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass es sich in diesen Arbeiten um wesentlich kleinere Patientenkollektive handelte als beispielsweise in der Metaanalyse von du Bois. Romagnolo und Kollegen beobachteten lediglich eine höhere Inzidenz von Re-Operationen, wenn die Patientinnen sich primär einer laparoskopischen Zystektomie unterzogen (Romagnolo et al., 2006). Intraoperative Tumorrupturn tritt häufiger bei Laparoskopie und Zystektomie auf (Poncelet et al., 2006), ebenso wurde ein

inkomplettes Staging häufiger bei laparoskopischen Operationen beobachtet (Fauvet et al., 2004). Fauvet sieht das erhöhte Rezidivrisiko aber durch die häufiger laparoskopisch durchgeführten Zystektomien bedingt als durch den OP-Zugang per se.

In vorliegendem Kollektiv wurden fünf von sieben Patientinnen mit späterem Rezidivaufreten laparoskopisch operiert (71%). Der Zusammenhang zwischen Rezidivaufreten und OP-Zugang per LSK oder per laparotomiam war in diesem Kollektiv nicht statistisch signifikant. Bei allen fünf Patientinnen, die per laparoscopiam operiert wurden, erfolgte ein organerhaltendes Vorgehen. Die Primär-BOTs befanden sich alle in einem niedrigen FIGO-Stadium ohne das Vorhandensein peritonealer Implantate. Insofern entspricht das Vorgehen den in der Literatur erwähnten Empfehlungen. Der vornehmlich laparoskopische Zugang liegt im Alter der Patientinnen bei Rezidivaufreten (45,7 Jahre im Mittel) und ihrem Wunsch nach Fertilitätserhalt begründet. Demzufolge ist eher die fertilitätserhaltende Operation mit dem Verbleib von Restovar im Abdomen als der eigentliche prognostische Faktor zu bewerten. Außerdem stellt das inkomplette Staging bei laparoskopischem OP-Zugang, das hier bei allen Rezidivpatientinnen festzuhalten bleibt, einen Risikofaktor dar. Auch in diesem Kollektiv verstarb keine Patientin, deren operativer Primärzugang die Laparoskopie war und bei der nachfolgend ein Rezidiv beobachtet wurde.

5.5 Rezidivfreies und Gesamtüberleben

Rezidive bei BOT werden insgesamt selten beobachtet. Bei du Bois betrug die Rezidivrate 11% (du Bois et al., 2009) im Vergleich zu einer Rezidivrate von 8,5% in diesem Kollektiv bei einem mittlerem Follow up von 61,1 Monaten. Zumeist treten sie wieder in Form eines BOTs auf und verlaufen protrahiert. 5 von 7 Rezidiven waren in dieser Studie wieder BOTs, die nach den allgemeinen Leitlinien behandelt werden konnten und eine sehr gute Prognose haben. Zusammenfassend ereignen sich Todesfälle eher aufgrund aller Ursachen oder infolge von Komplikationen im Zuge der Therapie als aufgrund eines BOTs (Kurman et al., 1993). In der vorliegenden Arbeit sind zwei Patientinnen an einem Karzinom anderer Genese und zwei weitere Patientinnen tumorunabhängig verstorben. Nur eine der an dieser Studie beteiligten BOT-Patientinnen verstarb nach der malignen Transformation des BOTs. Bei Seidman et al. beträgt die Überlebensrate für seröse BOT im Stadium FIGO I 99,5%, die Überlebensrate für fortgeschrittene Stadien mit nicht-invasiven Implantaten 98- 100%

und die mittlere Überlebensrate nach 7,4 Jahren bei serösen BOTs mit invasiven Implantaten 66%, was wiederum die Vermutung nahe legt, dass es sich um Low-Grade-Karzinome handelt (Seidman et al., 2004).

Maligne Transformation im vorliegenden Kollektiv

Bei einem Teil der BOTs kommt es beim Rezidiv zu einer malignen Transformation. Die Erkrankung tritt dann in der Regel als Low-Grade-Karzinom auf. Bei einer generellen Rezidivrate von 11% wurde bei 20- 30% der Fälle eine maligne Transformation beobachtet. Die Absolutrate beträgt 2- 4% und die Mortalitätsrate etwa 25% der Rezidive (du Bois et al., 2009). Auch Kurman und Seidman beschreiben die Transformation in seröse Low-Grade-Karzinome, wobei diese Progression mit einem beschleunigten Krankheitsverlauf und einem signifikant verringerten Überleben assoziiert ist (Kurman et Seidman, 2005). Die Rate der malignen Transformation in diesem Kollektiv liegt bei 2,4%. Die histologischen Merkmale, die Operationsvariablen und deren prognostische Bedeutung für die beiden Patientinnen, bei denen es zur malignen Transformation kam, wurden bereits ausführlich beschrieben. Eine Patientin verstarb drei Jahre nach der Diagnose BOT an einem Low-Grade muzinösen Zystadenokarzinom mit peritonealer Metastasierung. Dies zeigt die rapide Verschlechterung der Prognose nach einer malignen Transformation eines BOTs.

5.6 Offene Fragen der gegenwärtigen Borderline-Tumor-Forschung und Ansätze für die künftige Therapie

Silverberg und Bell präsentierten 2003 mit den Ergebnissen ihres „Borderline Ovarian Tumor Workshops“ eine Zusammenfassung des damals geltenden Expertenkonsensus unter Pathologen in Fragen der Diagnosestellung und des operativen Managements des BOTs (Silverberg et al., 2004). Nichtsdestotrotz existieren nachwievor Meinungsverschiedenheiten und Unsicherheiten im Bezug auf die Ätiologie, Pathogenese, Diagnosekriterien und das operative Vorgehen der BOTs.

