

Aus der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie mit  
Schwerpunkt Laparoskopische Tumorchirurgie der Medizinischen  
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Klinisches follow-up von Patientinnen mit  
Borderline-Tumoren des Ovars**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anastasia Lazarou

aus Dnepropetrovsk (UdSSR)

Gutachter/in:    1. Prof. Dr. W. Kühn  
                          2. Prof. Dr. med. R. Becker  
                          3. Prof. Dr. med. J. Wacker

Datum der Promotion: 18.11.2011

Meinen Eltern, Frank und unserer Tochter Nina gewidmet

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b><u>1. Einleitung</u></b>	<b><u>7</u></b>
<b>1.1 Fragestellung und Hypothese</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Ovarialtumoren</b>	<b>9</b>
1.2.1 Aufbau des Ovars	9
1.2.2 Borderline-Tumoren	10
1.2.2.1 FIGO	13
1.2.3 Epidemiologie	14
1.2.4 Risikofaktoren und Klinik	15
1.2.5 Diagnostik, Prognose und Therapie	15
<b><u>2. Material und Methoden</u></b>	<b><u>17</u></b>
<b>2.1 Klinisches Patientinnenkollektiv</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Statistik</b>	<b>18</b>
<b><u>3. Ergebnisse</u></b>	<b><u>20</u></b>
<b>3.1 Klinische Untersuchungsergebnisse</b>	<b>20</b>
3.1.1 Altersverteilung	20
3.1.2 Menopausenstatus	21
3.1.3 Anzahl der Schwangerschaften	21
3.1.4 Geborene Kinder	21
3.1.5 Zweitkarzinom	22
3.1.6 Histologie	22
3.1.7 Morphologie	23
3.1.7.1 Morphologische Besonderheiten bei der Erstdiagnose	23
3.1.7.2 Ovarialkarzinome	28
3.1.8 Primäre FIGO-Stadieneinteilung	29
3.1.9 Operationsart	30

3.1.10 Schnellschnittuntersuchung	31
3.1.11 Hysterektomie	31
3.1.12 Adnexektomie	31
3.1.13 Lymphonodektomie	32
3.1.14 Omentektomie und Appendektomie	32
<b>3.2 Follow-Up</b>	<b>33</b>
3.2.1 Verstorbene Patientinnen und Überleben bei den Borderline Tumoren	35
3.2.1.1 Nicht Borderline-Tumor-relevante Todesursache	35
3.2.1.2 Borderline-Tumor-relevante Todesursache	37
3.2.1.3 Multivarianzanalysen	39
3.2.1.4 Stadienabhängiges Überleben	40
3.2.1.5 Histologieabhängiges Überleben	41
3.2.1.6 Implantatabhängiges Überleben	42
3.2.2 Rezidive	43
3.2.2.1 Rezidivabhängiges Überleben	45
3.2.2.2 Morphologie der Rezidive	46
3.2.2.3 Ovarialkarzinome in der Rezidivsituation	47
3.2.3 Follow-Up der Patientinnen nach einer Lymphonodektomie	47
<b>4. Diskussion</b>	<b>48</b>
<b>4.1 Altersverteilung</b>	<b>48</b>
<b>4.2 Schwangerschaften und Geburten</b>	<b>49</b>
<b>4.3 Zweitkarzinome</b>	<b>49</b>
<b>4.4 Histologische Verteilung</b>	<b>51</b>
<b>4.5 Implantate</b>	<b>51</b>
<b>4.6 Mikroinvasion und mikropapilläre Architektur</b>	<b>53</b>
<b>4.7 Entwicklung des Borderline-Tumors zu einem Ovarialkarzinom</b>	<b>56</b>
<b>4.8 FIGO-Stadieneinteilung</b>	<b>57</b>

<b>4.9 Operationsart</b>	<b>58</b>
4.9.1 Lymphonodektomie	60
<b>4.10 Follow-Up</b>	<b>60</b>
4.10.1 Rezidive	62
4.10.2 Adjuvante Therapie	63
<b><u>5. Zusammenfassung</u></b>	<b><u>64</u></b>
<b><u>6. Literaturverzeichnis</u></b>	<b><u>66</u></b>
<b><u>7. Anhang</u></b>	<b><u>75</u></b>
7.1 Erklärung der Selbstständigkeit	75
7.2 Lebenslauf	76
7.3 Danksagung	77

# 1 Einleitung

## ***1.1 Fragestellung und Hypothese***

Der Borderline-Tumor des Ovars ist eine niedrig maligne Erkrankung mit günstiger Prognose. Es gibt allerdings Ausnahmen mit einem ungünstigen Ausgang der Erkrankung, deren Erklärung vielfache Probleme bereitet. Im späteren Verlauf kann es zu einem sogenannten Panoramawechsel mit Rezidiven und Tumorinvasion kommen. Es ist unklar, ob der Tod der Patientin als Folge des Tumorwandels in ein Karzinom oder therapiebedingt (Operation, Chemotherapie) eintritt. Wenig bekannt ist, ob ein Tumorwandel zum Karzinom stattfindet und wenn ja, nach wie vielen Jahren. Rezidive treten bei Borderline-Tumoren auch außerhalb der Ovarien auf. Eine engmaschige Nachsorge wird als wichtig erachtet. Dabei ist jedoch noch nicht nachgewiesen, ob durch die regelmäßige Nachsorge ein Vorteil für die Überlebenszeit oder nur für die Lebensqualität erreicht wird, wie dies der Fall bei den invasiven Ovarialkarzinomen ist.

In der Literatur zu den Borderline-Tumoren besteht eine große Diskrepanz bezüglich der Definitionen von Implantaten, Metastasen oder Rezidiven. Damit ergeben sich in der Auswertung der histologischen Ergebnisse und deren Vergleich mit den entsprechenden Daten in der Literatur große Schwierigkeiten. Weitere Problemfelder betreffen die unterschiedlichen Definitionen bezüglich Mikroinvasion, spezieller Morphologie der Implantate (Borderline-Typ, invasives Wachstum im Implantat) und ähnlicher Veränderungen (tumor like lesions). Die geringe Interobserver-Übereinstimmung unter verschiedenen Pathologen in der Bewertung von malignen, benignen und Borderline-Tumoren führte in der Vergangenheit zu weiteren diagnostischen und therapeutischen Konzepten, die sich an einer großen Zahl teilweise auch subjektiver Parameter, orientierten. Insgesamt ist eine Standardisierung und anerkannte, einheitliche Klassifizierung dieser Tumorentität bis heute nicht erreicht.

Parameter, die für die Risikoeinschätzung und die Therapiekonzepte des Tumors eine wichtige Rolle spielen, sind das Alter bei Stellung der Erstdiagnose, die histologische und

FIGO-Klassifikation der Borderline-Tumoren, die invasiven und nicht invasiven Implantate, die Mikroinvasion und die mikropapilläre Architektur, sowie die Rezidive und Zweitkarzinome. Ungeklärt ist, wie häufig sich die Borderline-Tumoren zu Ovarial- und anderen Zweitkarzinomen (besonders Mamma und Darm) entwickeln.

Zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Borderline-Tumoren existieren Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (1). Diese bestimmen - auf einem geringen Level of Evidence - das Ausmaß der chirurgischen Therapie. Nach wie vor besteht jedoch eine große Unstimmigkeit unter Experten bezüglich der chirurgischen Behandlung. Zu den Überlebenszeiten und Rezidivraten ist die wissenschaftliche Datenlage uneinheitlich. Einige Autoren halten die Erkrankung für eine gutartige Form eines Ovarialtumors („are they ever malignant?“) (2), andere Autoren dagegen beschreiben eine ungünstige Prognose (3). Selbst Spontanremissionen werden von mehreren Autoren beschrieben (4, 5). Versuche, die Borderline-Tumoren morphologisch besser zu charakterisieren, wurden mittels Bildanalyse (6) und DNA-Zytometrie (7, 8) durchgeführt. In begrenztem Maße gelingt es durch die Zytometrie und die quantitative Histologie Borderline-Tumoren von malignen und benignen Tumoren zu differenzieren (9), zugleich sind die Ergebnisse im Einzelfall wenig hilfreich für das therapeutische Management.

Die wissenschaftliche Literatur zu Borderline-Tumoren orientiert sich in der überwiegenden Zahl an kleinen Patientenkollektiven, einer morphologisch nicht einheitlichen Nomenklatur, einem vielfach unterschiedlichen operativen Staging, beginnend von einer Minimalchirurgie bis hin zu radikalen Eingriffen, systematischen Lymphonodektomien und einer postoperativen Indikation zur Chemotherapie.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, anhand eines größeren Kollektivs an Frauen mit ovarialen Borderline-Tumoren eine Systematik der Daten vorzunehmen. Des weiteren sollten die Daten der Krankengeschichten einer Evaluation unterzogen und gegebenenfalls für die Neuinterpretation der Befunde verwendet werden. Die Ergebnisse dienen letztendlich dazu, die Biologie des Borderline-Tumors besser zu verstehen.

## 1.2 Ovarialtumoren

### 1.2.1 Aufbau des Ovars

Die Ovarien einer geschlechtsreifen Frau sind bilateral angelegte, ca. 3 x 2 x 1 cm große Organe, die eine flach- ovoidale Form aufweisen.

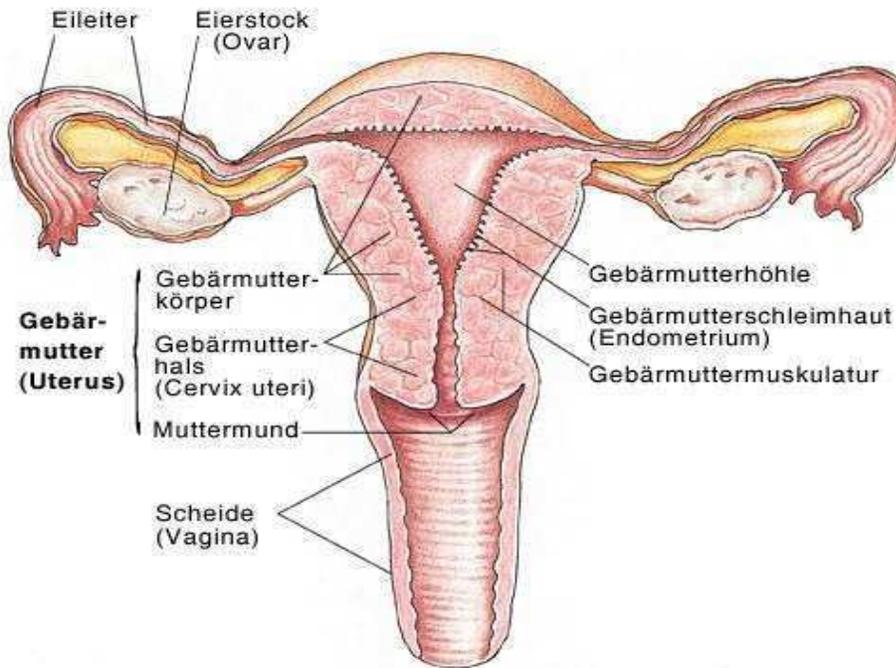


Abb.1: Weibliches Genitale (10)

Sie sind vom Müller- Epithel, einer dünnen Schicht modifizierten Mesothels, welches flache bis isoprismatische Zellen enthält, bedeckt. Die Rinde des Ovars besteht aus Stromazellen, in welche die Follikel mit den Oozyten eingebettet sind. Zentral liegt die Markschrift, bestehend aus lockerem Bindegewebe und den Gefäßen. Die Ovararterien, -venen und -lymphgefäße treten im Hilus ein und aus.

Histogenetisch sind am Aufbau des Ovars 3 unterschiedliche Gewebetypen beteiligt:

- das Oberflächenepithel
- das Stroma und
- die Keimzellen

Entsprechend teilen sich die Ovarialtumoren laut WHO-Klassifikation in 3 Hauptgruppen: Epitheliale, Keimstrang-Stroma- und Keimzelltumoren (11).

Der in dieser Arbeit behandelte Borderline-Tumor gehört zur Entität der epithelialen Ovarialtumoren.

### **1.2.2 Borderline-Tumoren**

Die Biologie der Borderline-Tumoren des Ovars wird seit mehreren Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Als erster beschrieb Hermann Johannes Pfannenstiel im Jahr 1898 papilläre ovariale Zystadenome, deren "klinische Eigenschaften an die Malignität grenzten"(12). Etwas später beschrieb Carl Abel im Jahr 1901 proliferierende papilläre Zystadenome „an der Grenze zwischen benignen und malignen Wachstumsgrößen“ (=on the border line between benign and malignant growths) (13). Taylor hat im Jahr 1929 den Begriff „semimaligner Tumor“ eingeführt und die von ihm genannten Borderline-Tumoren des Ovars als Tumoren beschrieben, die eine bessere Prognose als die Ovarialkarzinome aufweisen (14). Im Jahr 1971 definierte die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) diese Tumoren als Zystadenome mit proliferativer Aktivität der Epithelzellen und nukleärer Atypie, aber ohne destruktive Invasion des Stromas (15).

Nach der WHO-Definition von 1999 weisen die Borderline-Tumoren einige, aber nicht alle morphologischen Kriterien der Malignität auf (11). Sie zeigen eine komplexe papilläre Architektur mit wenigstens 2 der folgenden Merkmale (16):

### 1. Epitheliale Sprossung:

Epitheliale Zellproliferation in Form von kleinen Papillen ohne Verbindung zum inneren Gewebe. Die Zellen tendieren zum büschelartigen Wachstum und/oder sind zum Zelllumen hin losgelöst.

### 2. Mehrschichtigkeit des Epithels, Atypien:

Schichten von epithelialen Zellen auf den Papillen oder in drüsig differenzierten Zellkomplexen, oder eine Produktion von soliden Zelltrauben.

### 3. Mitotische Aktivität:

Eine Zunahme der mitotischen Aktivität gegenüber den meisten benignen Tumoren oder im Fall der muzinösen Tumoren eine Änderung in der Verteilung der Mitosen.

### 4. Nukleäre Atypien:

Eine Zunahme der Kern/Zytoplasma-Relation (Kerngröße). Änderung im Chromatinmuster, Abnormität von Größe, Gestalt und Zahl der Nukleoli (Chromatindichte) (16, 17).

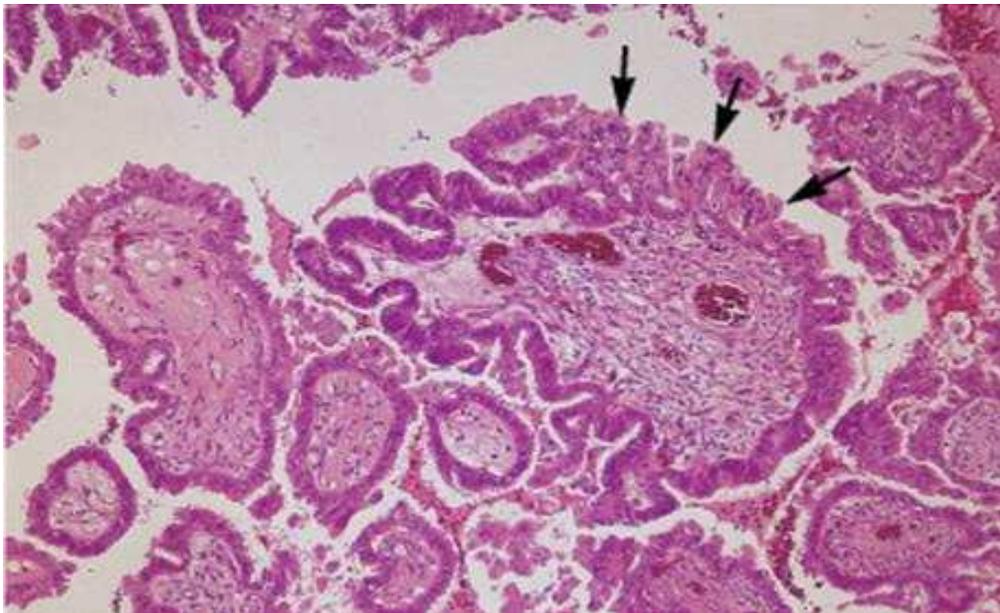


Abb.2: Neoplastische Papillen, die von einem mehrreihigen, teils büschelförmig-mikropapillären Epithel (Pfeile), begrenzt werden. Hämatoxylin-Eosin Färbung, Vergrößerung 100fach (18).

Typisch für die Borderline-Tumoren oder Tumoren von niedrigem malignem Potential (low malignant potential tumors, LMP-tumors) ist das Fehlen von destruktivem Wachstum und Stromainfiltration.

Zu den morphologischen Besonderheiten der Borderline-Tumoren gehören unter anderem die Implantate, die man in die invasiven und die nicht-invasiven einteilt.

Die nicht-invasiven Implantate sind Absiedlungen von Epithelien, die atypisch proliferieren. Meistens befinden sie sich an der Oberfläche des Peritoneums oder des Omentums (19).

Die invasiven Implantate wachsen infiltrierend und destruierend in das Gewebe hinein. Charakteristisch ist ihre Unregelmäßigkeit (20).

Die mikropapilläre Architektur der Borderline-Tumoren wird als prognostisch ungünstig angesehen. Sie tritt häufig in Kombination mit invasiven Implantaten auf (21). Dabei handelt es sich um filigrane papilläre oder kribriforme Epithelproliferate, ausgehend von plumpen Papillen (22).

Die Mikroinvasion wird laut aktueller Literatur bei ca. einem Zehntel der Fälle beobachtet. Sie wurde zuerst von Tavassoli (1988) (23), sowie von Bell und Scully (1990) (24) ausführlich beschrieben und als „einzelne oder multiple invasive Herde, mit jeweils < 3 mm Durchmesser oder < 10 mm<sup>3</sup> Fläche, aber ohne signifikante Stromareaktion“ definiert (22-24).

### 1.2.2.1 FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) (25)

#### Stadieneinteilung der Borderline-Tumoren und der Ovarialkarzinome

##### Stadium

##### I Tumor begrenzt auf Ovarien

I A Tumor auf ein Ovar begrenzt, Kapsel intakt

I B Tumor auf beide Ovarien begrenzt, Kapsel intakt

I C Tumor begrenzt auf Ovarien mit Kapselruptur und/oder Tumor an der Ovaroberfläche und/oder maligne Zellen in Aszites oder Peritoneallavage

##### II Tumor breitet sich im Becken aus

II A Ausbreitung auf Uterus und/oder Tube(n)

II B Ausbreitung auf andere Beckengewebe

II C Ausbreitung im Becken und maligne Zellen in Aszites oder Peritoneallavage

##### III Tumor breitet sich in der Peritonealhöhle außerhalb des Beckens aus und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen

III A Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens

III B Peritonealmetastasen < 2 cm jenseits des Beckens

III C Peritonealmetastasen > 2 cm jenseits des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen

##### IV Fernmetastasen, Pleura

Regionäre Lymphknoten sind die retroperitoneal gelegenen pelvinen und paraaortalen sowie die inguinalen Lymphknoten.