Die meisten Studien über BOTs sind als retrospektive Analysen angelegt, wodurch sowohl die Qualität als auch die Quantität der gesammelten Daten eingeschränkt wird. In der Überblicksstudie von Seidman und Kurman waren 97 Einzelstudien mit 4129 Patientinnen mit serösem BOT beteiligt, aber nur 6 prospektive Studien mit 373

Patientinnen (Seidman et al., 2001). In retrospektiven Studien ist es zuweilen nötig, Fälle auszuschließen, wenn klinische Daten oder ausreichend Material zur exakten Diagnosestellung fehlen. Die Interpretationen und Beschreibungen in den pathologischen Studien basieren meistens auf der Meinung eines einzelnen Pathologen anstatt eines Expertengremiums. Die Validität der vorliegenden Arbeit konnte durch die histologische Zweitbegutachtung und die Beteiligung an einer multizentrischen Studie gesteigert werden. Bemängelt werden im Allgemeinen auch die uneinheitlichen statistischen Auswertungsmethoden, die teilweise keine oder zu kurze Follow up- Daten miteinschließen oder nur Schätzungen des absoluten oder relativen Risikos für bestimmte Prognosefaktoren beinhalten (Sherman et al., 2004). Obwohl diagnostische Kriterien für BOTs beschrieben und illustriert wurden, wurden viele dieser Merkmale nicht präzise genug definiert, um einheitlich von allen Pathologen angewandt zu werden (Scully et al., 1998). In einer histopathologischen Studie mit 477 Ovarialtumoren wurden 15% der Ovarialkarzinome im Nachhinein als BOTs reklassifiziert und 7% der BOTs als Karzinome (Tyler et al., 1991). Auch diese Studie ist ein Beispiel für die unterschiedliche Auslegung der Definition „Borderline-Tumor“. In der hier vorliegenden histopathologischen Zweitbegutachtung wurden 7 BOT als eigentlich benigne und ein BOT als maligner Befund diagnostiziert. Unvollständige standardisierte Diagnosekriterien und der Gebrauch einer unterschiedlichen Terminologie stellen folglich die größten Hindernisse bei der Durchführung multizentrischer BOT-Studien dar. Bis jetzt wurden hauptsächlich die tumorbiologischen und klinischen Unterschiede zwischen BOTs und Karzinomen beschrieben. Aber es wäre ebenso notwendig, die morphologischen Unterschiede zwischen BOTs und Zystadenomen genauer zu definieren und einzugrenzen.

Außerdem wurden noch keine Risikofaktoren für das Auftreten von nicht-invasiven Implantaten oder die Entstehung invasiver Implantate festgelegt (Sherman et al., 2004). Die Identifikation solcher Risikofaktoren könnte Präventionsstrategien für Patientinnen ermöglichen, die im Rahmen einer konservativen Operation unentdeckte peritoneale Implantate hatten (Sherman et al., 2004). Die Fallzahlen von Studien bezüglich invasiver Implantate sind klein und die Definition invasiver Implantate variiert von Studie zu Studie, wobei die Studien mit den größten Fallzahlen auch die breitesten und am wenigsten eingeschränkten Kriterien bei der Diagnosestellung invasiver Implantate anwandten (Bell et al., 2004). Weitere zu klärende Streitfragen in diesem Zusammenhang sind, ob Implantate als metastatische Absiedlungen eines primären

BOTs oder als de-novo extraovarielle Manifestationen zu verstehen sind. Zusätzlich sollte die zelluläre Zusammensetzung der Implantate bestimmt werden ebenso wie eine mögliche Malignität oder Transformation der Zellen, was nur durch weitere molekulare Studien mit dem Ziel der genauen tumorbiologischen Charakterisierung der Implantate gewährleistet werden würde.

Die Entwicklung besserer prä- und intraoperativer Methoden, um eine benigne Ovarialzyste von einem BOT und Karzinom unterscheiden zu können, wäre äußerst hilfreich (Sherman et al., 2004). Eine präoperative Diagnose würde die Wahl des chirurgisch angemessensten Operationszuganges (Laparoskopie versus Laparotomie) verbessern und die genaue Planung des Ausmaßes des Eingriffes erleichtern. Zudem sind radiologische Methoden zu fordern, die vor oder während der Operation einen BOT sicher identifizieren können. Die Identifikation eines Serummarkers, der für BOT spezifisch ist, präsentiert ein weiteres Forschungsfeld (Sherman et al., 2004).

Besonders wichtig sind weitere Studien, die die Überlebensrate und das Rezidivaufreten bei jungen Frauen untersuchen, die aufgrund ihres Kinderwunsches konservativ operiert wurden. Die Validität bisheriger Studien wurde meist von zu kleinen Fallzahlen, einer zu kurzen Follow up- Zeit und nicht standardisierten Einschlusskriterien eingeschränkt. Deshalb fordern einige Autoren wie du Bois in seiner Übersichtsstudie ein nationales BOT-Register inklusive reproduktionsmedizinischer Datenbank (du Bois et al., 2009). Kommoss et al. halten es ebenso für nötig, eine zentrale pathologische Tumorbank einzurichten, um Forschungsgruppen Proben zur Verfügung stellen zu können mit dem Ziel, die Biologie der BOTs besser verstehen zu können (Kommoss et al., 2002).

Zusammenfassend ist es bis jetzt nicht gelungen, tumorbiologische Kriterien für ein erhöhtes Rezidivrisiko der Patientinnen mit einem BOT zu identifizieren, um dementsprechend tumorgerecht therapieren zu können. Die vorliegende Arbeit zeigt aber, dass fertilitätserhaltendes Vorgehen und inkomplettes Staging mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert sind. Bei jungen Patientinnen ist ein fertilitätserhaltendes Vorgehen dennoch gerechtfertigt, da kein Rezidivfall der fertilitätserhaltend operierten Patientinnen ein fatales Ende fand. Allerdings sind gleichzeitig engmaschige Kontrolluntersuchungen nötig, um ein Rezidiv möglichst früh zu erkennen.

Die Rezidivrate und noch mehr die Überlebensrate hängen wesentlich von der Nachbeobachtungsdauer ab, da auch nach 15 Jahren noch Rezidive und krankheitsbedingte Todesfälle beobachtet wurden (Seidman et al., 2000). Du Bois und Kollegen fanden in einer großen Metaanalyse mit einer Gesamtrezidivrate von 11% (919/8234), dass 32% der Rezidive nach über fünf Jahren und 34% nach über 10 Jahren auftraten nach der initialen Diagnose (du Bois et al., 2009). Im vorliegenden Kollektiv fand sich eine Patientin, bei der nach 22 Jahren ein Rezidiv eines BOTs diagnostiziert wurde. Es sind also vor allem weitere Studien zu fordern, die den langen Nachbeobachtungszeitraum der BOTs berücksichtigen.

Weiterhin ist die Frage nach dem Stellenwert bzw. der Risikoreduktion einer Komplettierungsoperation nach fertilitätserhaltendem Vorgehen bisher ungeklärt. Auch hier ergibt sich die Notwendigkeit nach Studien, die diese Fragestellung untersuchen.

5.7 Resumé

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine fertilitätserhaltende operative Vorgehensweise im Rahmen der Therapie des Borderline-Tumors bei jungen Frauen mit Kinderwunsch möglich ist, wenn gleichzeitig engmaschige gynäkologische Nachsorgeuntersuchungen erfolgen, um ein Rezidiv des BOTs möglichst früh zu erkennen. Zudem bestätigte sich eine leitliniengerechte Durchführung der Therapie der BOTs an der Frauenklinik der TU München.

Insgesamt traten sieben Rezidive nach einem BOT auf, davon fünf wieder in Form eines BOTs und zwei als invasive Low-Grade Ovarialkarzinome. Eine Patientin verstarb an der malignen Transformation ihres BOTs. Alle BOT-Rezidive waren erneut operabel und es ergab sich kein Nachteil bezüglich des Überlebens, wenngleich die fertilitätserhaltende Operation mit einer höheren Rezidivrate verbunden war.

Als histologischer Prognosefaktor traf in dem vorliegenden Kollektiv einzig der mikropapilläre Subtyp der serösen BOTs zu. Bei den Operationsvariablen war das inkomplette Staging, vor allem kombiniert mit einer Laparoskopie, die Zystektomie und besonders die unilaterale Adnektomie im Vergleich zur bilateralen Adnektomie und fertilitätserhaltendes Vorgehen im Gegensatz zu einer radikalen Operation mit einer höheren Rezidivrate assoziiert. Mikroinvasives Karzinom, peritoneale Implantate, das

FIGO-Stadium des Tumors und der postoperative Tumorrest konnten nicht als Risikofaktoren bestätigt werden. Dies ist aber durch die geringe Fall- und Rezidivzahl bedingt. Auf das Gesamtüberleben hatte keiner der genannten Faktoren einen ungünstigen Einfluss. Die Daten dieser Arbeit zeigen keine Einschränkung im Fertilitätsoutcome nach Diagnose und Therapie eines BOTs hin.

6. Zusammenfassung

Die Prognose von Patientinnen mit Borderline Tumor des Ovars ist exzellent. Es ist besonders für die bei Auftreten eines Borderline Tumors meist sehr jungen Patientinnen mit Kinderwunsch entscheidend, eine fertilitätserhaltende operative Vorgehensweise empfehlen zu können. Gleichzeitig muss eine engmaschige gynäkologische Nachsorge erfolgen, um ein Rezidiv möglichst früh zu erkennen.

Auf der Grundlage der Studie „Retrospective multicenter Outcome survey in Borderline Ovarian Tumors (ROBOT)“ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) wurde retrospektiv der Krankheitsverlauf von 82 Patientinnen mit Borderline Tumor an der Frauenklinik der Technischen Universität München und der Kreisklinik Ebersberg im Zeitraum von 1998 bis 2008 analysiert. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden die Patientinnen zum Wiederauftreten eines Borderline Tumors und zu Schwangerschaften und Geburten nach der Therapie befragt. Neben der Evaluation der Qualitätssicherung der Therapie der Borderline Tumore an der TU München war es Ziel, Aussagen über die prognostische Bedeutung histopathologischer Merkmale und Operationsvariablen auf die Gesamtüberlebens- und Rezidivrate der Borderline Tumore zu treffen. Außerdem wurde die Auswirkung einer Operation auf den Kinderwunsch und mögliche Schwangerschaften analysiert.

Im Rahmen der ROBOT-Studie und der klinikeigenen Qualitätssicherung wurde eine Referenzpathologie im Institut für Pathologie der Universität Halle durchgeführt. Neben einigen Änderungen bezüglich der histologischen Subklassifikation der muzinösen Borderline Tumore wurden sieben Borderline Tumore nachträglich als Zystadenofibrome eingestuft und ein Borderline Tumor als Clear Cell Carcinoma. Die Korrekturen ergaben somit hauptsächlich gutartige Befunde.

Insgesamt traten sieben Rezidive nach einem Borderline Tumor (alle FIGO Stadium I) auf, davon fünf erneut in Form eines Borderline Tumors und zwei als invasive Low-Grade Ovarialkarzinome. Eine Patientin verstarb an der malignen Transformation ihres Borderline Tumors. Als histopathologische Prognosefaktoren für ein gehäuftes Rezidivaufreten wurden der mikropapilläre Subtyp bei serösen Borderline Tumoren, Mikroinvasion, peritoneale Implantate, das Tumorstadium nach der FIGO-Klassifikation und ein postoperativer Tumorrest untersucht. Hierbei zeigte sich einzig der mikropapilläre Subtyp als möglicher Prognosefaktor für ein Rezidiv. Dies ist aber vor