Bei Tumorauflagerungen auf der Leber wird der Ovarialtumor als Stadium FIGO III klassifiziert, bei Metastasen im Leberparenchym als FIGO IV; bei Vorliegen eines Pleuraergusses wird nur bei zytologisch gesichertem Tumorzellnachweis im Punktat FIGO IV klassifiziert (15).

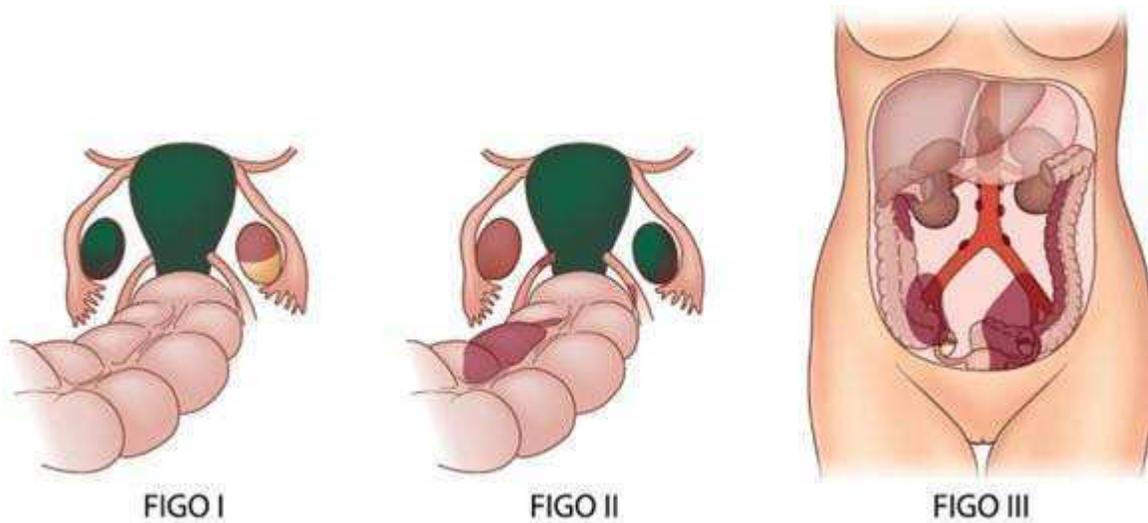


Abb. 3: FIGO Klassifizierung (26)

### 1.2.3 Epidemiologie

Die Borderline-Tumoren des Ovars machen ca. 8-15% aller epithelialer Ovarialtumoren aus (27). Ihre Inzidenz weltweit beträgt 1,8-4,8/100.000 Frauen pro Jahr (28-30). Sie können als seröse, muzinöse, endometrioid, klarzellige, transitionale und gemischte Typen vorkommen und liegen mit ihren biologischen und histologischen Eigenschaften zwischen den benignen und malignen Ovarialtumoren (22). Sie kommen überwiegend bei Frauen zwischen dem 20. und dem 45. Lebensjahr vor, im Unterschied zu den Ovarialkarzinomen, deren Häufigkeitsmaximum in der Altersgruppe zwischen dem 40. und dem 65. Lebensjahr liegt (31). Die 5-, 10-, 15- und 20- Jahres Überlebensraten von 97%, 95%, 92% und 89% sind sehr hoch (32).

Nach Kaern et al. ist die Wahrscheinlichkeit, an einem Rezidiv zu erkranken, stadienabhängig. So wurde die Rezidivrate nach 15 Jahren für das Stadium FIGO I mit 3%, für FIGO II mit 20% und für FIGO III mit 36% angegeben (33).

#### **1.2.4 Risikofaktoren und Klinik**

Zu den wichtigsten Risikofaktoren eines Borderline-Tumors gehören Fertilitätsstörungen wie Infertilität, Nulliparität oder eine geringe Anzahl von Schwangerschaften (34), sowie die Talkumexposition (30). Eine Infertilitätstherapie gehört auch zu den begünstigenden epidemiologischen Faktoren, besonders die Auslösung von simultanen Ovulationen, ohne dass eine Schwangerschaft eintritt (35). Umgekehrt ist es bewiesen, dass die Parität und die Laktation das Risiko reduzieren, wohingegen orale Kontrazeptiva keinen protektiven Faktor darstellen (36).

#### **1.2.5 Diagnostik, Prognose und Therapie**

Zu den wichtigsten diagnostischen Untersuchungen gehören die bimanuelle Palpation, sowie der transvaginale Ultraschall. Dabei sind folgende sonomorphologische Kriterien qualitativ relevant: Innenstruktur, Zystenzahl, Zystenarchitektur, Septendicke, Zystenkommunikation, innere Oberfläche, Grenzkontur der inneren Oberfläche, Echoverteilung, Echogenität, Sedimentationseffekt, Innenstruktur und Sitz der soliden Tumoranteile (37). Die Serumspiegel des Tumormarkers CA 125 spielen eine wichtige Rolle als postoperative Verlaufsparemeter. Dennoch sind die Marker nicht immer erhöht und sollten unter Vorbehalt in die Diagnostik einbezogen werden.

Die Prognose ist an erster Stelle vom Tumorstadium abhängig. Weitere relevante prognostische Faktoren sind der postoperativ verbliebene Tumorrest, der histologische Typ, die Ploidie, das Lebensalter, die invasiven Implantate, die Mikroinvasion, sowie die mikropapilläre Architektur (20, 32, 33, 38, 39).

Für die korrekte Diagnose und entsprechende Behandlung ist die Stagingoperation unentbehrlich. Das Ziel dieses Vorgehens ist die komplette Tumorentfernung. Bei der Laparotomie findet eine präzise Inspektion und Revision des Abdomens mit radikaler Tumorektomie, Abdominallavage und Spülzytologie, peritonealen Biopsien und Omentektomie, statt. Bei den muzinösen Borderline-Tumoren sollte auch eine Appendektomie stattfinden, um einen Primarius in der Appendix vermiformis

auszuschließen (40). Dieses Vorgehen wird jedoch kontrovers diskutiert. Die jüngeren, prämenopausalen Patientinnen können fertilitätserhaltend operiert werden, während das Vorgehen bei den postmenopausalen Patientinnen oder nicht vorhandenem Kinderwunsch radikaler ist. In diesem Fall sollten auch eine Hysterektomie und eine bilaterale Adnexektomie stattfinden. Eine intraoperative Tumorzellverschleppung bzw. Ruptur des Tumors/der Zyste sollten vermieden werden (41). Eine systematische Lymphonodektomie wird heute noch kontrovers diskutiert. Es wurde bewiesen, dass diese keinen Überlebensvorteil für die Patientinnen mit Borderline-Tumoren hat (42). Deswegen ist sie bei einem unauffälligen intraoperativen makroskopischen Lymphknotenbefund nicht indiziert (1). Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei den Borderline-Tumoren ist nicht bewiesen (1).

Sehr wichtig für die Patientinnen ist eine korrekte Aufklärung mit der Betonung, dass die Borderline-Tumoren auch nach einem längeren Zeitintervall rezidivieren können. Aus diesem Grund ist eine engmaschige Nachsorge in den ersten drei Jahren nach der Diagnosestellung unabdingbar. Bei Symptombefreiheit wird nach dem vierten Jahr eine sechsmonatige und nach dem sechsten Jahr eine jährliche Nachsorgeuntersuchung lebenslang empfohlen, ohne dass diese Aussage auf einer wissenschaftlichen Evidenz basiert. Zu der Nachsorge gehören die körperliche Untersuchung, die bimanuelle Palpation und Spiegeluntersuchung, die rektale Untersuchung und die Vaginalsonographie.

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Klinisches Patientinnenkollektiv***

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Untersuchung. Für die Beurteilung der genannten Fragestellung stand das Krankengut der Frauenkliniken der Universitätskliniken Benjamin Franklin und Virchow Klinikum der Charité-Berlin zur Verfügung. In dem Zeitraum von 1973 bis 2008 wurden an den beiden Standorten der Charité 150 Frauen an Borderline-Tumoren des Ovars operiert. 99 Frauen wurden im Campus Benjamin Franklin und die restlichen 51 Frauen im Campus Virchow behandelt. Bei einem weiteren Fall wurde der Borderline-Tumor zufällig im Rahmen einer Obduktion diagnostiziert.

Alle zu dokumentierenden Patientinnen wurden über einen unterschiedlich langen Zeitraum nach Stellung der Erstdiagnose des Borderline-Tumors des Ovars in der Frauenklinik in ambulanter Nachsorge betreut. Die Erfassung ihrer Daten wurde über das klinikeigene Dokumentationssystem der Frauenkliniken und Polikliniken ermöglicht.

Ziel der Arbeit ist es, die Borderline-Tumoren des Ovars präziser zu charakterisieren, wofür die tumor- und therapielevanten Daten der Patientinnen zusammengetragen wurden. Die Originalberichte in den Krankenakten der Patientinnen dienten der ursprünglichen histopathologischen Klassifizierung. Die Daten wurden auf eine dafür entworfene Tabelle übertragen, wobei die Ausprägungen der quantitativen und qualitativen Merkmale verschlüsselt wurden. Folgende Daten wurden ermittelt: Alter bei der Erstdiagnose, der Menopausenstatus, die Anzahl der vorangegangenen Schwangerschaften und Geburten, die Histologie (histologischer Typ, Mikroinvasion, mikropapilläre Architektur und Implantate), das FIGO-Stadium, die Rezidive, die Operationsart (Laparoskopie vs. Laparotomie, Hysterektomie, einseitige vs. beidseitige Adnexektomie oder Teiladnexektomie, Omentektomie, Appendektomie, Lymphonodektomie, Schnellschnitt) und Angaben zur Chemotherapie. Überlebensdaten und Todesursachen wurden ebenfalls ermittelt. Insgesamt wurden 36 Parameter registriert.

Sämtliche Patientinnen wurden über einen unterschiedlich langen Zeitraum in der ambulanten Tumornachsorge der Kliniken betreut. Die spätere Nachbetreuung wurde von den niedergelassenen Frauen- und Hausärzten übernommen. Die Information zum Krankheitsverlauf wurde anhand der in den Krankenblättern dokumentierten Angaben und der von den niedergelassenen Frauen- und Hausärzten erhaltenen Information über den derzeitigen Status der jeweiligen Patientin evaluiert. Für die Ermittlung der Überlebenszeit wurden die Krankenakten, sowie Anfragen bei den betreuenden niedergelassenen Ärzten genutzt. Zusätzlich wurde in den meisten Fällen auch direkter Kontakt zu den Patientinnen oder deren Angehörigen mittels telefonischer Gespräche aufgenommen. Auf diesem Wege war es möglich aktuelle Informationen über Jahre zurückliegende Fälle zu bekommen.

Die Ermittlung des kompletten follow-up wurde auf diese Weise für 113 Patientinnen ermöglicht. Von diesen 113 Patientinnen bekamen wir von 103 Frauen ein komplettes follow-up, während wir für die restlichen 10 Frauen Informationen über die Überlebenszeit, jedoch nicht über die Rezidivsituation erhielten. Für die restlichen 38 Patientinnen (medianes Alter: 56 Jahre) konnten keine Daten ermittelt werden bzw. sie gehörten zur Gruppe der sogenannten „drop-outs“.

## **2.2 Statistik**

Zur statistischen Auswertung dieser Arbeit wurde das Softwareprogramm SPSS für Windows 11.5 verwendet. Da es eine retrospektive Untersuchung ist, wurden vorwiegend deskriptive Verfahren eingesetzt. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe von Dr. Heinz Burger (Institut für Geologische Wissenschaften, Fachrichtung Geoinformatik, Freie Universität Berlin) erstellt.

Mit dem Log-Rank Test wurde die Signifikanz bei den Vergleichsanalysen zwischen einzelnen Überlebenskurven zur Erfassung statistischer Unterschiede zwischen den einzelnen Patientinnenuntergruppen überprüft. Dieser Test beurteilt den Homogenitätsgrad ausgewählter Kollektive. In allen Analysen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von

weniger als 5% (P-Wert < 0,05) als statistisch signifikant betrachtet (43). Die berechneten Irrtumswahrscheinlichkeiten (P) sind überall angegeben, damit der Leser eine eigene Signifikanzschranke anwenden kann.

Die graphische Darstellung von Überlebenszeiten erfolgte mittels Überlebenskurven nach der Product-Limit-Methode von Kaplan-Meier (44). Diese Kurven basieren auf statistischen Hochrechnungen und stellen definitionsgemäß die statistische Wahrscheinlichkeit eines Erkrankungsrisikos bzw. eine Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit eines untersuchten Kollektivs dar. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv bzw. den Tod (Krankheitsprogress) lässt sich für eine Patientengruppe abschätzen und in Form von Kaplan-Meier-Überlebenskurven graphisch darstellen. Dabei wird auf der x-Achse die Überlebenszeit in Monaten und auf der y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit in % aufgetragen. Damit erhält man einen guten Überblick über das Sterbeverhalten des Patientinnenkollektivs im untersuchten Zeitraum.

Als multivariates Analyseverfahren wurde das Regressionsmodell nach Cox eingesetzt. So wurde die Beziehung mehrerer Merkmale zueinander untersucht. Um den Einfluss der einzelnen Variablen zu messen, wurde jeweils die Odds Ratio und die jeweilige Signifikanz berechnet. Kategorische Variablen wurden durch den Chi-Quadrat Test miteinander verglichen. Zum Vergleich von Variablen mit Rangcharakter wurde der Median berechnet.

Als rezidivfreies Intervall wurde die krankheitsfreie Zeit, in der es zu keinem Wiederauftreten eines histologisch gleichartigen Tumors bzw. Implantates (invasiv oder nicht invasiv) nach einer vorausgegangenen Operation gekommen ist. Die Gesamtüberlebenszeit beschreibt die Überlebenszeit des Patienten im Verlauf der Tumorerkrankung.

Von der statistischen Auswertung wurden folgende Fälle ausgenommen: 19 Fälle, bei denen in der Vorgeschichte ein anderes Karzinom diagnostiziert worden war, sowie 5 Fälle, bei denen neben dem Borderline-Tumor ein Ovarialkarzinom vorhanden war.

### 3. Ergebnisse

Zur Auswertung wurden Daten von 151 Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars berücksichtigt. Sie wurden im Zeitraum von 1973 bis 2008 in den beiden Frauenkliniken der Universitätskliniken Benjamin Franklin und Virchow Klinikum der Charité-Berlin behandelt.

#### 3.1. Klinische Untersuchungsergebnisse

##### 3.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter aller 151 operierten Patientinnen lag bei 51,1 Jahren (Median: 52 Jahre). Die jüngste Patientin war 16 Jahre und die älteste 85 Jahre alt. 57,4% der Patientinnen wurden im Lebensabschnitt von 36-65 Jahren operiert. Im reproduktionsfähigen Alter zwischen 16 und 45 Jahren befanden sich 35,7% der Frauen, während die Altersgruppen annähernd einer Normalverteilung unterliegen (Abbildung 4).

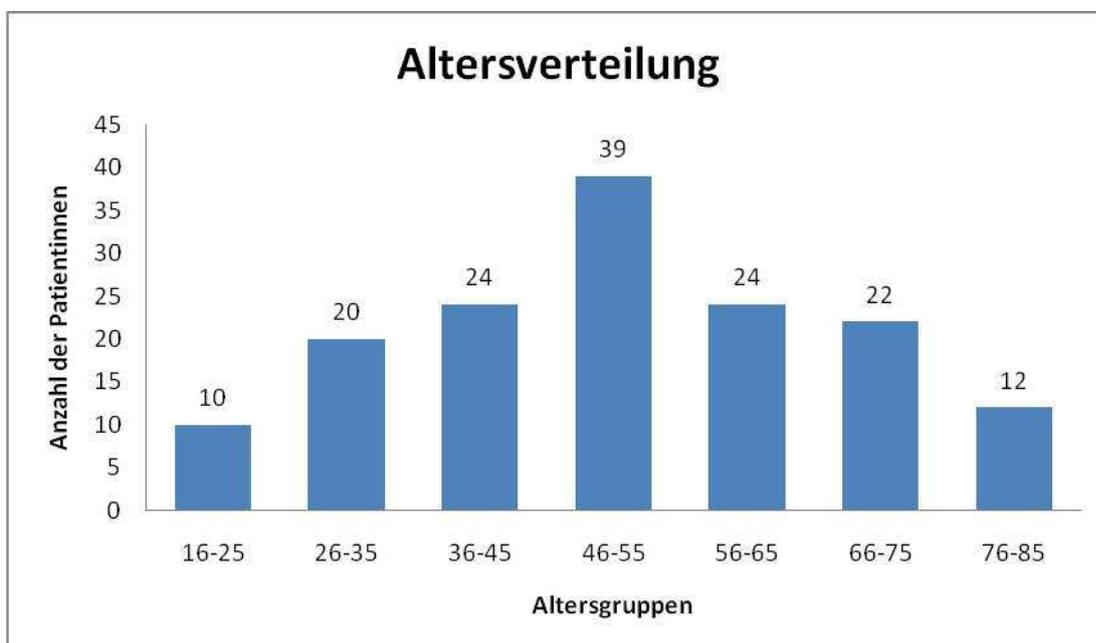


Abb. 4: Altersgruppen der Patientinnen bei Stellung der Erstdiagnose eines Borderline-Tumors (n=151)

### 3.1.2 Menopausenstatus

Die Eingruppierung in den Menopausenstatus erfolgte aufgrund des Lebensalters. So wurde die Postmenopause ab einem Alter von 50 Jahren definiert (45). Von den 151 Patientinnen waren 68 (45%) prämenopausal und die restlichen 83 (55%) waren postmenopausal (Abbildung 5).