allem durch die geringe Fall- und Rezidivzahl bedingt. Bei dieser Patientin entwickelte sich im weiteren Verlauf ein invasives Low-Grade serös-papilläres Ovarialkarzinom. Als Operationsvariablen wurden die Zystektomie und unilaterale Adnektomie im Sinne eines fertilitätserhaltenden Vorgehens mit der bilateralen Adnektomie und der operative Zugang der Laparoskopie mit der Laparotomie verglichen. Zudem wurde die Bedeutung des kompletten Stagings analysiert. Rezidive traten in diesem Kollektiv nach unilateraler Salpingoophorektomie (5/7), fertilitätserhaltendem Vorgehen (6/7), laparoskopischen Operationszugang (5/7) und inkomplettem Staging (6/7) auf. Die Rezidivrate des Gesamtkollektivs lag bei Patientinnen mit Fertilitätserhalt bei 21% (6/29) verglichen mit 2% (1/53) nach bilateraler Adnektomie bei einem mittleren Follow up von 61,1 Monaten ($p = 0,007$). Die Rezidivrate bei Patientinnen mit inkomplettem Staging betrug 15% (6/39) verglichen mit 2% (1/43) nach komplettem Staging ($p = 0,049$). Die Rate des kompletten Stagings des Gesamtkollektivs lag bei 52%, bei Wunsch nach Fertilitätserhalt bei 21% und bei nicht-fertilitätserhaltendem Vorgehen bei 70% ($p < 0,001$). Das inkomplette Staging hatte einen Einfluss auf das Rezidivfreie Überleben. Keine der Variablen hatte eine prognostische Bedeutung für das Gesamtüberleben. Die Rate der malignen Transformation betrug 2,4 %. Die Daten dieser Arbeit zeigen keine Beeinträchtigung des Fertilitätsoutcomes durch Diagnose und Therapie eines Borderline Tumors. 6 von 29 fertilitätserhaltend operierten Frauen wurden schwanger. Drei Patientinnen trugen eine Schwangerschaft aus und drei weitere zwei. 7 Kinder wurden lebend geboren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine fertilitätserhaltende Operation oder ein inkomplettes Staging mit einer erhöhten Rezidivrate und dem Risiko einer erneuten Operation assoziiert sind. Darüber muss die Patientin aufgeklärt werden. Das Gesamtüberleben wird hierdurch nicht beeinträchtigt, da 5 der 7 Rezidive in Form eines Borderline-Tumors aufgetreten sind und erneut gut operabel waren.

7. Literaturverzeichnis

Anfinan N, Sait K, Ghatage P, Nation J, Chu P. Ten years experience in the management of borderline ovarian tumors at Tom Baker Cancer Centre. *Arch Gynecol Obstet.* 284(3): 731-735, 2011.

Auranen A, Grenman S, Makinen J, Pukkala E, Sankila R, Salmi T. Borderline ovarian tumors in Finland: epidemiology and familial occurrence. *Am J Epidemiol* 144: 548-553, 1996.

Avril S, Hahn E, Specht K, Hauptmann S, Höss C, Kiechle M, Höfler H, Schmalfeldt B. Histopathologic features of ovarian borderline tumors are not predictive of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 127: 516-524, 2012.

Bell DA, Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LA, Malpica A, Stoler MH, Kurman RJ. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 35: 934-948, 2004.

Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stroma microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 21: 397-403, 1990.

Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of serous borderline tumors: Histologic features and prognosis. *Cancer* 62: 2212-2222, 1988.

Bjorge T, Engeland A, Hansen S, Trope CG. Trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumors in Norway 1954-1993. *Int J Cancer* 71: 780-786, 1997.

Bouchardy C, Fernandez S, Merglen A, Usel M, Fioretta G, Rapiti E, Schubert H, Pelte MF, Chappuis P.O., Vlastos G. Increased risk of second cancer among patients with ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 109: 210-214, 2008.

Bristow RE, Gossett DR, Shook DR, Zahurak ML, Tomacruz RS, Armstrong DK, Montz FL. Micropapillary serous ovarian carcinoma: Surgical management and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 86: 163-170, 2002.

Brun JL, Cortez A, Rouzier R, Callard P, Bazot M, Uzan S, Daraï E. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. *AM J Obstet Gynecol* 199(3): 244, E241- E247, 2008.

Burger CW, Prinssen HM, Baak JPA, Wagenaar N, Kenemans P. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 10: 181-197, 2000.

Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 20: 1319-1330, 1996.

Buy J-N, Ghossain MA, Sciot C, Bazot M, Guinet C, Prévot S, Hugol D, Laromiguiere M, Truc JB, Poitout P, Vadrot D, Ecoiffier J. Epithelial Tumors of the Ovary: CT Findings and Correlation with 'US', *Radiology* 178: 811-818, 1991.

Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol.* 25 (20): 2928–2937, 2007.

Cusido M, Balaguero L, Hernandez G, Falcon O, Rodriguez-Escudero FJ, Vargas JA, Vidart JA, Zamora L, Monera M, Alonso A. Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* 104 (3): 617-622, 2007.

De Gregorio N, Baumann KH, Keyver-Paik M-D, Reuss A, Canzler U, Wollschlaeger K, Kommos F, Forner D, Peters M, Schroeder W, Münstedt K, Richter B, Ewald-Riegler N, Mahner S, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Hilpert F, Kommos S, Hauptmann S, Du Bois A. Outcome of patients with borderline ovarian tumors: Results of the multicenter AGO ROBOT study [Abstract]. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 5005).

De Nictolis M, Montironi R, Tommasonin S, Valli M, Pisani E, Fabris G, Prat J. Serous borderline tumors of the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical, and quantitative study of 44 cases. *Cancer* 70: 152-160, 1992.

Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, Malpica A, Lu KH, Silva EG. Micropapillary and Cribriform Patterns in Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential: A Study of 99 Advanced Stage Cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 26(9):1129-1141, 2002.

Deffieux X, Morice P, Camatte S, Fourchotte V, Duvillard P, Castaigne D. Results after laparoscopic management of borderline tumor of the ovary with peritoneal implants. *Gynecol Oncol* 97: 84-89, 2004.

Desfeux P, Camatte S, Chatellier G, Blanc B, Querleu D, Lécuru F. Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 98: 390-395, 2005.

Diebold J, Schmalfeldt B, Dettmar P, Höß C., Oberlechner E. Borderline-Tumoren. *Manual Maligne Ovarialtumoren*. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 8. Auflage, 73-75, 2007.

Dietel M, Hauptmann S. Serous tumors of low malignant potential of the ovary. *Virchows Arch* 436: 403–412, 2000.

Du Bois A, Burges A, Emons G et al. In: Schmalfeldt B, Pfisterer J, Hrsg. *Interdisziplinäre S2k – Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren 2007*, Kommission Ovar der AGO e.V. (Hrsg.), München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2007.

Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderlinetumoren des Ovars – eine systematische Übersicht. *Borderline Tumors of the Ovary- A Systematic Review*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. [Review]. 69: 1-27, 2009.

Du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 112: 422-436, 2008.

Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet. C, Darai E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors. *Cancer* 100: 1145–1151, 2004.

Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology* 38: 87-95, 2001.

Ferrero A, Strada I, Di Marcoberardino B, Maccarini LR, Pozzati F, Rossi M, Biglia N, De Iaco P. Clinical significance of microinvasion in borderline ovarian tumors and its impact on surgical management. *Int J Gynecol Cancer* 22 (7):1158-62, 2012.

Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge. *Gynecol Endocrinol.* 29(1):30-5, 2013.

Gershenson DM, Silva EG, Lewy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 82(6): 1096-1103, 1998.

Godwin AK, Testa JR, Hamilton TC. The biology of ovarian cancer development. *Cancer* 71: 530-536, 1993.

Harlow BL, Weis NS, Lofton S. Epidemiology of borderline ovarian tumors, *J Natl Cancer Inst* 78: 71-74, 1987.

Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 31: 1031-1045, 1973.

Hauptmann S and Dietel M. Serous tumors of low malignant potential of the ovary-molecular pathology: part 2. *Virchows Archiv* 438 (6): 539-551, 2001

International Federation of Gynecology and Obstetrics F. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 50(1): 1-7, 1971.

Kaern J, Trope CG, Kristensen GB, Abeler BM, Pettersen EO. DNA ploidy; the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 3: 349-358, 1993.

Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, Lhommé C, Haie-Meder C, Duvillard P, Morice P. Prognostic Factors in Patients with Ovarian Serous Low Malignant Potential (Borderline) Tumors with Peritoneal Implants. *The Oncologist* 14: 591–600, 2009.

Katabuchi H, Tashiro H, Cho KR, Kurman RJ, Hedrick EL. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: an immunohistochemical and mutational analysis of p53. *Int J Gynecol Pathol* 17: 54-60, 1998.

Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Hrsg). Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Ovar auf Grundlage der S2k Leitlinie (Version 1.0, Mai 2007) ohne Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade [Stand Juni 2012], elektronisch veröffentlicht: URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/ovar_empfehlungen_maligner_tumoren_de_12.pdf.

Kommos F, Breitbach G-P. Borderline-Tumoren des Ovar, *Der Onkologe* 11: 1149-1159, 2002.

Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Morice P. Prognostic Factors of a Large Retrospective Series of Mucinous Borderline Tumors of the Ovary (Excluding Peritoneal Pseudomyxoma). *Ann Surg Oncol* 18:40–48, 2011.

Kurman RJ, Seidman JD, Shih I-M. Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathology* 47: 310–318, 2005.

Kurman RJ, Shih M. Pathogenesis of ovarian cancer. Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 27(2): 151–160, 2008.

Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: Are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 12: 120-127, 1993.

Lackman F, Carey MS, Kirk ME, McLachlin CM, Elit L. Surgery as sole treatment for serous borderline tumors of the ovary with non-invasive implants. *Gynecol Oncol* 90 (2): 407-412, 2003.

Landen Jr. CN, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 26: 995–1005, 2008.

Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: A clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 24(11): 1447-1464, 2000.

Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C, Stieber P, Mayr D, Ditsch N, Friese K, Burges A. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 145 (2): 189–194, 2009.

Lenhard MS, Nehring S, Nagel D, Mayr D, Kirschenhofer A, Hertlein L, Friese K, Stieber P, Burges A. Predictive value of CA 125 and CA 72-4 in ovarian borderline tumors. *Clin Chem Lab Med.* 47(5): 537-42, 2009.

Lodhi S, Najam S, Pervez S. DNA ploidy analysis of borderline epithelial ovarian tumours. *J Pak Med Assoc.* 50(10): 349-51, 2000.

Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Tumors): Outcome-Based Study of 276 Patients With Long-Term (≥ 5 -Year) Follow-Up. *American Journal of Surgical Pathology* 29(6): 707-723, 2005.

Maneo A, Vignali M, Chiari S, Colombo A, Mangioni C, Bandoni F. Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 94(2):387-392, 2004.

Menzin AW, Rubin SC, Nuomoff JS, Livolsi VA. The accuracy of a frozen section diagnosis of borderline ovarian malignancy, *Gynecol Oncol* 59: 183-185, 1995.

Mink P, Sherman ME, Devesa S. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States: results from the SEER program, 1978–1997. *Cancer.* 95: 2380–2389, 2002.

Morice P, Camatte S, Rey A, Atallah D, Lhommé C, Pautier P, Pomel C, Coté JF, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. Prognostic factors for

patients with advanced stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 14: 592-598, 2003.

Morice P. Borderline tumors of the ovary and fertility. *Eur J Cancer* 42: 149-158, 2006.

Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, Colombo N. Recommendations of the fertility task force of the European society of gynecologic oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 21(5): 951-963, 2011.

Morotti M, Menada MV, Gillott DJ, Venturini PL, Ferrero S. The preoperative diagnosis of borderline ovarian tumors: a review of current literature. *Arch Gynecol Obstet.* 285 (4): 1103-12, 2012.

Murdoch WJ. Ovarian surface epithelium, ovulation and carcinogenesis. *Biol Rev Camb Philos Soc* 71: 529-543, 1996.

Odegaard E, Staff AC, Langebrekke A, Engh V, Onsrud M. Surgery of borderline tumors of the Ovary; retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol* 86: 620-626, 2007.

Olsen CM, Green AC, Nagle CM, Jordan SJ, Whiteman DC, Bain CJ, Webb PM. Epithelial ovarian cancer: testing the "androgen hypothesis". *Endocrine-related cancer* 15: 1061-1068, 2008.

Ortiz BH, Ailawadi M, Colitti C, Muto MG, Deavers M, Silva EG, Berkowitz RS, Mok SC, Gershenson DM. Second primary or recurrence? Comparative patterns of p53 and K-ras mutations suggest that serous borderline ovarian tumors and subsequent serous carcinomas are unrelated tumors. *Cancer Res* 61: 7264-7267, 2001.