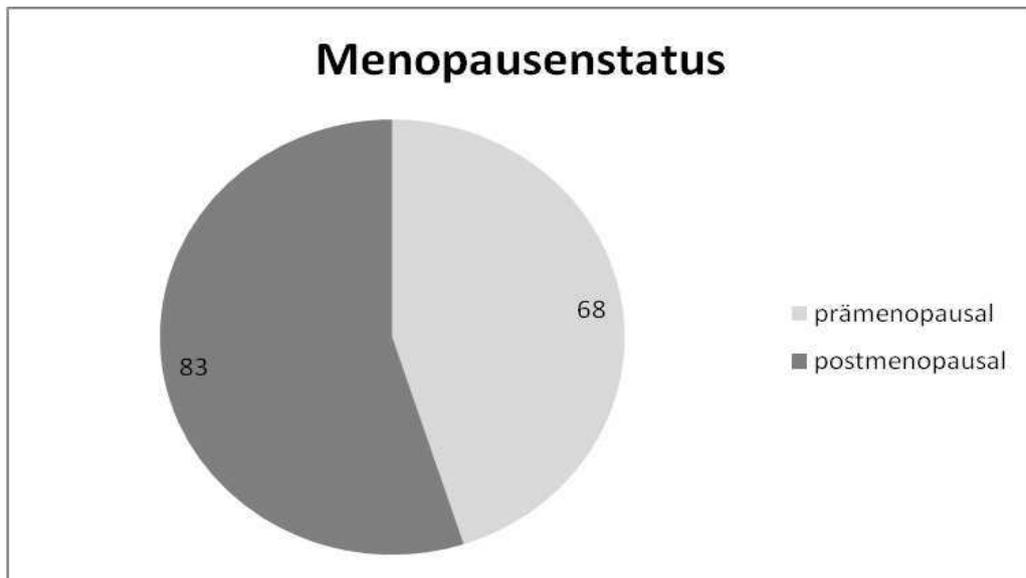


Abb. 5: Menopausenstatus bei Patientinnen mit Borderline-Tumor (n=151)

### 3.1.3 Anzahl der Schwangerschaften

Die Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften ist bei 127 der 151 Patientinnen bekannt. Bei 27,5% war nie eine Schwangerschaft eingetreten, bei 58,2% waren 1-2 Schwangerschaften vorausgegangen und die restlichen 14,1% hatten 3 oder mehr Schwangerschaften.

### 3.1.4 Geborene Kinder

Die Anzahl der geborenen Kinder ist bei 127 der 151 Patientinnen bekannt. 37% der Patientinnen hatten nie ein Kind geboren, 55,1% hatten 1-2 Kinder geboren und 7,8% hatten 3 oder mehr Kinder geboren.

### 3.1.5 Zweitkarzinome

Ein Zweitkarzinom vor der Diagnose des Borderline-Tumors war bei 19 der 151 (12,6%) Patientinnen anzutreffen. 10 Patientinnen hatten ein Mammakarzinom, wobei eine von ihnen gleichzeitig auch ein Kolonkarzinom hatte. Ein Kolonkarzinom lag bei 3 weiteren Patientinnen vor. 5 Patientinnen hatten jeweils ein Plasmozytom, ein Bronchial-, ein Endometrium-, ein Magen- oder ein Zervixkarzinom. Eine Patientin hatte ein Carcinoma in situ (CIS) der Cervix. Nach der Diagnose des Borderline-Tumors trat kein Zweitkarzinom auf. Die Daten sind in der Abbildung 6 zusammengefasst.

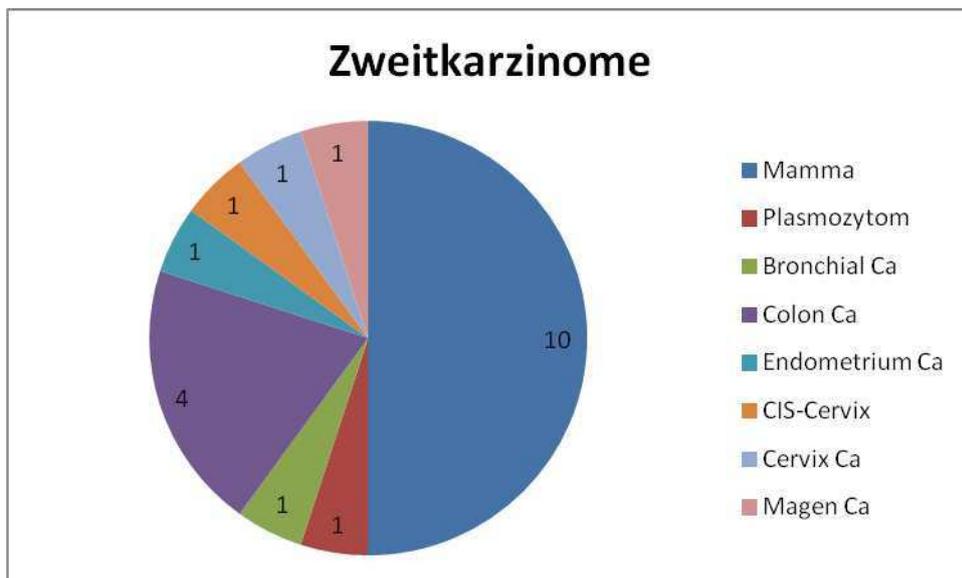


Abb. 6: Zweitkarzinome (n=20) von 19 Patientinnen mit einem Borderline-Tumor (n=151 Frauen)

### 3.1.6 Histologie

Die Histologie der Operationspräparate war bei 149 der 151 Patientinnen bekannt (Abbildung 7). Die überwiegende Anzahl (83,9%) der Patientinnen hatte einen serösen Borderline-Tumor; es folgten die Patientinnen mit muzinösen Tumoren mit 10,7% und 5,3% der Patientinnen hatten einen gemischten serös-muzinösen Borderline-Tumor.

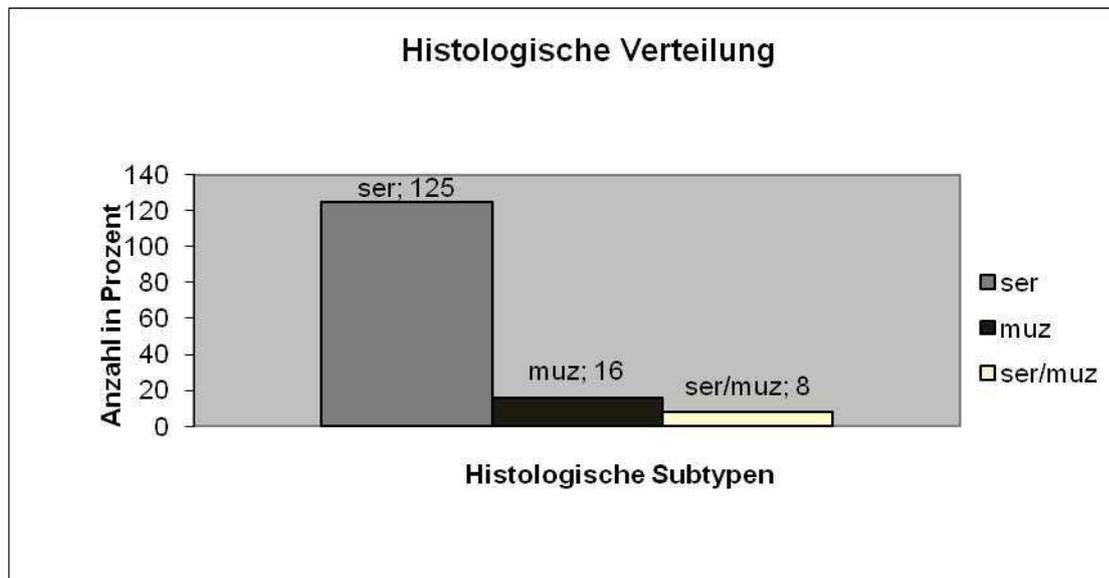


Abb. 7: Verteilung der histologischen Subtypen der Borderline-Tumoren (n=149)

### 3.1.7 Morphologie

Die unterschiedlichen morphologischen Besonderheiten der Borderline-Tumoren spielen eine wichtige prognostische Rolle bei dieser Erkrankung. Das Vorhandensein von Implantaten und deren Charakterisierung (invasiv vs. nicht invasiv), sowie Angaben zur Mikroinvasion und zur mikropapillären Architektur der Borderline-Tumoren sind laut aktuellen Leitlinien Bestandteil der adäquaten Diagnosesicherung (1).

#### 3.1.7.1 Morphologische Besonderheiten bei Stellung der Erstdiagnose

Implantate waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 33 Patientinnen vorhanden. Davon waren bei 4 Patientinnen invasive und bei 26 Frauen nicht invasive Implantate vorhanden. In 3 Fällen existierten sowohl invasive, als auch nicht invasive Implantate (Tabelle 1). Die Implantate wurden am Omentum, an der Bauchhaut, an den Tuben, am Peritoneum, an den Parametrien, im Douglas Raum, am Uterus, an der Cervix, in den Lymphknoten, an der Rektumvorderwand, an der Appendix vermiformis und am Sigma nachgewiesen.

Beide Formen der Implantate waren nicht nur miteinander, sondern auch mit anderen morphologischen Merkmalen assoziiert. Besonders häufig wurde die Kombination der nicht invasiven Implantate mit der mikropapillären Architektur beobachtet. Dies kam bei 10 Patientinnen vor. Dagegen kam die Kombination der invasiven Implantate mit der mikropapillären Architektur in nur 2 Fällen vor. In 4 Fällen waren die nicht invasiven Implantate neben einer Mikroinvasion vorhanden. Bei einer Patientin wurde die Kombination aus invasiven und nicht invasiven Implantaten zusammen mit der mikropapillären Architektur beobachtet. In 3 Fällen wurde eine Kombination aus Mikroinvasion und mikropapillärer Architektur neben nicht invasiven Implantaten beobachtet. Eine Zusammenfassung stellt Tabelle 2 dar.

**Tabelle 1: Morphologie der Implantate bei Stellung der Erstdiagnose (n=33)**

<b>Invasive Implantate</b>	4
<b>Nicht invasive Implantate</b>	26
<b>Invasive + Nicht invasive Implantate</b>	3

**Tabelle 2: Kombination der invasiven und nicht invasiven Implantate mit der Mikroinvasion und der mikropapillären Architektur (n=20)**

<b>Invasive Implantate + Mikropapilläre Architektur</b>	2
<b>Invasive + Nicht invasive Implantate + Mikropapilläre Architektur</b>	1
<b>Nicht invasive Implantate + Mikropapilläre Architektur</b>	10
<b>Nicht invasive Implantate + Mikroinvasion</b>	4
<b>Nicht invasive Implantate + Mikroinvasion + Mikropapilläre Architektur</b>	3

18% aller Borderline-Tumoren wiesen besondere morphologische Charakteristika auf. In 8 Fällen (5,3%) fand sich eine Mikroinvasion und in 19 Fällen (12,6%) eine mikropapilläre Architektur. Eine Zusammenfassung wird in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Mikroinvasion und mikropapilläre Architektur bei Stellung der Erstdiagnose (n=27)**

<b>Mikroinvasion</b>	8
<b>Mikropapilläre Architektur</b>	19

Die Tabellen 4-8 zeigen den Vergleich der 3 Borderline Typen untereinander. Borderline-Tumoren mit einer typischen Architektur wurden bei 127 Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 52 Jahren beobachtet. Der größte Teil der Patientinnen war postmenopausal mit FIGO-Stadium I und seröser Histologie. Die 19 Patientinnen mit Borderline-Tumoren und einer mikropapillären Architektur hatten einen Altersdurchschnitt von 46,1 Jahren. Die meisten von ihnen waren prämenopausal und zeigten ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit seröser Histologie. Die 8 Patientinnen, deren Borderline-Tumoren eine Mikroinvasion aufwiesen, hatten einen Altersdurchschnitt von 47,1 Jahren. Die meisten von ihnen waren prämenopausal und hatten ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit seröser Histologie.

Im Vergleich zu den Borderline-Tumoren mit einer typischen Architektur kommen diejenigen mit einer mikropapillären Architektur und einer Mikroinvasion vermehrt bei prämenopausalen Frauen vor und sind häufiger mit Implantaten und einem höheren FIGO-Stadium assoziiert.

In 3 Fällen waren sowohl eine Mikroinvasion, als auch die mikropapilläre Architektur vorhanden. Bei 2 Patientinnen war die Histologie und bei 5 Patientinnen das FIGO-Stadium nicht bekannt.

In der Literatur werden beim Borderline-Tumor besondere morphologische Kriterien mit der Prognose in Zusammenhang gebracht. Die einzelnen Prognosekriterien wurden in den folgenden Tabellen miteinander korreliert.

**Tabelle 4: Vergleich des Alters und des Menopausenstatus der unterschiedlichen Borderline-Tumorgruppen untereinander (n=151)**

<b>N=151</b>	<b>Typische Architektur n=127 (%)</b>	<b>Mikropapilläre Architektur n=19* (%)</b>	<b>Mikroinvasion n=8* (%)</b>
<b>Alter in Jahren (Mittelwert)</b>	52	46,1	47,1
<b>Prämenopausal n=68</b>	52 (41)	12 (63)*	7 (88)*
<b>Postmenopausal n=83</b>	75 (59)	7 (37)	1 (12)

\*Mikroinvasion+mikropapilläre Architektur in 3 Fällen

**Tabelle 5: Vergleich der histologischen Typen der unterschiedlichen Borderline-Tumorgruppen untereinander (n=151)**

<b>N=151</b>	<b>Typische Architektur n=127 (%)</b>	<b>Mikropapilläre Architektur n=19* (%)</b>	<b>Mikroinvasion n=8* (%)</b>
<b>Seröse Histologie n=125</b>	103 (81)	18 (95)*	7 (75)*
<b>Muzinöse Histologie n=16</b>	14 (11)	1 (5)	1 (5)
<b>Gemischte Histologie n=8</b>	8 (6)	0 (0)	0 (0)
<b>Histologie unbekannt n=2</b>	2 (2)	0 (0)	0 (0)

\*Mikroinvasion+mikropapilläre Architektur in 3 Fällen

**Tabelle 6: Vergleich der FIGO-Stadien der unterschiedlichen Borderline-Tumorgruppen untereinander (n=151)**

<b>N=151</b>	<b>Typische Architektur n=127 (%)</b>	<b>Mikropapilläre Architektur n=19* (%)</b>	<b>Mikroinvasion n=8* (%)</b>
<b>FIGO I n=102</b>	95 (75)	5 (26)	2 (25)
<b>FIGO II+ n=44</b>	29 (23)	14 (74)*	4 (50)*
<b>FIGO unbekannt n=5</b>	3 (2)	0 (0)	2 (25)

\*Mikroinvasion+mikropapilläre Architektur in 3 Fällen

**Tabelle 7: Vergleich der Implantate bei Stellung der Erstdiagnose der unterschiedlichen Borderline-Tumorgruppen untereinander**

	<b>Typische Architektur n=127 (%)</b>	<b>Mikropapilläre Architektur n=19* (%)</b>	<b>Mikroinvasion n=8* (%)</b>
<b>Invasive Implantate n=7</b>	4 (3)	3 (16)	0 (0)
<b>Nicht invasive Implantate n=29</b>	18 (14)	11 (58)*	3 (38)*

\*Mikroinvasion+mikropapilläre Architektur in 3 Fällen

Rezidive wurden bei allen Tumortypen in vergleichsweise gleicher Prozentzahl beobachtet.

**Tabelle 8: Rezidivrisiko in Abhängigkeit von der primären Histologie**

	<b>Typische Architektur n=127 (%)</b>	<b>Mikropapilläre Architektur n=19* (%)</b>	<b>Mikroinvasion n=8* (%)</b>
<b>Rezidive n=19</b>	13 (10)	4 (21)	2 (25)

\*Mikroinvasion+mikropapilläre Architektur in 3 Fällen

### 3.1.7.2 Ovarialkarzinome

Es gibt Borderline-Tumoren, die sich im Verlauf zu einem Ovarialkarzinom entwickeln bzw. zusätzlich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Ovarialkarzinom im kontralateralen oder im gleichen Ovar aufweisen.

Ovarialkarzinome waren bei 5 Frauen des beschriebenen Patientinnenkollektivs vorhanden. Bei 3 Patientinnen mit einem Borderline-Tumor in einem Ovar, wurde gleichzeitig zur Erstdiagnose ein Karzinom im kontralateralen Ovar nachgewiesen. In 2 weiteren Fällen handelte es sich um das simultane Vorhandensein des Borderline-Tumors und des Karzinoms in einem Ovar. Neben der Histologie "Ovarialkarzinom" wurden weitere morphologische Besonderheiten beobachtet. Tabelle 9 stellt eine Übersicht dar.

**Tabelle 9: Ovarialkarzinome und deren Kombination mit Implantaten und mikropapillärer Architektur**

<b>Ovarialkarzinom + Invasive Implantate + Nicht invasive Implantate + Mikropapilläre Architektur</b>	1
<b>Ovarialkarzinom + Nicht invasive Implantate + Mikropapilläre Architektur</b>	1

### **3.1.8 Primäre FIGO-Stadieneinteilung**

Die FIGO-Stadieneinteilung wurde durch eine Übertragung der Befunde aus den Operationsberichten bzw. der Interpretation der histopathologischen und zytologischen Berichte vorgenommen. Dies ermöglichte eine FIGO-Stadieneinteilung bei 146 der 151 Patientinnen.

Bei den serösen Borderline-Tumoren (n=127) hatte die überwiegende Anzahl (64,5%) der Patientinnen ein Stadium FIGO I, ein Stadium FIGO II hatten 12,5% der Patientinnen, ein Stadium FIGO III war bei 15,7% der Patientinnen zu verzeichnen und ein Stadium FIGO IV bei 4,7%. Bei 3 (2,4%) Patientinnen war das FIGO-Stadium nicht bekannt. Die Einteilung ist der Abbildung 8 zu entnehmen.

15 Patientinnen mit einem muzinösen Borderline-Tumor hatten ein FIGO-Stadium I. Bei einer Frau war das Stadium nicht bekannt.

Bei den gemischten serös-muzinösen Borderline-Tumoren hatten 5 Patientinnen ein FIGO-Stadium I, 2 Patientinnen hatten ein Stadium III und in einem Fall war das Stadium nicht bekannt.

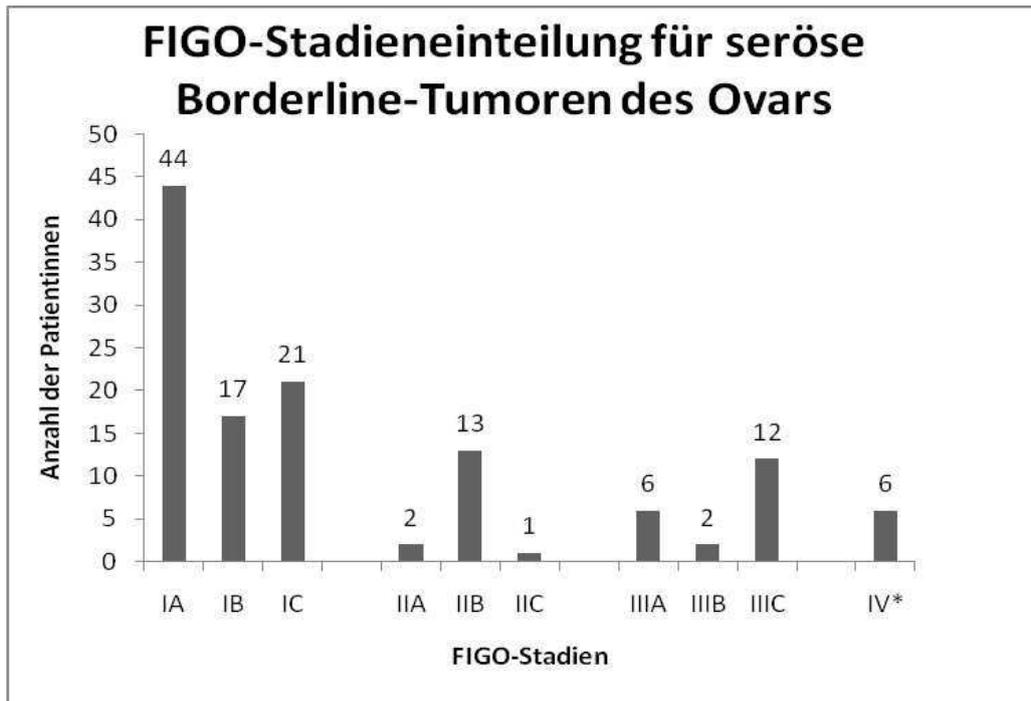


Abb. 8: FIGO-Stadieneinteilung bei Patientinnen mit serösem Borderline-Tumor (n=127; bei 3 Patientinnen war das FIGO-Stadium nicht bekannt).

\* Parenchymatöse hepatische Metastasen bei einer Patientin (Histologie: Borderline-Tumor)

### 3.1.9 Operationsart

84,7% der Patientinnen wurden laparotomiert, 9,9% wurden laparoskopiert und bei 3,9% erfolgte zunächst eine Laparoskopie, die entweder einzeitig oder zweizeitig in eine Laparotomie erweitert wurde. Bei einer Patientin (0,6%) war die Operationsart nicht bekannt und bei einer weiteren Patientin (0,6%) wurde der Borderline-Tumor im Rahmen der Obduktion entdeckt (Abbildung 9).

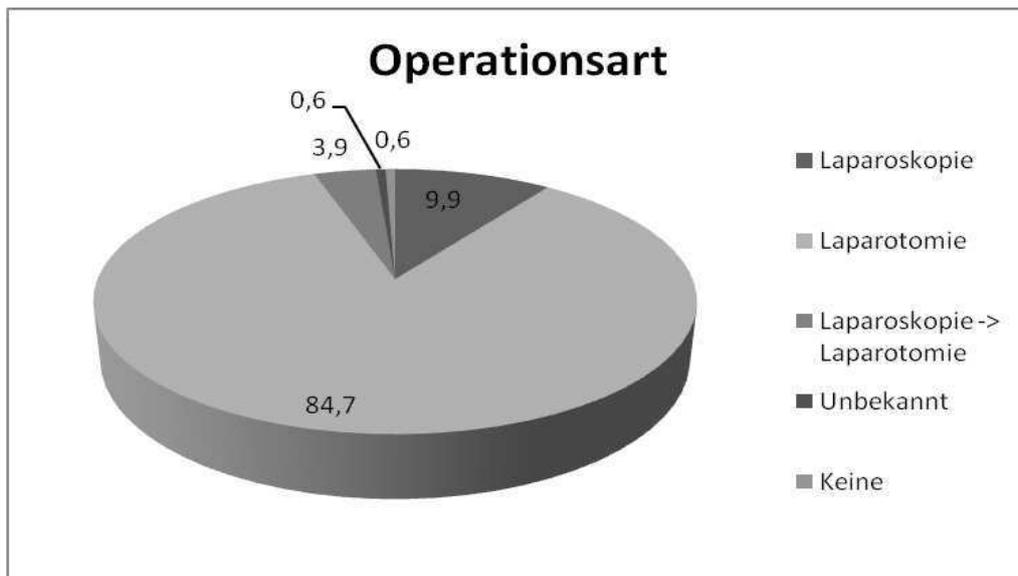


Abb. 9: Operationsart der Patientinnen mit einem Borderline-Tumor (n=151)

### 3.1.10 Schnellschnittuntersuchung

Eine Schnellschnittuntersuchung der Operationspräparate erfolgte bei 120 der 151 Patientinnen (79,5%), während bei 7 (4,6%) Patientinnen auf den Schnellschnitt verzichtet wurde. Bei 24 (15,9%) Patientinnen ist es nicht bekannt, ob eine Schnellschnittuntersuchung vorgenommen wurde.

### 3.1.11 Hysterektomie

Eine Hysterektomie während der Operation der Borderline-Tumoren wurde bei 103 der 151 Patientinnen (68,2%) vorgenommen. Bei 37 Patientinnen (24,5%) wurde auf die Hysterektomie verzichtet und die restlichen 11 Patientinnen (7,2%) hatten eine Hysterektomie in der Anamnese vorzuweisen.

### 3.1.12 Adnexektomie

Eine einseitige Adnexektomie erfolgte bei 49 der 151 (32,5%) Patientinnen, eine Teiladnexektomie bei 10 der 151 (6,6%) Patientinnen, davon wurde bei 4 Patientinnen neben der einseitigen Adnexektomie eine kontralaterale Teiladnexektomie vorgenommen. Bei 96 der 151 (63,6%) Patientinnen erfolgte eine beidseitige Adnexektomie.

### **3.1.13 Lymphonodektomie**

Eine pelvine Lymphonodektomie wurde bei 44 der 151 Patientinnen (29,1%) und eine paraaortale und pelvine Lymphonodektomie bei 26 der 151 Patientinnen (17,2%) vorgenommen.

Die Lymphknoten waren in 14 (31,8%) der 44 Fälle durch den Borderline-Tumor befallen. In 27 (61,3%) Fällen waren die Lymphknoten nicht befallen und in 3 Fällen ist das Ergebnis der Lymphonodektomie nicht bekannt.

### **3.1.14 Omentektomie und Appendektomie**

Eine Omentektomie erfolgte bei 95 (62,9%) und eine Appendektomie bei 53 (35%) der 151 Patientinnen. Von den 24 Patientinnen, die einen muzinösen oder gemischten serös/muzinösen Tumor hatten, wurde bei 12 (50%) eine Appendektomie vorgenommen. Die Appendix vermiformis zeigte Zeichen einer Endosalpingiose in 2 Fällen. In einem Fall waren Implantate des Borderline-Tumors anzutreffen. In einem weiteren Fall wurde die Appendix als Primarius, im Sinne eines Pseudomyxoma peritonei mit Ovarmetastasen interpretiert. Eine zusammenfassende Darstellung aller vorgenommenen Operationsverfahren, sowie die absolute und relative Anzahl der Patientinnen gibt Tabelle 10 wieder.

**Tabelle 10: Zusammenfassende Darstellung der Operationsverfahren und absolute und relative Anzahl der Patientinnen (n=151)**

Operationsverfahren	Anzahl der Patientinnen	Anzahl in Prozent
Laparoskopie	15/151	9,9
Laparotomie	128/151	84,7
Laparoskopie->Laparotomie	6/151	3,9
Schnellschnitt	120/151	79,4
Hysterektomie *	114/151	75,4
Adnexektomie einseitig	49/151	32,4
Adnexektomie beidseitig	96/151	63,5
Teiladnexektomie	10/151	6,6
LNE pelvin	44/151	29,1
LNE paraaortal und pelvin	26/151	17,2
Omentektomie	95/151	62,9
Appendektomie	53/151	35

\* Enthalten sind auch die 11 Patientinnen, die in der Vorgeschichte hysterektomiert wurden.

### **3.2. Follow-up**

Das follow-up von 113 der 151 (74,8%) Patientinnen konnte verfolgt werden. Die restlichen 38 Patientinnen gehören zur Gruppe „lost to follow-up“.

Die durchschnittliche Zeit des follow-up war 98,9 Monate (Median: 86 Monate), wobei 69,9% der Patientinnen zwischen 0 und 120 Monaten und 29,2% in einem Zeitraum von 121 bis 300 Monaten beobachtet wurden. Eine Patientin wurde 432 Monate lang beobachtet, wie der Abbildung 10 zu entnehmen ist.

Follow-up Informationen über eine Zeitdauer von mindestens 5 Jahren konnten für 72 Patientinnen gesammelt werden, während 39 Patientinnen mindestens 10 Jahre lang und 20 Patientinnen mindestens 15 Jahre lang beobachtet wurden.

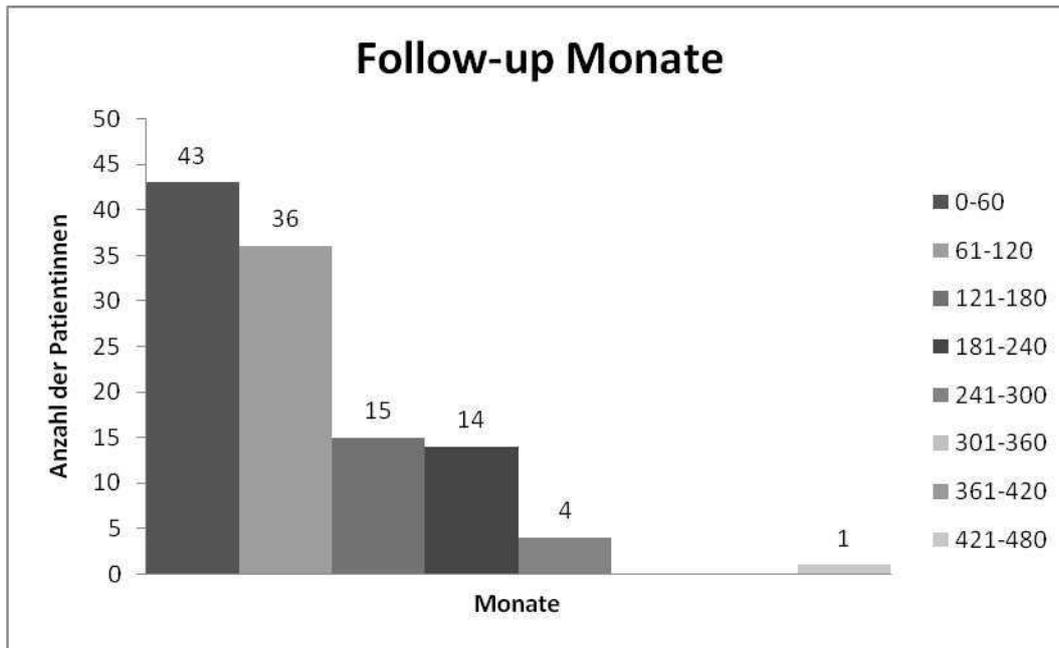


Abb. 10: Anzahl der Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars in den entsprechenden follow-up-Zeiträumen (n=113)

Von den 113 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Befragung 81 (71,7%) am Leben und tumor- und rezidivfrei, 10 (8,9%) waren am Leben mit progressiver Erkrankung, 14 (12,3%) waren an nicht Borderline-Tumor relevanten Ursachen verstorben und 7 (6,2%) an den Borderline-Tumoren oder ihrer Therapie verstorben. Bei einer Patientin (0,9%) wurde der Borderline-Tumor zufällig im Rahmen der Obduktion entdeckt. Eine Zusammenfassung stellt Abbildung 11 dar.

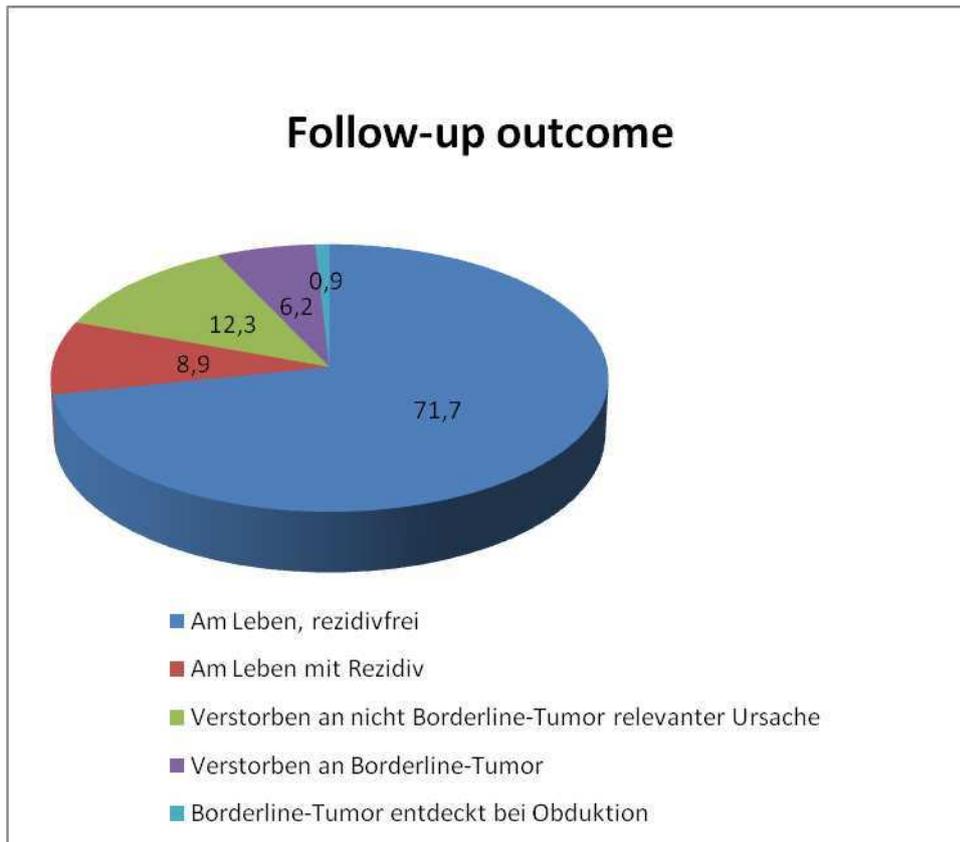


Abb. 11: Follow-up outcome in Prozent der 113 Patientinnen mit Borderline-Tumor

### 3.2.1 Verstorbene Patientinnen und Überleben bei Borderline-Tumoren

#### 3.2.1.1 Nicht Borderline-Tumor-relevante Todesursache

91 (80,5%) Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Befragung am Leben. 22 (19,5%) Patientinnen waren verstorben. 15 Patientinnen verstarben an nicht Borderline-Tumor-relevanten Ursachen. Diese waren: Peripheres Kreislaufversagen in 5 Fällen, Herzinfarkt in 2 Fällen, Mammakarzinom in 3 Fällen, Schlaganfall, Magenkarzinom, Kolonkarzinom, Zervixkarzinom und Suizid in jeweils einem Fall. Bei einer der Patientinnen, die an peripherem Kreislaufversagen verstorben war, wurde der Borderline-Tumor zufällig im Rahmen der Obduktion entdeckt. Eine detaillierte Übersicht dieser 15 Fälle stellt Tabelle 11 dar.

**Tabelle 11: Übersicht über die Patientinnen, die an einem nicht Borderline-Tumor-relevanten Tod verstorben sind (n=15)**

Fall	Alter bei ED	FIGO-Stadium, Histologie	Monate nach ED	Todesursache	Rezidiv	Invasive Implantate	Nicht invasive Implantate
1	74	IC serös	232	Peripheres Kreislaufversagen	Nein	Nein	Nein
2	76	IA serös	85	Peripheres Kreislaufversagen	Nein	Nein	Nein
3	80	IC serös	136	Schlaganfall	Nein	Nein	Nein
4	75	IC serös	86	Mammakarzinom	Ja	Nein	Nein
5	67	IV serös	36	Magenkarzinom	Ja	Nein	Nein
6	71	IIA serös	28	Mammakarzinom	Nein	Nein	Ja
7	59	IC serös	180	Herzinfarkt	Nein	Nein	Nein
8	50	IIIC	84	Peripheres Kreislaufversagen	Ja	Nein	Nein
9	53	IA serös	11	Mammakarzinom	Nein	Nein	Nein
10	73	IA serös	108	Kolonkarzinom (ND Mammakarzinom)	Nein	Nein	Nein
11	51	IB serös	0	Suizid	Nein	Nein	Nein
12	85	IA serös	0	Obduktion: Borderline-Tumor; Sepsis nach TEP	Nein	Nein	Nein
13	63	IB serös	168	Peripheres Kreislaufversagen nach Sepsis	Nein	Nein	Nein
14	42	IA muzinös	87	Zervixkarzinom	Ja	Nein	Nein
15	36	IC serös	2	Herzinfarkt	Nein	Nein	Ja

ED: Erstdiagnose; ND: Nebendiagnose; TEP: Totale Endoprothese

### **3.2.1.2 Borderline-Tumor-relevante Todesursache**

7 Patientinnen sind am Borderline-Tumor verstorben. In einem Fall war der Tod die Folge des Ovarialkarzinoms, in welches der Borderline-Tumor übergegangen war. Eine detaillierte Übersicht stellt Tabelle 12 dar.

In 4 Fällen war der Tod direkt mit dem Borderline-Tumor, ohne einen Übergang zum Ovarialkarzinom, assoziiert; eine Patientin war bei Stellung der Erstdiagnose 57 Jahre alt mit einem FIGO-Stadium IIIC und seröser Histologie. 120 Monate später verstarb sie an Lungenmetastasen und einer Nierenfunktionsverschlechterung. Die zweite Patientin war bei Stellung der Erstdiagnose 59 Jahre alt mit einem FIGO-Stadium IIIA und seröser Histologie. 60 Monate später verstarb sie an ossären, hepatischen und Nierenmetastasen. Die dritte Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 62 Jahre alt mit einem FIGO-Stadium IV und seröser Histologie. Sie entwickelte 96 Monate später ein Rezidiv und verstarb an dessen Folgen. Die vierte Patientin war bei Stellung der Erstdiagnose 32 Jahre alt mit einem FIGO-Stadium IV und seröser Histologie, sowie mit invasiven Implantaten. Sie entwickelte 52 und 64 Monate nach Stellung der Erstdiagnose Rezidive und verstarb 78 Monate nach der Erstdiagnose an den Folgen ihrer Erkrankung.

Laut Literatur wird die postoperative Mortalität als ein Todesereignis unmittelbar nach einer Operation noch während des Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, je nachdem, was zuerst eintritt, definiert. Die unmittelbare Todesursache spielt bei dieser Definition keine Rolle (46).

Die Befragung der Angehörigen ergab, dass eine Patientin postoperativ einen Herzinfarkt erlitt, an dem sie auch verstarb. Eine andere Patientin, bei deren Operation neben der Entfernung des Borderline-Tumors gleichzeitig eine Hemikolektomie wegen eines Kolonkarzinoms durchgeführt wurde, verstarb postoperativ an einem Herzstillstand.