Park JY, Bae J, Lim MC, Lim SY, Seo SS, Kang S, Park SY. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Oncol* 18: 1202-1209, 2008.

Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 113: 75-82, 2009.

Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumors: Does it matter? *Gynecol Oncol* 123 (3): 511-6, 2011.

Poncelet C, Fauvet R, Boccaro J, Daraï E. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: Results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol* 13: 565-571, 2006.

Pradhan M, Davidson B, Tropé CG, Danielsen HE, Abeler VM, Risberg B. Gross genomic alterations differ between serous borderline tumors and serous adenocarcinomas--an image cytometric DNA ploidy analysis of 307 cases with histogenetic implications. *Virchows Arch.* 454(6): 677-83, 2009.

Prat J, de Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary. A long-term follow up study of 137 cases, including 18 with micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 26: 1111-1128, 2002.

Ren J, Peng Z, Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 110: 162-167, 2008.

Romagnolo C, Gaducci A, Sartori E, Zola P, Maggino T. Management of borderline ovarian tumors: Results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 101: 255-260, 2006.

Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, Merino MJ, Silva E, Werness BA, Young RH. Mucinous Borderline Ovarian Tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol.* 35(8): 949-960, 2004.

Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathological analysis. *Cancer* 61: 340-348, 1998.

Scholl T. Borderline- Tumoren des Ovars (BTO). In: Reinthaller,A; Hefler,L; editors(s). Manual für Gynäkologische Onkologie. Wien: MedMedia, 14-19, 2009.

Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. In: Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 23. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 50-56, 1998 a.

Seemüller F. K-RAS-Mutationen in ovariellen und extraovariellen Herden von serösen LMP-Tumoren (Borderline-Tumoren) des Ovars. Medizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität- München, München 2005.

Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors): The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal “implants”. Am J Surg Pathol 16: 577-583, 1992.

Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Hum Pathol 31: 539-557, 2000.

Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced-stage cases. Am J Surg Pathol 20: 1331-1345, 1996.

Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, Oliva E, Kajdacsy-Balla A, Berman DM, Copeland LJ. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Hum Pathol. 35 (8): 918–933, 2004.

Serov SF, Scully RE, Sobin LH (editors). Histological typing of ovarian tumours: Springer, Berlin Heidelberg New York for World Health Organization, Geneva, 1973.

Sherman ME, Berman J, Birrer MJ, Cho KR, Ellenson LH, Gorstein F, Seidman JD. Current challenges and opportunities for research on borderline ovarian tumors, Human Pathol 35(8): 961-970, 2004.

Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, Devesa S. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma. A population-based analysis. *Cancer* 100 (5): 1045-1052, 2004.

Shih KK, Zhou Q, Huh J, Morgan JC, Iasonos A, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecologic Oncology* 120: 480– 484, 2011.

Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 35(8): 910-917, 2004.

Singer G, Stohr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 29: 218– 224, 2005.

Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Silverberg SG. Ovarian mucinous tumors of low malignant potential: a clinicopathological study of 54 tumors of intestinal and mullerian type. *Int J Gynecol Pathol* 14: 198-208, 1995.

Slomovitz BM, Caputo TA, Gretz HF 3rd, Economos K, Tortoriello DV, Schlosshauer PW. A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *Am J Surg Pathol* 26: 592-600, 2002.

Smith Sehdev AE, Sehdev PS, Kurman RJ. Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 135 cases. *Am J Surg Pathol* 27: 725–736, 2003.

Snider DD, Stuart GC, Nation JG, Robertson DI. Evaluation of surgical staging in stage I low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 40: 129-132, 1991.

Song T, Choi CH, Lee Y-Y, Kim T-J, Lee J-W, Bae D-S, Kim B-G. Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a

treatment for borderline ovarian tumours. *Human Reproduction* 26 (8): 2008–2014, 2011.

Stäbler A, Diebold J. Molekularpathologie der epithelialen Ovarialneoplasien. Von der Phänotyp-Genotyp- Korrelation zu neuen Ansatzpunkten in Diagnostik und Therapie. *Pathologe* 28:180–186, 2007.

Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: A large population-based study. *Gynecol Oncol* 103: 841-847, 2006.

Tavassoli FA, Devilee P (editors). *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press. Lyon, France, 125-126, 2003.

Taylor HCJ. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg. Gynecol. Obstet.* 48: 204-230, 1929.

Trillsch F, Mahner S, Ruetzel JD, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, du Bois A. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 10(7): 1115–1124, 2010.

Trope CG, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: State of the art. *Semin Oncol* 25: 372-80, 1998.

Trope CG, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 19: 69-75, 2000.

Tumorregister München. Tumorspezifische Auswertungen: Matrix (Ergebnisse, Prognosen, Progressionen). Ovarialtumor mit Borderline, elektronisch veröffentlicht: URL: <http://www.tumorregister-muenchen.de>. Erstellungsdatum 19.10.2010.

Twaalfhoven FCM, Peters AAW, Trimbos JB, Hermans J, and Fleuren GJ. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors, *Gynecol. Oncol.* 41: 189–192, 1991.

Tyler CW, Lee NC, Robboy SJ, Kurman RJ, Paris AL, Wingo PA, Williamson GD. The diagnosis of ovarian cancers by pathologists: how often do

diagnoses by contributing of pathologists agree with a panel of gynecologic pathologists? *Am J Obstet Gynecol* 164: 65-70, 1991.

Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advancedstage serous borderline tumors of the ovary. *Annals of Oncology* 21: 55–60, 2010.

Vang R, Shih le M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous Carcinoma: Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems *Adv Anat Pathol*. 16(5): 267–282, 2009.

Veras E, Mao T-L, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Shih IM, Kurman RJ. Cystic and Adenofibromatous Clear Cell Carcinomas of the Ovary. Distinctive Tumors That Differ in Their Pathogenesis and Behavior: A Clinicopathologic Analysis of 122 Cases. *Am J Surg Pathol* 33: 844–853, 2009.