**Tabelle 12: Übersicht über die Patientinnen, die an den Folgen des Borderline-Tumors oder seiner Therapie verstorben sind (n=7)**

Fall	Alter bei ED	FIGO-Stadium, Histologie	Monate nach ED	Todesursache	Rezidiv	Invasive Implantate	Nicht invasive Implantate
1	57	IIIC serös	120	Lungenmetastasen	Ja	Nein	Nein
2	59	IIIA serös	60	Borderline-Tumor Metastasen an Knochen, Leber und Nieren	Ja	Ja	Nein
3	62	IV serös	96	Borderline-Tumor- Rezidiv	Ja	Nein	Nein
4	32	IV serös	78	Borderline-Tumor- Rezidiv	Ja	Ja	Ja
5	20	IV serös	90	Ovarialkarzinom	Ja	Nein	Ja
6	47	IC serös	0	Postoperativ an Herzinfarkt (ND: Sigmakarzinom)	Nein	Nein	Ja
7	80	IB serös	0	Herzstillstand postoperativ (ND: Kolonkarzinom)	Nein	Nein	Nein

ED: Erstdiagnose

### 3.2.1.3 Multivarianzanalysen

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde in Abhängigkeit der in Tabelle 13 aufgeführten Variablen berechnet. Bei einem Signifikanzniveau von 5% ergibt sich, dass nur die Variable „Vorhandensein von Rezidiven“ einen deutlichen (negativen) Einfluss auf das Überleben hat [Odds Ratio: 7,200; 95% Konfidenzintervall: (1,550-33,439); P=0,050]. Der Einfluss des FIGO-Stadiums, der invasiven und nicht invasiven Implantate, der Mikroinvasion und der histologischen Subtypen war dagegen nicht statistisch signifikant. Die prognostische Rolle der mikropapillären Architektur nähert sich der Signifikanzgrenze (Trend) (P=0,055).

**Tabelle 13 : Multivarianzanalysen von Patientinnen mit Borderline-Tumoren**

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Vorhandensein von Rezidiven</b>	<b>0,050</b>
<b>Invasive Implantate</b>	0,503
<b>Nicht invasive Implantate</b>	0,263
<b>Mikroinvasion</b>	0,717
<b>Mikropapilläre Architektur</b>	0,055
<b>FIGO-Stadium</b>	0,648
<b>Seröse Histologie</b>	0,459
<b>Muzinöse Histologie</b>	0,232
<b>Gemischte Histologie</b>	0,404

### 3.2.1.4 Stadienabhängiges Überleben

Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Bezug auf das FIGO-Stadium. Sie ist in FIGO I und II+ unterteilt. FIGO II+ bezieht sich auf die FIGO-Stadien II, III und IV, als fortgeschrittene Borderline-Tumoren im Gegensatz zu dem Frühstadium FIGO I. Der P-Wert beim Log-Rank Test beträgt 0,02 und ergibt damit einen signifikanten Unterschied zwischen den 2 Gruppen.

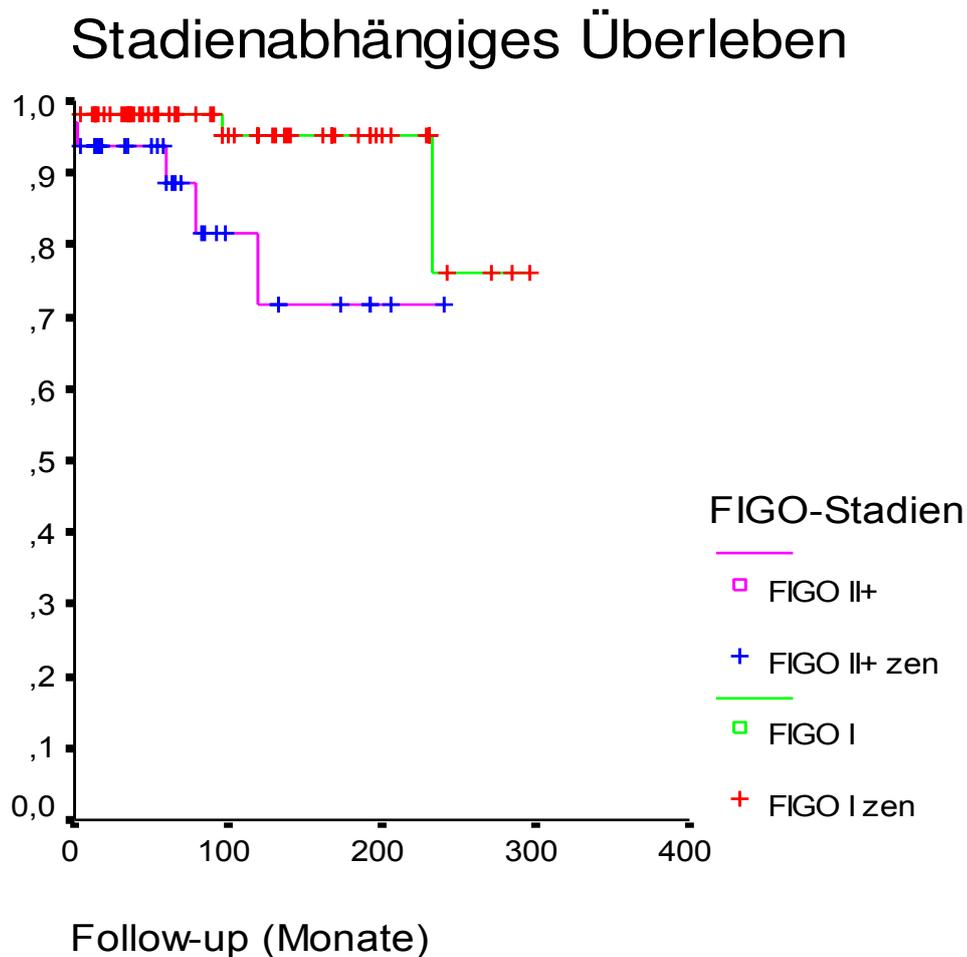


Abb. 12: Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem Borderline-Tumor in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

zen: zensiert

### 3.2.1.5 Histologieabhängiges Überleben

Abbildung 13 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Bezug auf den histologischen Typ. Sowohl die Patientinnen mit muzinösen, als auch mit gemischten (serös-muzinösen) Borderline-Tumoren zeigen ein Gesamtüberleben von 100%. Es haben zwar weniger Patientinnen mit serösen Borderline-Tumoren überlebt, aber der Unterschied im Langzeitüberleben ist zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (P-Wert beim Log-Rank Test: 0,38).

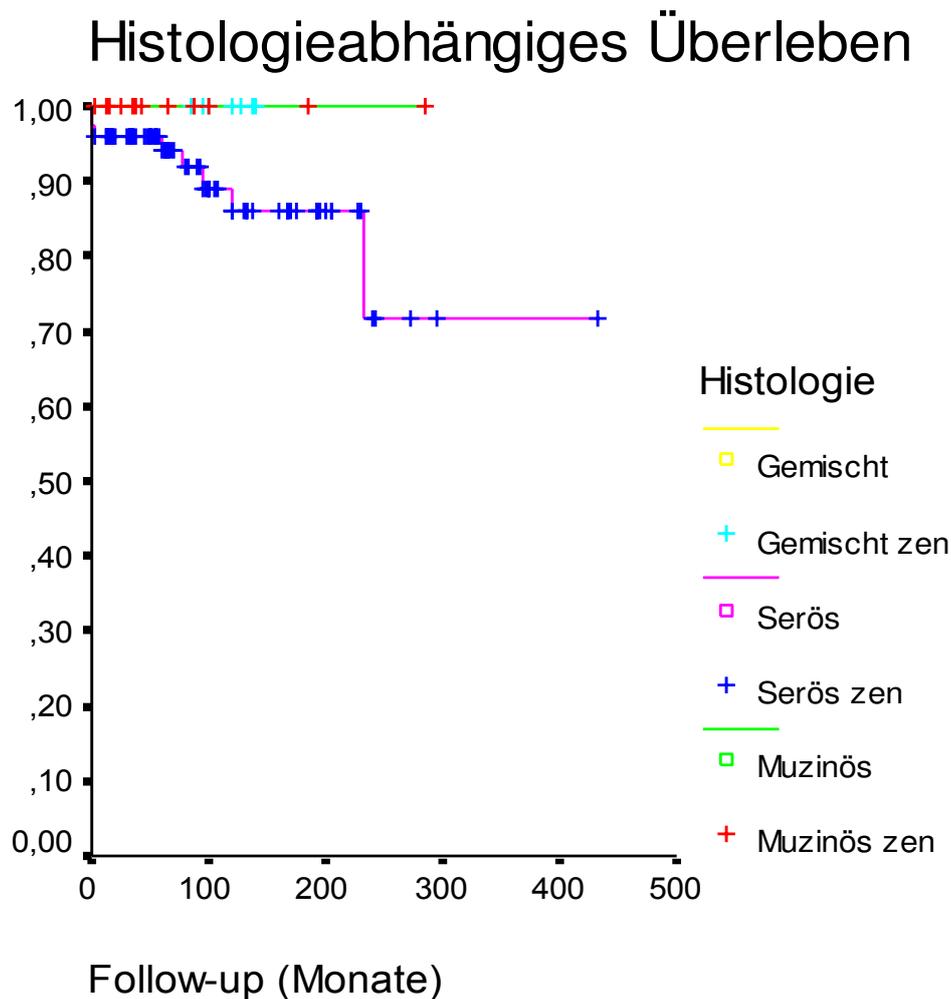


Abb. 13: Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem Borderline-Tumor in Abhängigkeit vom histologischen Typ.

zen: zensiert

### 3.2.1.6 Implantatabhängiges Überleben

Abbildung 14 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Bezug auf die Implantate. Wenn sowohl invasive als auch nicht-invasive Implantate vorhanden sind, beträgt das Gesamtüberleben 100%. Das Überleben mit invasiven Implantaten ist schlechter als bei den anderen 2 Gruppen (P-Wert beim Log-Rank Test: 0,34).

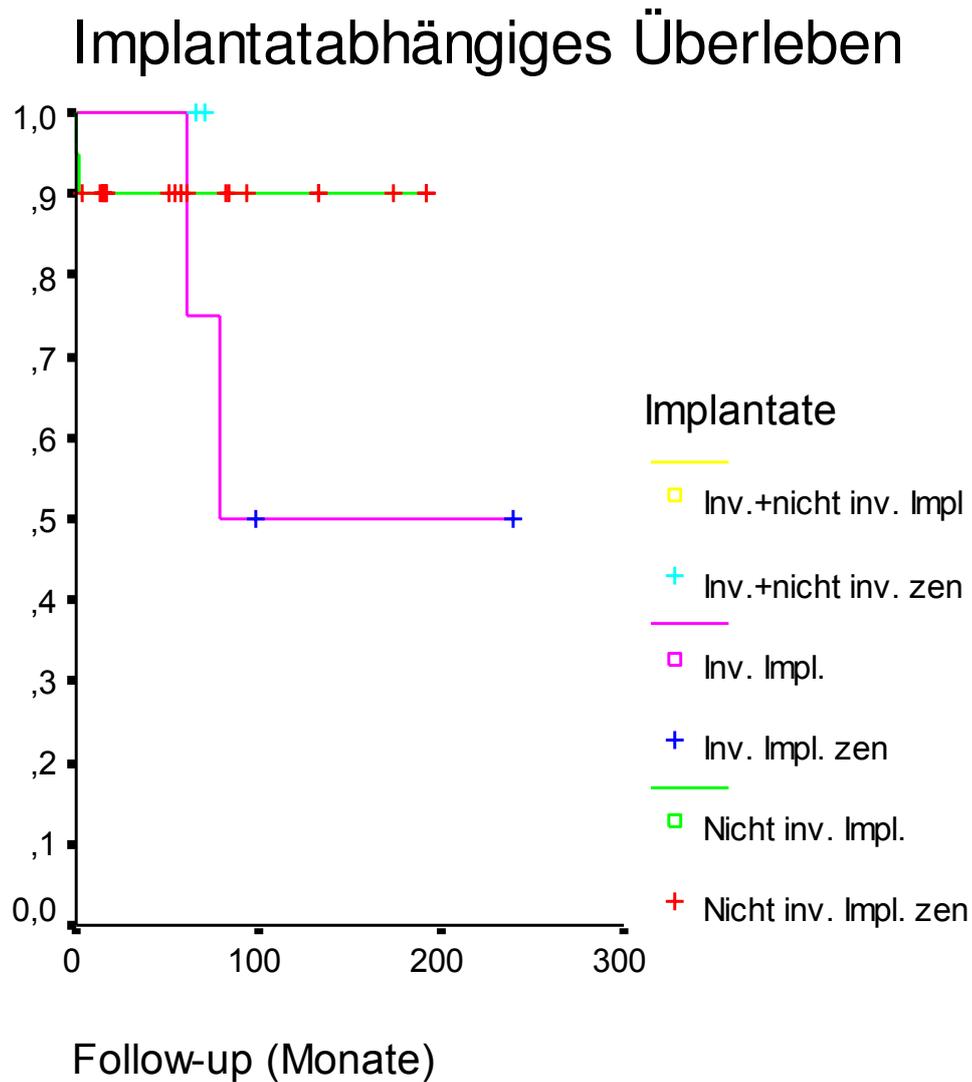


Abb. 14: Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem Borderline-Tumor in Abhängigkeit vom Implantattyp.

zen: zensiert

### **3.2.2 Rezidive**

19 der 113 (16,8%) Patientinnen entwickelten in unterschiedlichen Zeiträumen nach Stellung der Erstdiagnose einen oder mehrere Rezidive. Eine Übersicht stellt Tabelle 14 dar. Jeweils 6 Patientinnen hatten ein FIGO-Stadium I und IV, 5 Patientinnen hatten ein FIGO-Stadium III und eine Patientin hatte ein FIGO-Stadium II. Bei einer Patientin war das FIGO-Stadium nicht bekannt. Die Histologie war in 16 Fällen serös, in 2 Fällen muzinös und in einem Fall unbekannt. Das rezidivfreie Intervall lag zwischen 8 und 120 Monaten (Mittelwert: 54 Monate, Median: 48 Monate).

10 der 19 (52,6%) Patientinnen, die ein Rezidiv entwickelten, waren zum Zeitpunkt der Befragung am Leben. Weitere 9 waren verstorben. In 6 Fällen handelte es sich um eine Borderline-Tumor-relevante Todesursache und in 3 Fällen war es eine nicht Borderline-Tumor-relevante Todesursache gewesen.

**Tabelle 14: Übersicht über die Patientinnen, die ein Borderline-Tumor Rezidiv entwickelten (n=19)**

Fall	Alter bei ED	FIGO-Stadium, Histologie	Monate nach der ED	Verstorben
1	57	IIIC, serös	120	Ja*
2	20	IV, serös	34	Nein
3	75	IC, serös	86	Ja*
4	67	IV, serös	36	Ja
5	31	IC, serös	30	Nein
6	59	IIIA, serös	60	Ja*
7	50	IIIC, unbekannt	48	Ja
8	45	Unbekannt, serös	60, 132, 408	Nein
9	35	IIIC, serös	15	Nein
10	62	IV, serös	96	Ja*
11	32	IV, serös	52, 64	Ja*
12	37	IC, muzinös	30	Nein
13	35	IA, serös	39	Nein
14	46	IV, serös	8, 61	Nein
15	39	IIB, serös	24	Nein
16	20	IV, serös	72	Ja*
17	42	IA, muzinös	87	Ja
18	71	IIIB, serös	10	Nein
19	28	IB, serös	120, 156	Nein

ED: Erstdiagnose

\*: Borderline-Tumor relevante Todesursache

### 3.2.2.1 Rezidivabhängiges Überleben

Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Bezug auf die Rezidive. Es wird deutlich dargestellt, dass das Gesamtüberleben beim Vorhandensein von Rezidiven kürzer ist (P-Wert beim Log-Rank Test: 0,004).

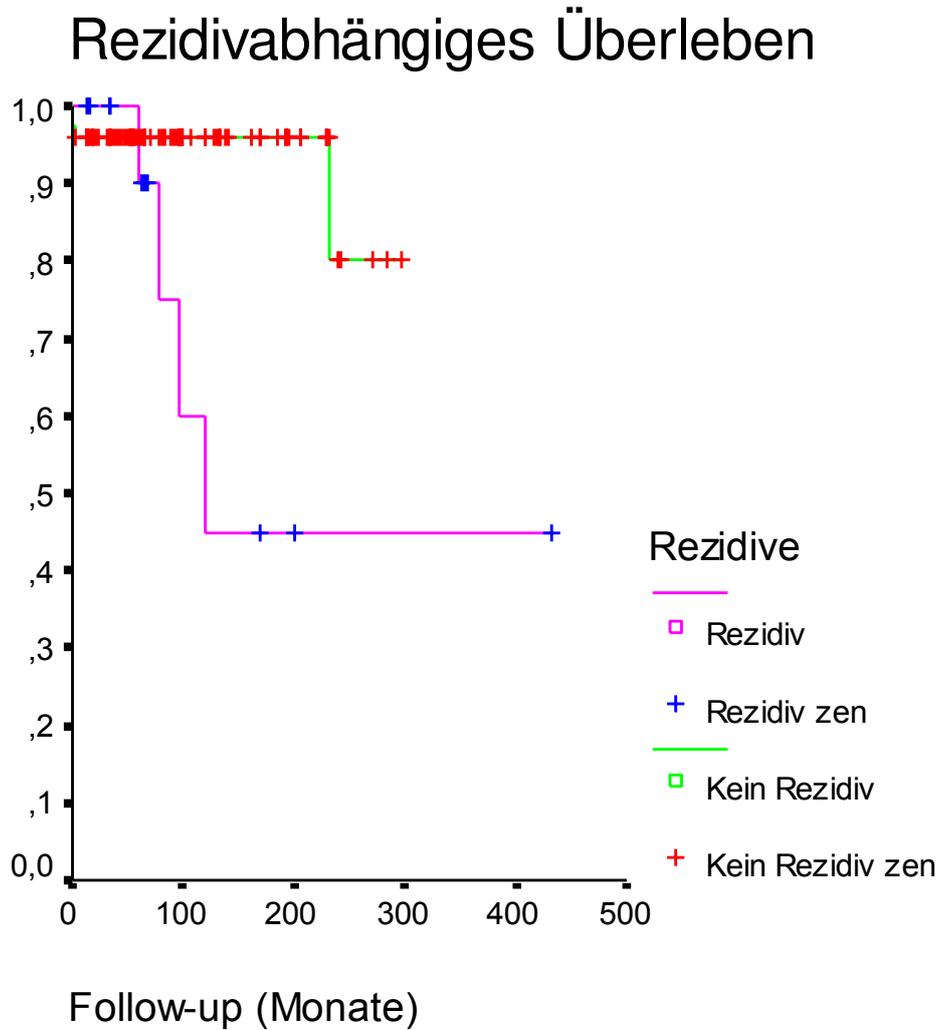


Abb. 15: Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem Borderline-Tumor in Abhängigkeit von Rezidiven.

zen: zensiert

### 3.2.2.2 Morphologie der Rezidive

Die Rezidive kamen in Form von invasiven und nicht invasiven Implantaten vor. In 2 Fällen waren sowohl invasive als auch nicht invasive Implantate vorhanden. In 2 weiteren Fällen hatten die Rezidive die Morphologie von Borderline-Tumoren im kontralateralen Ovar (Tabelle 15).

Eine Mikroinvasion wurde in 2 Fällen in der Rezidivsituation beobachtet, während die mikropapilläre Architektur bei 4 Patientinnen in der Rezidivsituation vorhanden war. In einem Fall war die mikropapilläre Architektur mit nicht invasiven und in 2 Fällen mit invasiven Implantaten kombiniert (Tabelle 16).

**Tabelle 15: Histologie von Rezidiven der Borderline-Tumoren (n=19)**

<b>Invasive Implantate</b>	8
<b>Nicht invasive Implantate</b>	7
<b>Invasive + Nicht invasive Implantate</b>	2
<b>Borderline-Tumor im kontralateralen Ovar</b>	2

**Tabelle 16: Kombination der invasiven und nicht invasiven Implantate mit der mikropapillären Architektur in der Rezidivsituation (n=3)**

<b>Nicht invasive Implantate + Mikropapilläre Architektur</b>	1
<b>Invasive Implantate + Mikropapilläre Architektur</b>	2

Tabelle 17 zeigt die Abhängigkeit der Rezidive von der Art der Implantate im Primärtumor. Die invasiven Implantate sind häufiger mit Rezidiven assoziiert als die nicht invasiven Implantate. Allerdings sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat Test).

**Tabelle 17: Abhängigkeit der Rezidive von der Art der Implantate (n=36)**

<b>n=36</b>	<b>Rezidiv (n=3)</b>	<b>Kein Rezidiv (n=33)</b>
<b>Invasive Implantate (n=7)</b>	2	5
<b>Nicht invasive Implantate (n=29)</b>	1	28

### 3.2.2.3 Ovarialkarzinome in der Rezidivsituation

Eine 28jährige Patientin mit einem Borderline-Tumor des FIGO-Stadiums IB bei Stellung der Erstdiagnose entwickelte nach jeweils 120 und 156 Monaten Rezidive in Form von invasiven Implantaten. Es erfolgte eine Hysterektomie, eine einseitige Adnexektomie, eine Appendektomie und eine Omentektomie. Nach weiteren 12 Monaten (insgesamt 168 Monate nach Stellung der Erstdiagnose) trat der Übergang zum Ovarialkarzinom ein. Zum Zeitpunkt der Befragung, 32 Monate nach diesem Übergang, war die Patientin noch in chemotherapeutischer Behandlung.

### 3.2.3 Follow-up der Patientinnen nach einer Lymphonodektomie

Von den 14 Patientinnen, deren Lymphknoten befallen waren, waren 7 zum Zeitpunkt der Befragung rezidivfrei gewesen, 2 hatten jeweils 15 und 65 Monate nach Stellung der Erstdiagnose Rezidive entwickelt, 2 waren an den Folgen des Tumorleidens jeweils nach 120 und 84 Monaten verstorben und 2 waren an einer nicht Borderline-Tumor relevanten Ursache verstorben. Bei einer Patientin mit befallenen Lymphknoten ist das follow-up nicht bekannt.

Von den 27 Patientinnen, deren Lymphknoten nicht befallen waren, waren 17 gesund, 2 hatten jeweils 168 und 13 Monate nach Stellung der Erstdiagnose Rezidive entwickelt und 3 sind an einer nicht Borderline-Tumor relevanten Ursache verstorben. In 5 Fällen mit befallenen Lymphknoten ist das follow-up nicht bekannt.

## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wird die Biologie der Borderline-Tumoren durch eine systematische Datenbearbeitung untersucht. Es wird ein Patientinnenkollektiv, bestehend aus 151 Fällen mit Borderline-Tumoren des Ovars vorgestellt. Die Größe der Fallzahl, die systematische Analyse der morphologischen Besonderheiten und der Krankengeschichten der Patientinnen, sowie ein follow-up von 86 Monaten (Median) ermöglichen eine Aussage zum biologischen Verhalten der Borderline-Tumoren. Die Datenauswertung ermöglicht eine Diskussion zur Neubewertung diagnostischer und therapeutischer Konzepte.

Die Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden zusammengefasst und mit dem aktuellen Stand der Literatur verglichen. Im Anschluss werden die Resultate der statistischen Auswertung in diesem Kontext bewertet, sowie abschließend Schlussfolgerungen bezüglich möglicher Konsequenzen für weitere Forschungsfragestellungen gezogen.

### **4.1 Altersverteilung**

Für die Wahl des operativen Vorgehens bei Borderline-Tumoren spielt das Alter der Patientin eine entscheidende Rolle. So werden jüngere Patientinnen meistens fertilitätserhaltend operiert, während man bei älteren Patientinnen einen aggressiveren Weg bevorzugt.

Mit 52 Jahren im Median entspricht das Alter unserer Patientinnen der Literatur (47, 48). Es ist bekannt, dass die Patientinnen mit Borderline-Tumoren um einige Jahre jünger als die Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind (49, 50). Laut Sherman beträgt der Anteil der unter 40jährigen beim invasiven Karzinom etwa 10%, wohingegen 2 Drittel der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose über 55 Jahre alt sind (51). Im Unterschied zum Ovarialkarzinom unterliegt die Kurve der Altersverteilung bei den Borderline-Tumoren in unserem Kollektiv einer Normalverteilung. Dennoch sind eventuelle Bias zu berücksichtigen, da es sich um eine retrospektive und damit um eine selektierte Kohorte handelt.

## **4.2 Schwangerschaften und Geburten**

In der Literatur werden als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Borderline-Tumors die Infertilität und die Nulliparität oder eine geringe Anzahl von Schwangerschaften angegeben (34, 36). Dies trifft auch für unser Patientinnenkollektiv zu, in welchem die meisten Patientinnen keine oder nur wenige Schwangerschaften und Geburten in ihrer Vorgeschichte hatten.

## **4.3 Zweitkarzinome**

In der Literatur werden häufig Koinzidenzen der Borderline-Tumoren mit anderen Malignomen beschrieben (52-54). Es sind vor allem die Mamma-, Kolon- und Bronchialkarzinome, die neben den Borderline-Tumoren auftreten. Diese Malignome werden entweder in der Vorgeschichte beschrieben oder nach der Diagnose der Borderline-Tumoren festgestellt.

Eine Koinzidenz des Borderline-Tumors mit anderen Malignomen wird auch in unserem Patientinnenkollektiv beobachtet. Die häufigsten Zweitmalignome sind das Mamma- (6,6%) und das Kolonkarzinom (2,6%). In jeweils einem Fall (0,7%) kommen auch ein Bronchial-, ein Magen-, ein Korpus- und ein Zervixkarzinom vor.

Entsprechend den Angaben des Robert-Koch Instituts lebten im Jahr 2006 242.000 Frauen in Deutschland, bei welchen vor weniger als 5 Jahren die Diagnose eines Mammakarzinoms gestellt wurde. Dies entspricht einer 5-Jahres-Prävalenz von 0,6% (55). Die Prävalenzen für Kolon-, Bronchial-, Magen-, Korpus- und Zervixkarzinom, sowie deren Vergleich mit unserem Patientinnenkollektiv werden in Tabelle 18 dargestellt.

**Tabelle 18: Vergleich von Prävalenzen von Karzinomen in Deutschland mit dem eigenen Patientinnenkollektiv**

	<b>Prävalenz im Jahr 2006 (Robert-Koch-Institut) (55)</b>	<b>Eigenes Patientinnenkollektiv</b>
<b>Mammakarzinom</b>	0,6%	6,6%
<b>Kolonkarzinom</b>	0,3%	2,6%
<b>Bronchialkarzinom</b>	0,05%	0,7%
<b>Magenkarzinom</b>	0,04%	0,7%
<b>Korpuskarzinom</b>	0,11%	0,7%
<b>Zervixkarzinom</b>	0,06%	0,7%

Diese Karzinome kamen bei den Patientinnen, die später einen Borderline-Tumor entwickelten, ca. 10-mal häufiger vor. Es ist bekannt, dass Mutationen des BRCA-1- und BRCA-2-Gens eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Mammakarzinomen und invasiven Ovarialkarzinomen spielen (56). Obwohl Gotlieb et al. (57) einen genetischen Zusammenhang zwischen den Borderline-Tumoren und dem BRCA-1- und BRCA-2-Gen eher für unwahrscheinlich halten, ist nach unseren Daten ein genetischer Hintergrund zu diskutieren. Es sind jedoch weitere Studien nötig, um die genauen Zusammenhänge zu erforschen.

Speziell das gehäufte Auftreten der Mammakarzinome in der Vorgeschichte der Patientinnen mit Borderline-Tumoren ist auffällig. Dies bestätigt die Hypothese, dass das Mammakarzinom ein Risikofaktor für die Entwicklung von Borderline-Tumoren ist. Die Daten erlauben den Rückschluss, dass Patientinnen mit Mammakarzinom die Vaginalsonographie im Tumornachsorgeprogramm empfohlen wird, zumal sonographische Kriterien für einen Borderline-Tumor existieren (37, persönliche Mitteilung Prof. Dr. med. R. Becker, 2011).

#### **4.4 Histologische Verteilung**

Die Verteilung der histologischen Typen in unserem Patientinnenkollektiv unterscheidet sich von der Literatur. Bei uns stellen die serösen Tumoren mit 83,9% die Mehrheit dar, während die muzinösen 10,7% und die gemischten Tumoren 5,3% betragen. Diese Verteilung passt eher zu den Ovarialkarzinomen als zu den in der Literatur berichteten Borderline-Tumoren (40), unsere Daten könnten jedoch Selektion Bias unterliegen. In der Literatur sind die serösen Borderline-Tumoren am häufigsten, jedoch ist der prozentuale Anteil der muzinösen, gemischten und anderen (endometrioiden, klarzelligen, transitionalzelligen, Tumoren vom Brenner-Typ) Tumoren etwas höher als in unserem Kollektiv (47, 53, 58-60).

In der Regel wird dem histologischen Typ der Borderline-Tumoren keine unabhängige prognostische Bedeutung zugeschrieben. Die Unterschiede im Gesamtüberleben hinsichtlich der histologischen Klassifizierung der Borderline-Tumoren (seröse, muzinöse, gemischte) sind bei unserem Patientinnenkollektiv statistisch nicht signifikant. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Lenhard (48) und von Ren (60) beschrieben. Andere Autoren beschreiben eine schlechtere Prognose bei den muzinösen Tumoren. Als Ursache wird die Assoziation mit invasiven Implantaten diskutiert (51, 53, 59, 55, 61). Erwähnenswert ist auch die Theorie, dass die muzinösen Ovarialtumoren Metastasen eines primären muzinösen Adenokarzinoms des Kolons darstellen (62). Aus diesem Grund wird bei der Operation der muzinösen Borderline-Tumoren eine Appendektomie empfohlen (40). Diese Empfehlung wird von unseren Daten nicht unterstützt, da bei uns alle Patientinnen mit einem muzinösen Tumor (mit und ohne Appendektomie) überlebten.

#### **4.5 Implantate**

Peritoneale Implantate können eine invasive und eine nicht invasive Morphologie aufweisen. Das Vorhandensein von invasiven Implantaten stellt nach aktuellem Literaturstand einen entscheidenden Faktor für die Therapie und die Prognose der Borderline-Tumoren dar. Früher wurde ihr prognostischer Wert kontrovers diskutiert, inzwischen ist aber durch Studien bewiesen, dass sie einen wichtigen prognostischen Risikofaktor für die Entwicklung von Rezidiven und das Gesamtüberleben darstellen (3,

19-21, 63-65). Die nicht invasiven Implantate haben hingegen keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (39, 65).

Bei unserem Kollektiv wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 3% der Patientinnen invasive und bei 17% nicht invasive Implantate nachgewiesen. In 2% kamen beide Formen vor. Einige Autoren beschreiben mehr (3, 61) und einige weniger häufig Implantate (58) in ihren Arbeiten. Prat und de Nictolis beschreiben invasive Implantate in 17% und nicht invasive Implantate in 83% ihrer Fälle (3). Die Unterschiede können durch den Einsatz unterschiedlicher morphologischer Kriterien, sowie durch die schwierige morphologische Diagnostik, die eines spezialisierten Gynäkopathologen bedarf, erklärt werden (66). Alle invasiven Implantate wurden bei Patientinnen mit seröser Histologie nachgewiesen. In der Literatur hingegen, sind sie häufiger bei einem muzinösen Borderline-Tumor anzutreffen (61).

Von den 7 Patientinnen, die invasive Implantate aufwiesen, verstarben 2 (28,5%), während von den 28 Patientinnen, die nicht invasive Implantate aufwiesen, 5 verstarben (17,8%). Dies entspricht der Literatur, in der mehr Todesfälle bei den invasiven als bei den nicht invasiven Implantaten beschrieben werden (3, 20, 21, 63, 67).

Im Rahmen einer großen Metaanalyse, beschrieben Seidman et al. die invasiven und nicht-invasiven Implantate als die wichtigsten negativ prognostischen Faktoren für seröse Borderline-Tumoren (39). In unserem Patientinnenkollektiv spielten die Implantate keine signifikante Rolle beim Gesamtüberleben (Multivarianzanalyse). Die Überlebenskurven der Patientinnen mit invasiven und derjenigen mit nicht invasiven Implantaten unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Da es sich jedoch um eine retrospektive Untersuchung handelt, ist es wichtig, dass in jeder Auswertung mögliche Bias berücksichtigt werden, die die Ergebnisse eventuell beeinflusst haben.

Weitere Studien werden benötigt, um klare Kriterien, die eine genaue Klassifizierung der Implantate, sowie die Reproduzierbarkeit der histologischen Auswertungen ermöglichen, zu schaffen. Ebenfalls erstrebenswert sind Studien zur besseren histologischen Klassifizierung, um zukünftig eine höhere Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Pathologen zu erzielen.

#### **4.6 Mikroinvasion und mikropapilläre Architektur**

Die Mikroinvasion ins Stroma stellt einen negativ prognostischen Faktor, unabhängig vom FIGO-Stadium und Implantaten-Status, dar (60, 65). Sie beeinflusst nicht nur das Gesamtüberleben negativ, sondern auch das rezidivfreie Überleben (68, 69). Bei den serösen Borderline-Tumoren wurde die Mikroinvasion in 5% unseres Patientinnenkollektivs beobachtet. Eine multizentrische Studie über die Borderline-Tumoren in Spanien beschreibt die gleiche Frequenz (39). Manche Autoren beschreiben jedoch eine viel höhere Frequenz (3, 21, 65, 70, 71). Dieser Unterschied kann einerseits dadurch erklärt werden, dass unterschiedliche Pathologen nicht immer einheitliche Kriterien für die Definition von Mikroinvasion benutzen, andererseits werden die Auswertungen nicht immer von speziell ausgebildeten Pathologen, sogenannten expert-pathologists vorgenommen. Invasive Implantate waren bei unseren Patientinnen mit Mikroinvasion nicht vorhanden. Dies wird auch von anderen Autoren beschrieben (72, 73). Tabelle 18 stellt einen Literaturvergleich dar.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Frequenz der invasiven Implantate bei den serösen Borderline-Tumoren mit mikropapillärer Architektur (Tabelle 19). Burks et al. (70), sowie Seidman und Kurman (39, 71) beschreiben in 60% bzw. 91% ihrer Fälle das Vorhandensein von invasiven Implantaten, während Eichhorn et al. (21) solche Implantate bei nur 16% seiner Patientinnen beschreiben. Diese Unterschiede kommen dadurch zustande, dass Eichhorn et al. in ihrer Arbeit andere Kriterien für die invasive Natur der Implantate, als diejenigen von Burks et al. und Seidman und Kurman beschrieben, definieren.

Es existieren unterschiedliche Meinungen über die prognostische Rolle der mikropapillären Architektur auf das Überleben und die Entwicklung von Rezidiven. Die geringere Überlebensrate bei Patientinnen mit Borderline-Tumoren im höheren Stadium und einer mikropapillären Architektur scheint möglicherweise mit der Ko-Existenz von invasiven Implantaten zusammenzuhängen (74). Eine mikropapilläre Architektur weisen 12% unserer Patientinnen auf. Dies entspricht den Angaben in der Literatur (3). Ihr Einfluss auf das Überleben näherte sich in der Multivarianzanalyse der Signifikanzgrenze ( $P=0,055$ ).

In unserem Kollektiv beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit Mikroinvasion und mit einer mikropapillären Architektur 100%. Prat und de Nictolis,

Nayar et al, sowie Kennedy und Hart kommen zu ähnlichen Ergebnissen (3, 72, 73). Im Unterschied dazu beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit invasivem Ovarialkarzinom nur 64% (75).

**Tabelle 18: Literaturvergleich: Seröse Borderline-Tumoren mit Mikroinvasion**

	<b>Tavassoli (23)</b>	<b>Nayar et al. (72)</b>	<b>Kennedy und Hart (73)</b>	<b>Prat und de Nictolis (3)</b>	<b>Eigenes Patientinnenkollektiv</b>
<b>Fälle gesamt</b>	18	7	4	20	7
<b>Fälle im fortgeschrittenem Stadium</b>	6	-	1	9	4
<b>Fälle mit invasiven Implantaten</b>	1	0	0	1	0
<b>5-Jahres follow- up</b>	5	6	3	11	3
<b>Am Leben, tumorfrei</b>	4	6	3	9	2
<b>Am Leben mit Rezidiv</b>	0	0	0	1	1
<b>Gestorben am Borderline-Tumor</b>	1	0	0	1*	0
<b>Follow-up &lt; 5 Jahren</b>	13	1	1	5	3
<b>Lost to follow-up</b>	0	0	0	4	1

\*Inkomplettes chirurgisches Staging

**Tabelle 19 : Literaturvergleich: Seröse Borderline-Tumoren im fortgeschrittenen Stadium mit mikropapillärer Architektur**

	<b>Burks et al. (70)</b>	<b>Seidman und Kurman (71)</b>	<b>Eichhorn et al. (21)</b>	<b>Prat und de Nictolis (3)</b>	<b>Eigenes Patientinnenkollektiv</b>
<b>Fälle gesamt</b>	10	11	19	13	18
<b>Fälle mit invasiven Implantaten</b>	6	10	3	1	3
<b>5-Jahres follow-up</b>	5	10	10	9	5
<b>Am Leben, tumorfrei</b>	0	3	6	8	5
<b>Am Leben mit Rezidiv</b>	2	3	2	1	0
<b>Gestorben an Borderline- Tumoren</b>	2	4	2	0	0
<b>Gestorben an anderen Ursachen</b>	1	0	0	0	0
<b>Follow-up &lt; 5 Jahren</b>	5	1	5	3	12
<b>Lost to follow-up</b>	0	0	4	1	1

#### **4.7 Entwicklung des Borderline-Tumors zu einem Ovarialkarzinom**

Bei einem Teil der Borderline-Tumoren findet in der Rezidivsituation eine maligne Transformation statt. Eine 28jährige Patientin mit einem Borderline-Tumor des FIGO-Stadiums IB entwickelte 168 Monate nach der Erstdiagnose ein Ovarialkarzinom. Davor hatte sie mehrere Rezidive mit invasiven Implantaten. 32 Monate nach dem Übergang zum Karzinom war sie zum Zeitpunkt der Befragung noch in chemotherapeutischer Behandlung. Eine Entwicklung von Borderline-Tumoren zu einem Ovarialkarzinom wurde schon von einigen Autoren beschrieben (53, 54). Wenn ein Rezidiv die Morphologie eines Borderline-Tumors hat, wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81% beschrieben. Wenn jedoch das Rezidiv die Form eines invasiven Ovarialkarzinoms annimmt, wird die Überlebensrate auf 68% reduziert (58). Eine Begründung könnte das Vorhandensein von einem gemeinsamen ätiologischen Weg von Borderline-Tumoren und Ovarialkarzinomen sein (52, 76). Gegen diese Theorie spricht die Beschreibung unterschiedlicher genetischer Aberrationen bei Borderline-Tumoren und invasiven Karzinomen (77, 78). Hiernach entwickeln sich die hochgradig invasiven Tumoren nicht auf dem Boden eines Borderline-Tumors.