Verbruggen MB, van Diest PJ, Baak JP, Broeckaert MA, Kenemans P, Verheijen RH. The Prognostic and Clinical Value of Morphometry and DNA Cytometry in Borderline Ovarian Tumors: A Prospective Study. *Int J Gynecol Pathol* 28(1): 35-40, 2009.

Whittemore AS, Harris R, Itnyre J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 136:1184-1203, 1992.

World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs; Lyon 2003

Yazbek J, Ameye L, Timmerman D, Testa AC, Valentin L, Holland TK, Van Holsbeke C, Jurkovic D. Use of ultrasound pattern recognition by expert operators to identify borderline ovarian tumors: a study of diagnostic performance and interobserver agreement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 35(1):84-8, 2010.

8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

- Abb. 1: Zystadenom- BOT- Low Grade Karzinom- Sequenz (Kurman et al., 2008)
- Abb. 2: Algorithmus der Therapie des BOT (du Bois et al., 2009)
- Abb. 3: Seröser BOT mit mikropapillären Anteilen (Abbildung aus vorliegendem Patientenkollektiv, Archiv des Instituts für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der TU München, Direktor des Instituts Univ.- Prof. Dr. med. Heinz Höfler)
- Abb. 4: Muzinöser BOT vom endozervikalen Typ (Quelle siehe Abb. 3)
- Abb. 5: Muzinöser BOT vom endozervikalen Typ (PAS-Färbung) (Quelle siehe Abb. 3)
- Abb. 6: Muzinöser BOT vom intestinalen Typ mit einigen Becherzellen (Quelle siehe Abb. 3)
- Abb. 7: Verteilung der Altersgruppen der BOT-Patientinnen zum Operationszeitpunkt
- Abb. 8: Seröser BOT (Quelle siehe Abb. 3)
- Abb. 9: Muzinöser BOT vom intestinalen Typ (HE-Färbung) (Quelle siehe Abb. 3)
- Abb. 10: Muzinöser BOT vom intestinalen Typ (PAS-Färbung) (Quelle siehe Abb. 3)
- Abb. 11: Spezifische histopathologische Merkmale der BOTs (Abbildung aus dem Patientenkollektiv der Zweitbefundung, Archiv des Instituts für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der TU München)
- Abb. 12: Häufigkeit der OP-Zugänge zum Zeitpunkt der Primär-OP (n= 82)
- Abb. 13: Vergleichende Darstellung histopathologischer Merkmale der Primär-BOTs mit den entsprechenden invasiven Rezidiven
- Abb. 14: Zeitraum zwischen Diagnosestellung des BOT und letztem Patientenkontakt
- Abb. 15: Zeitraum bis Rezidivauftraten bei Zensurierung der Todesfälle (n= 82)

Tabellen

- Tab. 1: Daten der Patientinnen mit BOT (n=82)
- Tab. 2: Verteilung der FIGO-Stadien zum Zeitpunkt der Primär-OP und Restaging- OP
- Tab. 3: Histologische Befundung zum Zeitpunkt der Primär-OP (n=82)
- Tab. 4: Verteilung und Subklassifikation der peritonealen Implantate zum Zeitpunkt der Primär-OP
- Tab. 5: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Nachbefundung
- Tab. 6: OP-Methoden und ihre Häufigkeit zum Zeitpunkt der Primär-OP
- Tab. 7: Verteilung und Kombination der OP-Methoden zum Zeitpunkt der Primär-OP
- Tab. 8: Fertilitätserhaltendes Vorgehen bei der Primäroperation (n=29)
- Tab. 9: OP-Techniken und Stagingmaßnahmen bei Fertilitätserhalt zum Zeitpunkt der Primär-OP (n= 29)
- Tab. 10: Komplettes Staging versus inkomplettes Staging bei LSK oder Laparotomie zum Zeitpunkt der Primäroperation
- Tab. 11: Hormonsubstitution nach BOT-Operation
- Tab. 12: Anzahl der Schwangerschaften und lebenden Kinder nach BOT-Operation
- Tab. 13: Klinische Daten der 7 Erstrezidive
- Tab. 14: Histologische Befunde zum Zeitpunkt der Folgeoperation am Ovar
- Tab. 15: Verlaufskontrolle der 82 Patientinnen mit Borderline Tumor
- Tab. 16: Korrekturen der histologischen Befunde durch die Referenzpathologie.

9. Anhang

Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO

- FIGO I begrenzt auf die Ovarien
- Ia einseitig, Kapsel intakt
 - Ib Befall beider Ovarien, Kapsel intakt
 - Ic Kapselruptur, positive Peritoneallavage oder Aszites
- FIGO II Ausbreitung im kleinen Becken
- IIa Befall von Uterus und/oder Tuben, ohne Aszites
 - IIb Befall anderer Beckengewebe, ohne Aszites
 - IIc Befall von Beckenorganen, maligne Zellen in der Peritoneallavage oder im Aszites
- FIGO III Ausbreitung über die Beckengrenzen hinaus
- IIIa mikroskopische Peritonealmetastasen
 - IIIb makroskopische Peritonealmetastasen ≤ 2 cm
 - IIIc Peritonealmetastasen ≥ 2 cm und/ oder Lymphknotenbefall
- FIGO IV Fernmetastasen



Frauenklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Anstalt öffentlichen Rechts
Direktorin: Prof. Dr. med. Marion Kiechle



Klinikum rechts der Isar
Ismaningerstraße 22

81675 München

Tel 089-4140 6658

Fax 089-4140 4846

Tanja.hartmann@lrz.tum.de

Barbara.schmalfeldt@lrz.tum.de

München, den 29. Mai 2009

Sehr geehrte Frau ...,

wir wenden uns heute im Rahmen der Qualitätssicherung an Sie.

Sie wurden bei uns wegen eines Borderline Tumors des Eierstocks im Jahr ... behandelt. Diesbezüglich möchten wir Ihnen gerne einige Fragen stellen und Sie bitten, diese zu beantworten. Ziel unserer Umfrage ist eine Verlaufsbeobachtung und Therapieoptimierung bei dieser seltenen Veränderung am Eierstock.

Selbstverständlich werden die von Ihnen gemachten Angaben vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet.