In einem Literaturreview von Seidman et al. wurde in 23 Fällen eine Transformation eines Borderline-Tumors in ein invasives Karzinom beschrieben (39). Zanetta et al. beschreiben eine geringere Häufigkeit dieser Konversion von 2% (79). Auch Prat beschreibt diesen Übergang in seiner Arbeit (3). Es ist noch unklar, ob diese Transformation eine echte Progression des Borderline-Tumors in das invasive Karzinom darstellt, oder ob das Karzinom ein unabhängiger primärer peritonealer Tumor ist (2, 80).

Ortiz et al. verglichen in ihrer Arbeit die Muster der p53 und K-ras Mutationen zwischen serösen Borderline-Tumoren und serösen Ovarialkarzinomen. 7 von 8 Patientinnen zeigten im Primärtumor andere Mutationen als im Rezidiv. Dies könnte darauf hinweisen, dass das invasive Karzinom nicht aus dem originalen Borderline-Tumor hervorgegangen ist, sondern eine eigene Entität eines Zweitkarzinoms darstellt (80). Eine andere Überlegung wäre die Entwicklung des Karzinoms in Foci von präexistierender Endosalpingiose (81).

Im Gegensatz dazu, haben Tibiletti et al. in ihrer Arbeit das Vorhandensein einer Sequenz in der Entstehung der invasiven Karzinome aus den Borderline-Tumoren, die

der Adenom-Karzinom-Sequenz bei den kolorektalen Karzinomen ähnlich wäre, erforscht (82). Laut dieser Arbeit existiert eine Progression von benignen Ovarialzysten über Borderline-Tumoren zu invasiven Karzinomen. Deletionen in der Region von 6q24-27 stellen hierbei den Anfang der ovariellen Karzinogenese dar. Ein Zusammenhang des Ovarialkarzinoms mit invasiven Implantaten und einer mikropapillären Architektur konnte ebenfalls gezeigt werden.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Daten der Literatur und den eigenen Auswertungen unterschiedliche Verläufe bei Frauen mit Borderline-Tumoren und später invasiven Ovarialkarzinomen. Unsere Arbeit ergibt ein Risiko für die spätere Entwicklung eines Ovarialkarzinoms bei Frauen mit einem Borderline-Tumor von 0,9%. Unabhängig vom genauen Transformationsmechanismus ist jedoch klar, dass die Patientinnen mit Borderline-Tumoren ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung eines invasiven Karzinoms haben (65).

### **4.8 FIGO-Stadieneinteilung**

Die meisten unserer Patientinnen befanden sich bei Stellung der Erstdiagnose im FIGO-Stadium I. Dies entspricht der Literatur (59, 79, 83-85). Es wird jedoch in unserem Kollektiv eine erhöhte Anzahl höherer FIGO-Stadien (FIGO III: 14,5%, FIGO IV: 3,9%) beobachtet als in der Literatur (58). Dies könnte daran liegen, dass die meisten unserer Patientinnen eine komplette Staging-Operation entsprechend den aktuellen FIGO- und AGO-Empfehlungen mit Zytologie, peritonealen Biopsien, Omentektomie und Inspektion des gesamten Abdomens erhielten. Dies führte möglicherweise zu einem Upgrading. Eine weitere Begründung könnte sein, dass alle Patientinnen an einer großen Universitätsklinik operiert wurden und damit einer gewissen Selektion unterliegen.

Es wurde von vielen Autoren beschrieben, dass ein höheres FIGO-Stadium bei der Erstdiagnose einen negativen Prädiktor für das Gesamtüberleben darstellt (63, 67, 84, 86). Auch bei uns erwies sich das fortgeschrittene FIGO-Stadium als ein signifikanter Risikofaktor für eine geringere Überlebenszeit (Kaplan-Meier Überlebenskurven). In der Literatur haben Patientinnen mit FIGO-Stadium I eine Rezidivrate von ungefähr 1%, während Patientinnen mit FIGO-Stadien II, III und IV Rezidivraten bis zu 20% aufweisen

(86). Diese Zahlen liegen bei unseren Patientinnen bei 8% und 32%, jedoch sind unsere Rezidivraten insgesamt höher als in der Literatur beschrieben (47, 48).

### **4.9 Operationsart**

Früher wurden die Borderline-Tumoren als Vorläufer von einem Ovarialkarzinom angesehen und ähnlich operiert, um Rezidive zu vermeiden (79). Heutzutage werden die Borderline-Tumoren weniger aggressiv operiert, in manchen Fällen selbst fertilitätserhaltend.

Laut den aktuellen AGO-Leitlinien erfordert die Therapie der Borderline-Tumoren ein sorgfältiges chirurgisches Staging, welches die bilaterale Adnexektomie, Hysterektomie, die Inspektion des gesamten Abdomens mit Gewinnung einer Spülzytologie, Resektion aller auffälliger Areale und peritonealen Biopsien unauffälliger Areale, sowie eine Omentektomie umfassen soll. Bei muzinösen Borderline-Tumoren sollte eine Appendektomie erfolgen, um eine Ovarmetastase bei einem extraovariellen muzinösen Tumor auszuschließen (1).

Crispens et al. betonen in ihrer Arbeit die Wichtigkeit der radikalen operativen Behandlung dieser Tumoren (86). Die Längsschnittlaparotomie bleibt nach wie vor der bevorzugte Zugangsweg (40). Jedoch zeigten Seracchioli et al., dass auch ein laparoskopischer Zugang risikoarm ist (87, 88). Ein weiterer Vorteil dieser letzten weniger invasiven Methode ist die bessere postoperative Lebensqualität, die schnellere Rekonvaleszenz und das geringere Auftreten von Adhäsionen (60). Trotz der guten Ergebnisse, kann diese Operationsart wegen des inkompletten Stagings, der häufigeren Zystenruptur und der daraus resultierenden Tumorzell-Ausbreitung, sowie der erhöhten Rezidivrate nicht generell empfohlen werden (60). Sie sollte nur für die Behandlung kleinerer Tumoren genutzt und sehr guten gynäkologischen Operateuren nach strengen Kriterien überlassen werden (60).

Viele Patientinnen mit Borderline-Tumoren befinden sich im reproduktionsfähigen Alter und wünschen eine fertilitätserhaltende Operation. Auch der Wunsch nach dem Erhalt der endokrinen Funktion steht im Fokus. Dieses Vorgehen ist mit höheren Rezidivraten assoziiert. Dies scheint nur einen geringen Einfluss auf die Prognose bzw. das Überleben zu haben (1). Viele Autoren empfehlen bei diesem Patientinnenkollektiv,

wenn keine invasiven Implantate vorliegen, das konservative Vorgehen. Dies umfasst die Inspektion des gesamten Abdomens mit Gewinnung einer Spülzytologie, peritoneale Biopsien von allen Regionen des Abdomens, eine unilaterale Adnexektomie, eine Omentektomie und bei muzinösen Tumoren zusätzlich eine Appendektomie (89). Eine aggressivere Operation mit der Entfernung aller verdächtigen Läsionen und Implantate sollte nur bei höheren FIGO-Stadien erfolgen (90). Poncelet et al. vergleichen in einer großen französischen, retrospektiven Studie verschiedene Operationstechniken bei Frauen, bei denen ein Borderline-Tumor frühen Stadiums diagnostiziert wurde (91). Die Patientinnen, die nur durch eine Zystektomie (=Ausschneiden eines zystischen Tumors in der gynäkologischen Onkologie) operiert wurden, zeigten eine größere Rate von intraoperativen Zystenrupturen und späteren Rezidiventwicklungen als die Frauen mit einer unilateralen oder bilateralen Adnexektomie. Ren et al. beschreiben, dass das konservative Vorgehen nicht nur ein signifikanter negativ prognostischer Faktor für die Entwicklung eines Rezidivs ist, sondern auch als unabhängiger Faktor das rezidivfreie Überleben beeinflusst (60). Deswegen bleibt die Zystektomie sehr umstritten. Die signifikant erhöhte Rezidivrate ist mit der Notwendigkeit weiterer Operationen verbunden, jedoch ist eine Heilung bei Rezidiv nach Organerhalt noch möglich. Dies sollte bei der Aufklärung mit der Patientin besprochen werden.

Von den 27 Patientinnen in unserem Kollektiv, die ein fertilitätserhaltendes Vorgehen erhalten hatten, entwickelten 4 (15%) ein Rezidiv im gleichen oder im kontralateralen Ovar nach einer Zeit von 15 bis 39 Monaten nach Stellung der Erstdiagnose. Alle 4 Frauen waren zum Zeitpunkt der Befragung am Leben. Das relative Risiko der Entwicklung eines Rezidivs im gleichen oder kontralateralen Ovar bei Patientinnen, die konservativ operiert wurden, variiert von 12% bis 58%, abhängig von der Vorgehensweise (Zystektomie vs. Adnexektomie) (3, 40, 73, 79, 92, 93).

Das biologische Verhalten der Borderline-Tumoren ist noch nicht vollständig geklärt. Viele Spezialisten bezeichnen sie immer noch als „atypisch proliferative Tumoren“. Dies führt häufig dazu, dass kein komplettes chirurgisches Staging erfolgt. Auf der anderen Seite werden viele der Patientinnen - auch diejenigen im reproduktionsfähigen Alter - überbehandelt. Dies reflektiert die Unsicherheit, die von der Terminologie „borderline Malignität“ und „geringes malignes Potential“ ausgeht. Zur Lösung dieses Problems werden dringend klare Therapieempfehlungen benötigt.

#### **4.9.1 Lymphonodektomie**

Eine systemische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie wird beim Ovarialkarzinom generell empfohlen, hingegen nicht bei den Borderline-Tumoren. Sie ist kein integraler Bestandteil der Staging-Operation, da der Lymphknotenstatus keine gesicherte prognostische oder therapeutische Konsequenz hat (1). Im Unterschied zum Ovarialkarzinom ist eine Lymphknoteninvasion und –metastasierung relativ selten und selten invasiv (94). Zudem ist nicht geklärt, ob diese Lymphknotenimplantate echte Metastasen, in situ transformiertes sekundäres Müller-Epithel oder hyperplastische mesotheliale Zellen sind (95).

In unserem Patientinnenkollektiv wurden eine pelvine Lymphonodektomie bei 29,1% und eine paraaortale und pelvine Lymphonodektomie bei 17,2% der Fälle vorgenommen. Die Lymphknoten waren in 31,8% der Fälle durch den Borderline-Tumor befallen. Diese Zahlen entsprechen denen der Literatur (61, 65). Leake beobachtete in seiner Arbeit, dass der Lymphknotenbefall durch den Borderline-Tumor keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ausübte, jedoch mit einer erhöhten Anzahl an Rezidiven assoziiert war (96). Seidman und Kurman, sowie Longacre beschreiben dagegen das Fehlen einer Assoziation zwischen einem Lymphknotenbefall und Tumorrezidiv oder Gesamtüberleben (39, 65). Da die Anzahl der Lymphonodektomien in dieser Arbeit gering ist, können daraus keine Schlüsse über ihre prognostische Rolle gezogen werden.

#### **4.10 Follow-up**

Die Borderline-Tumoren haben eine exzellente Prognose. In der Literatur werden Überlebensraten von 99% für Patientinnen mit FIGO-Stadium I und 92% für höhere FIGO-Stadien beschrieben (59, 83, 97). Die unterschiedliche Biologie dieser Läsionen macht es jedoch unmöglich, einen einheitlichen Risikostatus festzulegen (79, 97). In den frühen Stadien der Erkrankung findet eine maligne Transformation selten statt (0,7%), während dies in den späteren Stadien und beim Vorhandensein von invasiven Implantaten häufiger der Fall ist (2). Leake beobachtete, dass die Mortalitätsrate mit Zunahme der Zeit des follow-up zunimmt. So kann der Tod auch nach 10 Jahren nach Stellung der Erstdiagnose eintreten (96). Andere Autoren dokumentieren ähnliche

Ergebnisse (64, 81). Obwohl demnach die Patientinnen mit Borderline-Tumoren eine sehr gute 5-Jahres-Prognose haben, besteht ein signifikantes Risiko für die Entwicklung einer weiteren histologischen und klinisch progressiven Erkrankung über einen längeren Zeitraum hinweg. Laut aktueller Literatur sind die einzigen unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs die epithelialen peritonealen Implantate und die Mikroinvasion (58).

In der Literatur wird diskutiert, ob ein längeres und systematisches follow-up einen Nutzen darstellt und ob die frühe Diagnose eines Rezidivs, vor Entwicklung einer klinischen Symptomatik, eine Rolle beim Überleben spielt. Eine verlängerte Nachbeobachtung stellt wegen der unvermeidbaren falsch positiven Ergebnisse einen großen Stressfaktor für die jungen Patientinnen dar. Dazu kommen die hohen Kosten, die durch die Untersuchungen entstehen.

Bei den Borderline-Tumoren sind die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und die mediane Überlebenszeit sehr lang. Aus diesem Grund ist ein langer Beobachtungszeitraum eine zwingende Voraussetzung, um genauere Aussagen zur Natur dieser Tumorentität treffen zu können. In dieser Arbeit wurden die Patientinnen über eine Zeit von 0 bis 432 Monaten beobachtet, mit einem Mittelwert von 99 Monaten und einem Median von 86 Monaten. Sie wurden im Zeitraum von 1973 bis 2008 operiert. Dies stellt einerseits eine Stärke dieser Arbeit dar. Andererseits definierte die FIGO erst im Jahr 1971 diese Tumoren. In diesem Zeitraum fanden viele Änderungen in den Leitlinien, sowie in der Diagnostik und Therapie der Borderline-Tumoren statt.

In einer großen prospektiven follow-up Studie aus Schweden sind 0,8% der Patientinnen an einer Borderline-Tumor-relevanten Ursache (u.a. Operation, Chemotherapie oder Tumorprogression) und 8,3% der Frauen an einer nicht Borderline-Tumor-relevanten Ursache (u.a. Zweitmalignome, kardiovaskuläre Ursachen) innerhalb von 1,5 Jahren nach Stellung der Erstdiagnose verstorben (59). In unserer Arbeit liegen die entsprechenden Zahlen bei 1,8% und 3,5%. Die meisten Todesfälle in unserem Patientinnenkollektiv passierten zu einem späteren Zeitpunkt.

Die Grenzen unserer Arbeit bestehen darin, dass sie eine retrospektive Studie darstellt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte Kohorte. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Daten aus sekundären Quellen, wie Krankengeschichten etc. ermittelt wurden. Die 38 „drop-out“ Frauen haben unser Patientinnenkollektiv beträchtlich reduziert. Unsere

Jahrgangsstatisik macht wahrscheinlich, dass 22 der 38 „drop-out“ Patientinnen an einem altersbedingten Tod verstorben sind. Trotz dieser Einschränkung resultiert eine hohe Anzahl an Patientinnen. Damit werden wichtige Aussagen über die Natur der Borderline-Tumoren ermöglicht. Weitere Studien über die Risikofaktoren und die morphologischen Charakteristika sind erforderlich, um diese komplizierten Tumoren besser zu verstehen und besser behandeln zu können.

### **4.10.1 Rezidive**

Das Risiko einer Rezidiventwicklung ist trotz der guten Prognose der Borderline-Tumoren erhöht. Die Identifikation der Patientinnen der Hochrisikogruppe ist ein essentieller Schritt in der Diagnostik, um die Progression der Erkrankung zu vermeiden.

Bei unseren Patientinnen wurden häufiger Rezidive beobachtet als in der Literatur (16,8% vs. ca. 11%) (47, 48, 58, 60). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs war länger als bei anderen Autoren (Median: 48 Monate vs. ca. 30 Monate) (47, 58, 60). Viele Autoren haben versucht, Risikofaktoren für ein Rezidiv herauszuarbeiten. Die Ergebnisse werden jedoch kontrovers diskutiert (58, 60, 88, 98). Die meisten dieser Studien sind multizentrisch. Dies ist mit einem nicht einheitlichen therapeutischen Konzept und damit mit Aufbau-Bias bei den Ergebnissen verbunden. Cusidó beschreibt in einer Multivarianzanalyse, dass die einzigen unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs die invasiven Implantate und die Mikroinvasion bei der Stellung der Erstdiagnose sind (58). In einer großen chinesischen Studie werden das konservative operative Vorgehen, die Tumorgröße, die Zystenruptur, die bilaterale Erkrankung, das FIGO-Stadium, die mikropapilläre Architektur, die Mikroinvasion und die peritonealen Implantate als unabhängige prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines Rezidivs beschrieben(60).

Die Stadieneinteilung der Rezidive bei unseren Patientinnen ergibt 6 Patientinnen mit FIGO-Stadium I und 12 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Stadium. Bei einer Patientin war das FIGO-Stadium nicht bekannt. Möglicherweise wurden die 6 Patientinnen mit dem FIGO-Stadium I im Rahmen der Erstdiagnose unterklassifiziert. Die Multivarianzanalyse unserer Arbeit ergab, dass die Rezidive eine signifikante Rolle für das Überleben darstellen. Die asymmetrische Lage der oberen und unteren

Vetrauensgrenze bezüglich des Testwertes ergibt sich aus der Schiefe der zugrunde liegenden Chi-Quadrat Test-Verteilung (mit einem Freiheitsgrad).

#### **4.10.2 Adjuvante Therapie**

Laut den aktuellen Leitlinien und Literatur wurde der Nutzen einer adjuvanten Therapie bei Borderline-Tumoren bislang nicht nachgewiesen (1, 99). Einige Autoren empfehlen sie im Falle eines Rezidivs, eines höheren Stadiums, positiver Zytologie, Mikroinvasion, verbliebenen Tumorrests oder invasiven Implantaten (63, 67, 100, 101). Es bleibt dennoch unklar, ob die Therapie-assoziierte Mortalität nicht höher als die Tumor-assoziierte Mortalität ist (47, 83, 84, 102). Zur Klärung bedarf es multizentrischer, randomisierter Studien.

Rustin et al. beschreiben in einer randomisierten Studie über das follow-up von invasiven Ovarialkarzinomen das Fehlen eines Überlebensvorteils für Patientinnen mit Rezidiv in Abwesenheit von klinischer Symptomatik bei einem erhöhten Tumormarker CA-125. Diese Patientinnen wurden 5 Monate früher als die Patientinnen im Vergleichskollektiv mit einer klinischen Symptomatik chemotherapiert. Im Überleben ergaben sich keine Unterschiede (103).

Die Rezidive der Borderline-Tumoren werden in der Regel chirurgisch therapiert. Der Vorteil einer adjuvanten Therapie wurde bisher nicht bewiesen (1). Für die frühe Diagnose der Rezidive wird von manchen Autoren neben der klinischen Untersuchung und dem vaginalen Ultraschall der Einsatz von den Tumormarkern CA-125 und CA-199 empfohlen (92, 104-106), mit allerdings niedriger Sensitivität und Spezifität (107).

## 5. Zusammenfassung

Die Borderline-Tumoren stellen eine heterogene Gruppe von Ovarialtumoren dar, die sich morphologisch und klinisch von benignen Tumoren und Ovarialkarzinomen unterscheiden.

Die vorliegende retrospektive Studie erfasst die Daten von 151 Fällen mit einem Borderline-Tumor des Ovars, die an der Charité-Berlin während des Zeitraumes von 1973 bis 2008 diagnostiziert und behandelt worden waren.

Gegenstand dieser Arbeit ist die systematische Evaluierung, die statistische Auswertung und Neuinterpretation der Ergebnisse, mit dem Ziel, die Biologie der Borderline-Tumoren besser verstehen zu können.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind:

- Die überwiegende Anzahl der Patientinnen zeigte ein FIGO-Stadium I, gefolgt von den Stadien III, II und IV, in absteigender Häufigkeit.
- Zweitkarzinome wurden bei 13,2% der Patientinnen beobachtet. Die zwei häufigsten waren Mamma-, gefolgt von Kolonkarzinomen.
- Bei den muzinösen Tumoren zeigte sich eine Überlebensrate von 100%, unabhängig davon, ob eine Appendektomie durchgeführt worden war.
- Peritoneale Implantate bei Erstdiagnose fanden sich in 33 Fällen (21,9%). Diese waren entweder invasiver oder nicht invasiver Natur.
- Eine Mikroinvasion kam in 8 Fällen (5,3%) und eine mikropapilläre Architektur in 19 Fällen (12,6%) vor.
- Follow-up Informationen waren von 74,8% der Patientinnen erhältlich (Median: 86 Monate, 0-432 Monate). 71,7% waren zum Zeitpunkt der Befragung am Leben und tumor- und rezidivfrei; 8,9% lebten mit progressiver Erkrankung; 12,3% waren an einer nicht Borderline-Tumor-relevanten Todesursache verstorben und 6,2% waren an ihrer Grunderkrankung oder ihrer Therapie verstorben. In einem Fall (0,9%) war der Borderline-Tumor ein Zufallsbefund bei einer Obduktion.
- Laut Multivarianzanalysen ist das Vorhandensein von Rezidiven der einzige statistisch signifikante prädiktive Faktor für das Gesamtüberleben.

- Bei den Überlebenskurven erwiesen sich die FIGO-Stadien (frühe vs. fortgeschrittene), sowie die Rezidive als statistisch signifikant.
- Bei 16,8% der Patientinnen kam es zu einer Rezidiventwicklung. Die Rezidive wiesen die Morphologie von Borderline-Implantaten (nicht invasive Implantate) bzw. von invasiven Implantaten auf.

Folgende Schlussfolgerungen können aus dieser Arbeit für die klinische Praxis gezogen werden:

- Borderline-Tumoren niedriger Stadien erfüllen biologisch die Kriterien eines gutartigen Tumors, während Tumoren höherer Stadien unabhängig von der Art der Implantate ein Risiko für Tumorrezidiv und Tumortod aufweisen. Mikroinvasion bzw. mikropapilläre Architektur im Primärtumor stellen kein prognostisches Merkmal dar.
- Bei muzinösen Borderline-Tumoren und intraoperativ unauffälliger Appendix vermiformis führt die Appendektomie zu keinem Überlebensvorteil. Ihre Notwendigkeit bei der Staging-Operation sollte überdacht werden.
- Das Mammakarzinom ist ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung von Borderline-Tumoren. Eine jährliche Vaginalsonographie der Ovarien bei Patientinnen mit Mammakarzinom wird empfohlen.
- Patientinnen mit einem höheren FIGO-Stadium eines Borderline-Tumors bzw. mit Rezidiven weisen in der Überlebenskurve eine ungünstigere Prognose auf als rezidivfreie Frauen mit niedrigen Stadien.
- Implantate, Mikroinvasion, mikropapilläre Architektur, sowie histologische Subtyp von Borderline-Tumoren sind in der Multivarianzanalyse ohne Bedeutung bezüglich des Gesamtüberlebens.
- Es besteht der Trend, dass invasive Implantate häufiger mit Rezidiven assoziiert sind als nicht invasive Implantate.
- Das therapeutische Konzept von Borderline-Tumoren orientiert sich an individuellen Merkmalen der Patientinnen und des Tumors. Eine Therapieempfehlung in Form von Leitlinien ist aufgrund der Komplexität der Erkrankung und fehlender Daten zur Evidenz nicht möglich.
- Die morphologische Diagnostik von Borderline-Tumoren sollte durch Gynäkopathologen erfolgen.

## 6. Literatur

1. AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.): S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Stand Juni 2009
2. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:120-7
3. Prat J, de Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary. A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-28
4. Taylor HC, Alsop WE. Spontaneous regression of peritoneal implantations from ovarian papillary cystadenoma. *Am J Cancer* 1932;16:1305-25
5. Kühn W, Ruhnke M. Komplette intraperitoneale spontane Remission eines ovariellen Borderlinetumors Stadium IIIc (pelvine Lymphknotenimplantate und Residualtumor >2 cm). *Geburtsh. u. Frauenheilk* 1998;58:204-7
6. Kühn W, Kaufmann M, Feichter GE, et al. DNA flow cytometry, clinical and morphological parameters as prognostic factors for advanced malignant and borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1989;33:360-7
7. Ruhnke M, Dietzenbach W, Kühn W. DNA-cytometry in ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:36
8. Verbruggen MB, van Diest PJ, Baak JP, et al. The prognostic and clinical value of morphometry and DNA cytometry in borderline ovarian tumors: A prospective study. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:35-40
9. Kühn W. Die Bedeutung der quantitativen Histologie und Zellkinetik für die Prognose des Ovarialkarzinoms. Habilitationsschrift, Universität Carola Ruperto Heidelberg, Universitäts-Frauenklinik 1990
10. <http://www.gesundheit.redio.de/Bilder%20Geschlechtssystem/uterus.jpg>
11. Scully RE: World Health Organization. International classification of tumours. Histological typing of ovarian tumors, 2<sup>nd</sup> edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio 1999
12. Pickel H, Tamussino K. History of gynecological pathology. XIV. Hermann Johannes Pfannenstiel. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:310–4
13. Abel C, Bandler SW. Gynecological pathology. A manual of microscopic technique and diagnosis in gynecological practice for students and physicians. William Wood & Company: New York 1901

14. Taylor HC: Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:204-30
15. International Federation of Obstetrics and Gynecology. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;50:1-7
16. Ditzenbach A. DNA-Image-Zytometrie an epithelialen benignen, borderline und malignen Ovarialtumoren. Dissertationsschrift, Freie Universität Berlin, Frauenklinik des Klinikums Benjamin Franklin 2001
17. Russell P, Bannatyne P. Introduction to mullerian epithelial and mesenchymal tumors. In: *Surgical pathology of the ovaries*. Churchill Livingstone 1996:191-252
18. Böcker et al.: *Pathologie*, 3. Auflage 2004. Elsevier GmbH, München
19. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001;25:419-32
20. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of serous borderline tumors: Histologic features and prognosis. *Cancer* 1988;62:2212-22
21. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, et al. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns. A study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999;23:397-409
22. Kommos F, Richter B, Breitbach GP. Borderline-Tumoren des Ovars. *Gynäkologe* 2001;34:1003-12
23. Tavassoli FA. Serous tumors of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1988;1:407-14
24. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990;21:397-403
25. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO annual report, vol. 24. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:107-38
26. Kiechle, Marion B. *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 1. Auflage 2007. Elsevier GmbH, München
27. Prat J. Ovarian tumors of borderline malignancy (tumors of low malignant potential): A critical appraisal. *Adv Anat Pathol* 1999;6:247-74
28. Auranen A, Grenman S, Makinen J, et al. Borderline ovarian tumors in Finland: epidemiology and familial occurrence. *Am J Epidemiol* 1996;144:548-53
29. Bjorge T, Engeland A, Hansen S, et al. Trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumours in Norway, 1954-1993. *Int J Cancer* 1997;71:780-6

30. Harlow BL, Weis NS, Lofton S. Epidemiology of borderline ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:71-4
31. Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, et al. Intraabdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2009;99:424-7
32. Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, et al. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1991;42:124-30
33. Kaern J, Tropé CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1972 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993a;71:1810-20
34. Harris R, Whittemore AS, Itnyre J and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. *Am J Epidemiol* 1992;136:1204-11
35. Potashnik G, Lunenfeld E, Levitas E, et al. The relationship between endogenous oestradiol and vitamin D3 metabolites in serum and follicular fluid during ovarian stimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1992;7:1357-60
36. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:575-85
37. Becker RH. Sonomorphologie des inneren Genitale der Frau unter besonderer Berücksichtigung der gesunden und erkrankten Adnexe. Ein Beitrag zur Früherkennung und Beurteilung der Tumore des inneren Genitale der Frau. Habilitationsschrift. Freie Universität Berlin, Klinikum Steglitz 1992
38. Hoskins PJ. Ovarian tumors of low malignant potential: borderline epithelial ovarian carcinoma. In: Lawton FG, Neijt JP, Swenerton KD (eds) *Epithelial cancer of the ovary*. BMJ, London 1995:112-35
39. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31:539-57
40. Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, et al. Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht. *Geburtsh Frauenheilk* 2009;69:807-33
41. Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, et al. Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2009;92:736-41

42. Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T, et al. Complete lymph node dissection: is it essential for the treatment of borderline epithelial ovarian tumors? *Arch Gynecol Obstet* 2010;13
43. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall 1991
44. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958;53:457-81
45. Goldhirsch A, Wood CW, Senn HJ, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-5
46. Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O et al. Postoperative mortality in The Netherlands: A population-based analysis of surgery-specific risk in adults. *Anaesthesiology* 2010;112:1105-15
47. Rettenmaier MA, Lopez K, Abaid LN, et al. Borderline ovarian tumors and extended patient follow-up: an individual institution's experience. *J Surg Oncol* 2010;101:18-21
48. Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C, et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: Relapse and survival in large patient cohort. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2009;145:189-94
49. Hamidou Z, Causeret S, Dabakuyo TS et al. Population-based study of ovarian cancer in Cote d'Or: prognostic factors and trends in relative survival rates over the last 20 years. *BMC Cancer* 2010;10:622
50. Modugno F, Ness RB, Wheeler JE. Reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann Epidemiol* 2001;11:568-74
51. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2004;100:1045-52
52. Bouchardy C, Fernandez S, Merglen A, et al. Increased risk of second cancer among patients with ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2008;109:210-4
53. Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, et al. Borderline ovarian tumors in Vaud, Switzerland: incidence, survival and second neoplasms. *Br J Cancer* 1999;79:4-6
54. Levi F, Randimbison L, Blanc-Moya R, et al. Second neoplasms after invasive and borderline ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:216-9
55. Robert Koch Institut. *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. 7. Ausgabe 2010

56. Lee JS, John EM, McGuire V, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with or without BRCA mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:359-63
57. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:780-3
58. Cusidó M, Balagueró L, Hernandez G, et al. Section of Gynecologic Oncology and Breast Pathology of Spanish Federation of Gynecologic Oncology (SEGO). Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* 2007;104:617-22
59. Akeson M, Zetterqvist BM, Dahllof K, et al. Population based cohort follow-up study of all patients operated for borderline ovarian tumor in western Sweden during an 11-year period. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:453-9
60. Ren J, Peng Z, Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2008;110:162-7
61. Fotopoulou C, Schumacher G, Schefold GC, et al. Systematic evaluation of the intraoperative tumor pattern in patients with borderline tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1550-5
62. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 2005;123:13-57
63. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, et al. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998;82:1096-103
64. Gilks CB, Alkushi A, Yue JJ, et al. Advanced-stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 49 cases. *Int Gynecol Pathol* 2003;22:29-36
65. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): Outcome-based study of 276 patients with long-term ( $\geq 5$ -Year) Follow-Up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:707-23
66. Kühn W, Breitbach GP. Borderlinetumoren des Ovars. Ein Beitrag zur Vielfalt der Histologie, zum Ploidiebegriff und zur Therapie. *Frauenarzt* 2000;41:1299-308
67. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, et al. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998;83:2157-63
68. Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, et al. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002;99:11-7

69. Anfinan N, Sait K, Ghatage P, et al. Ten years experience in the management of the borderline ovarian tumors at Tom Baker Cancer Center. *Arch Gynecol Obstet* 2010;21
70. 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* 1996;20:1319-30
71. 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* 1996;20:1331-45
72. Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, et al. Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1996;27:521-7
73. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors): a long term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-86
74. Bell DA, Longacre TA, Prat J et al. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 2004;35:934-48
75. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997:919-86
76. Parazzini F, Restelli C, La Vecchia C, et al. Risk factors for epithelial ovarian tumours of borderline malignancy. *Int J Epidemiol* 1991;20:871-7
77. Mayr D, Hirschmann A, Lohrs U, et al. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol* 2006;103:883-7
78. Singer G, Kurman RJ, Chang H-W, et al. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol* 2002;160:1223-8
79. Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2658-64
80. Ortiz BH, Ailawadi M, Colitti C, et al. Second primary of recurrence? Comparative patterns of p53 and K-ras mutations suggest that serous borderline ovarian tumors

- and subsequent serous carcinomas are unrelated tumors. *Cancer Res* 2001;61:7264-7
81. Silva EG, Tornos C, Zhuang Z, et al. Tumor recurrence in stage I ovarian serous neoplasms of low malignant potential. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:1-6
  82. Tibiletti MG, Bernasconi F, Furlan D, et al. Chromosome 6 abnormalities in ovarian surface epithelial tumors of borderline malignancy suggest a genetic continuum in the progression model of ovarian neoplasms. *Clin Cancer Res* 2001;7:3404-9
  83. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2002;86:34-7
  84. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, et al. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gyn Oncol* 1992;47:150-8
  85. Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: state of the art. *Semin Oncol* 1998;25:372-80
  86. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, et al. Response and survival rates in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002;99:3-10
  87. Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, et al. Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young women with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2001;76:999-1004
  88. Maneo A, Vignali M, Chiari S, et al. Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2004;94:387-92
  89. Schmalfeldt B, Pfisterer J. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Zuckschwerdt Verlag 2007: 1. Auflage, ed. K.O.d.A.G.O. e.V.
  90. Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, et al. Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2009;92:736-41
  91. Poncelet C, Fauvet R, Boccar J, et al. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:565-71
  92. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999;85:905-11

93. Morris RT, Gershenson DM, Silva EG, et al. Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2000;95:541-7
94. Hart WR. Borderline ovarian tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005;18:33-50
95. Chang SJ, Ryu HS, Chang KH, et al. Prognostic significance of the micropapillary pattern in patients with serous borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:476-81
96. Leake JF. Tumors of low malignant potential. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992;4:81-5
97. Suh-Burgmann E: Long term outcomes following conservative surgery for borderline tumors of the ovary: A large population based-study. *Gynecol Oncol* 2006;103:841-7
98. Boran N, Cil AP, Tulunay G. Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:845-51
99. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25:2928-37
100. Sevcik L, Klat J, Koliba P, et al. Radical surgical therapy and role of adjuvant chemotherapy in ovarian tumors of borderline malignancy. *Cesk Gynek* 2004;69:488-92
101. Coumbos A, Sehouli J, Chekerov R. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer* 2009;100:1731-8
102. Morice P, Camatte S, Rey A, et al.: Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Ann Oncol* 2003;14:592-8
103. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009;27:18
104. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, et al. Serum CA125, carcinoembryogenic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78:16-20
105. Uzan C, Kane A, Rey A, et al. How to follow up advanced-stage borderline tumours? Mode of diagnosis of recurrence in a large series stage II-III serous borderline tumours of the ovary. *Ann Oncol* 2010;16

106. Lenhard MS, Nehring S, Nagel D, et al. Predictive value of CA 125 and CA 72-4 in ovarian borderline tumors. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:537-42
107. Schem Ch, Bauerschlag DO, Meinhold-Heerlein I, et al. Benign and borderline tumors of the ovary. *Ther Umsch* 2007;64:369-74

## **7. Anhang**

### ***7.1 Erklärung der Selbstständigkeit***

„Ich, Anastasia Lazarou, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinisches follow-up von Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 03.03.2011

Anastasia Lazarou

## **7.2 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### **7.3 Danksagung**

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kühn für die Bereitstellung dieses Themas und die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen zur Fertigstellung dieser Arbeit. Durch seine konstruktive Unterstützung habe ich wertvolle Erfahrungen gesammelt.

Mein Dank gilt zudem Frau Dr. Alexandra Coumbos, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe für die ausgezeichnete Zusammenarbeit. Aufgrund ihrer kontinuierlichen, engagierten und kompetenten Betreuung war sie eine wichtige Ratgeberin bei dieser Arbeit.

Bei Prof. Dr. Jalid Sehoul und Frau Dr. Christina Fotopoulou, Virchow Klinikum der Charité-Berlin, bedanke ich mich für die Bereitschaft, mir Aktenmaterial von Patientinnen mit Borderline-Tumoren zur Verfügung zu stellen.

Herrn Dr. Heinz Burger, Freie Universität Berlin, danke ich für seine freundliche und zugleich kritische Beratung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Frau Claudia Scharpe vom Archiv des Charité-Klinikums Benjamin Franklin danke ich für ihre Hilfe während der Datensammlung.

Bei meiner Familie und Freunden bedanke ich mich herzlich für die verständnisvolle und geduldige Unterstützung, mit der sie mich während der gesamten Zeit der Promotion begleitet und bestärkt haben.