Bei Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung ebenso Frau Ellen Hahn als wissenschaftliche Mitarbeiterin. Wir sind über das Sekretariat der Frau Frauenklinik, Frau Hartmann 089/4140 6658 erreichbar oder unter oben genannten Email Adressen.

Waren Sie seit der Operation regelmäßig beim Frauenarzt?

alle drei Monate

halbjährlich

einmal pro Jahr

seltener

gar nicht

Fragen zu einer erneuten Operation:

Wurden Sie in der Folge aus einem anderen Grund am Eierstock oder an der Gebärmutter behandelt?

ja

nein

Wenn ja aufgrund welcher Diagnose?

Wann erfolgte die Operation?

Was wurde operiert?

Wurden Sie in der Folge nochmal wegen eines Borderline Tumors des Eierstocks behandelt?

ja

nein

1. Fragen bei erneutem Auftreten eines Borderline Tumors:

1.1 Wo erfolgte die Operation?

1.2 Wann erfolgte die Operation?

1.3 Welche Operation wurde durchgeführt?

Bauchspiegelung (Laparoskopie)

Bauchschnitt (Laparotomie)

Bauchspiegelung und Bauchschnitt

Andere Operationsmethode: _____

1.4 Wurde der Eierstock erhalten?

ja nein

1.5 Wurde die Gebärmutter erhalten?

ja nein

1.6 Waren Sie nach der Operation tumorfrei?

ja nein

1.7 Erfolgte im Anschluss an die Operation eine weiterführende Therapie?

ja nein

Wenn ja: welche weiterführende Therapie wurde bei Ihnen durchgeführt?

1.7.1 Chemotherapie

Wenn ja: Von wann bis wann? _____

Mit welchem Ergebnis? _____

1.7.2 Bestrahlung

Wenn ja: Von wann bis wann? _____

1.7.3 Andere Therapieoption: _____

1.8 Wann war Ihre letzte routinemäßige Nachsorgeuntersuchung?

2. Fragen an Patientinnen, bei denen bei der ersten Operation ein Eierstock und die Gebärmutter erhalten werden konnten:

2.1 Haben Sie versucht, nach der Operation schwanger zu werden?

ja nein

2.2 Wurden Sie nach der Operation schwanger?

ja nein

Wenn ja: Wie oft waren Sie schwanger?

2.3 Wie viele Kinder sind seit der Operation geboren worden?

2.4.1 Trat die Schwangerschaft nach einer hormonellen Behandlung ein?

ja nein

Wenn ja:

2.4.2 Welche Hormontherapie wurde bei Ihnen durchgeführt?

2.4.3 Wie viele Zyklen wurden durchgeführt?

2.5.1 Wurde Ihnen nach Abschluss Ihres Kinderwunsches eine komplettierende Operation empfohlen, um ein Rezidivrisiko (Rückfallrisiko) auszuschließen?

ja nein

Wenn ja:

2.5.2 Welche Operation wurde durchgeführt?

2.5.3 Wann wurde die Operation durchgeführt?

2.5.4 Wo wurde die Operation durchgeführt?

2.5.5 Konnte bei der abschließenden Operation wieder ein Borderline Tumor nachgewiesen werden?

ja nein

Wir möchten Sie ganz freundlich um eine rasche Beantwortung der Fragen bitten.
Es wäre sehr schön, wenn Sie den Fragebogen an die oben genannte Adresse oder unter der Faxnummer 089/4140 4846 zurücksenden würden.

Mit der Beantwortung der Fragen helfen Sie sehr, die Therapie des Eierstocktumors zu verbessern.

Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre Mithilfe.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ellen Hahn
Geburtsdatum und -ort: 7. September 1986 in Regensburg
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

Okt./Nov. 2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Technische Universität München
2008 bis 2012 Klinisches Studium der Humanmedizin, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar
Aug./Sept. 2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität Regensburg
2006-2008 Vorklinisches Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg
30. Juni 2006 Allgemeine Hochschulreife, Albertus-Magnus-Gymnasium, Regensburg

Publikation

Avril S, Hahn E, Specht K et al.: „*Histopathological features of ovarian borderline tumors are not predictive of clinical outcome*“ . Gynecol Oncol 127: 516-524, 2012.

Abstract: Seck K, Hahn E, Avril S et al.: „*Borderlinetumor und Fertilitätserhalt: eine retrospektive Analyse anhand eigener Daten hinsichtlich Schwangerschaftsrate, Auftreten eines Rezidivs und Überleben*“, DGGG 2012.

Mein Dank gilt zunächst meiner Doktormutter Frau Prof. Barbara Schmalfeldt, die mir dieses Thema überlassen hat, mich mit Enthusiasmus unterstützte, stets bei Fragen zur Verfügung stand und rasch und zuverlässig meine Arbeit Korrektur las. Sie war in jeder Hinsicht eine vorbildliche und motivierende Doktormutter.

Im Weiteren möchte ich mich bei Frau Prof. Cornelia Höss für die Überlassung der Patientinnen der Kreisklinik Ebersberg bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Prof. Jutta Engel für die Hilfe bei der Erhebung der Patientendaten durch das Tumorregister München und Herrn Prof. Steffen Hauptmann für die Durchführung der histologischen Zweitbegutachtung am Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität der Universität Halle.

Ein besonderer Dank gilt außerdem Frau Dr. Stefanie Avril vom Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der TU München, die die klinikinterne histologische Reevaluierung übernahm und mich bei allen Fragen zu Histologie und Pathogenese der Borderline-Tumoren tatkräftig unterstützte und vor allem zur Veröffentlichung der Ergebnisse der Arbeit beitrug.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. Ulrike Schwarz-Boeger für die Hilfe bei der Einführung in das Datenmanagement der Frauenklinik sowie bei Herrn Dr. Tibor Schuster und Herrn Alexander Hapfelmeier vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Ich habe mich sehr über die offene und freundliche Kooperation der Studienteilnehmerinnen gefreut, deren rege Mitarbeit uns eine Rücklaufquote der Fragebögen von 84% ermöglichte und möchte mich dafür herzlich bedanken.