

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie  
Campus Virchow  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

**Prospektive Evaluierung eines online basierten Datenregisters  
für Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luisa Skupin  
geb. Kretzschmar

Datum der Promotion: 17.09.2021

Den Betroffenen,  
meiner Familie und Dir.

# Inhaltsverzeichnis

---

Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	8
Zusammenfassung .....	10
Abstract .....	11
1. Einleitung .....	13
1.1. Borderline-Tumore des Ovars (BOT) .....	14
1.1.1. Begriffsklärung .....	14
1.1.2. Epidemiologie .....	15
1.1.3. Klinik und Diagnose .....	15
1.2. Histopathologie und Klassifikation .....	16
1.2.1. Histologie der Borderline-Tumore des Ovars .....	16
1.2.2. Histopathologische Zusatzmerkmale .....	19
1.2.3. Implantate und Metastasen .....	20
1.2.4. Klinisch-pathologische Stadieneinteilung .....	21
1.3. Therapie und Prognose .....	21
1.3.1. Therapie .....	21
1.3.2. Prognose .....	23
1.4. Zielsetzung .....	24
2. Material und Methoden .....	25
2.1. Datenregister und Patientenkollektiv .....	25
2.2. Statistik .....	27
3. Ergebnisse .....	28
3.1. Alter bei Erstdiagnose .....	29

3.2. Gynäkologische und onkologische Anamnese .....	30
3.3. Histopathologische Eigenschaften und Präsentation der Borderline-Tumore des Ovars und Low-Grade Ovarialkarzinome .....	31
3.3.1. Tumorstadium .....	31
3.3.2. Histologie .....	33
3.3.3. Aszites .....	34
3.3.4. Zytologie .....	34
3.3.5. Prätherapeutische Tumormarker CA 125 .....	34
3.4. Operationen .....	35
3.4.1. BOT-Kollektiv.....	35
3.4.2. LGOC-Kollektiv .....	42
3.5. Systemische Therapien .....	45
3.6. Follow-Up .....	45
3.7. Rezidive .....	46
4. Diskussion .....	49
4.1. Altersverteilung .....	50
4.2. Gynäkologische und onkologische Anamnese .....	50
4.3. Histopathologische Eigenschaften und Präsentation .....	51
4.4. Operationen.....	56
4.5. Systemische Therapien .....	60
4.6. Nachbetreuung und Nachverfolgung des Krankheitsgeschehens (Follow-Up).....	61
4.7. Anwendbarkeit und Ausblick .....	61
5. Literaturverzeichnis .....	63
6. Anhang.....	73
7. Eidesstattliche Erklärung .....	75
8. Lebenslauf.....	76

8.1. Publikationsliste .....	76
9. Danksagung.....	78

# Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: Dualistisches Prinzip der Tumorentstehung nach Singer et al. 2005.....	18
Abbildung 2: Teilnehmende gynäkologische Kliniken.....	26
Abbildung 3: Gruppierung nach Alter bei Erstdiagnose- Patientinnen mit BOT (n=300).....	29
Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose bei BOT und LGOC .....	29
Abbildung 5: Zweitkarzinome bei Patientinnen mit BOT in absoluten Zahlen (n=300) .....	31
Abbildung 6: Exaktes Tumorstadium nach FIGO bei Patientinnen mit BOT (n=300) .....	32
Abbildung 7: Exaktes Tumorstadium nach FIGO bei Patientinnen mit LGOC (n=16).....	32
Abbildung 8: Follow-Up Status bei Patientinnen im BOTKollektiv .....	46
Abbildung 9: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) nach (RKI, 2019).....	74

# Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Klassifikation von Ovarialtumoren nach FIGO und TNM 2014 .....	22
Tabelle 2: Patienten- und Tumorcharakteristika der analysierten Gesamtkollektive BOT (n=300) und LGOC (n=16) .....	28
Tabelle 3: Tumorpräsentation von BOT für Alterskohorten $\leq/\geq$ 45 Jahre bei Erstdiagnose .....	33
Tabelle 4: CA 125 Werte im Vergleich zu FIGO bei Patientinnen mit BOT.....	35
Tabelle 5: Operationsindikation nach Situation bei Patientinnen mit BOT in absoluten Zahlen (n=300) .....	36
Tabelle 6: Kinderwunsch und fertilitätserhaltendes Vorgehen bei Patientinnen im BOT-Kollektiv .....	38
Tabelle 7: Chirurgische Maßnahmen und Staging - Primäroperation (n=298), differenziert nach Alter .....	40
Tabelle 8: Chirurgische Maßnahmen und Staging - Zweitoperation (n=166), differenziert nach Alter .....	41
Tabelle 9: Chirurgischer Zugangsweg, Maßnahmen und Staging in Erst- und Zweitoperation bei Patientinnen mit LGOC (n=16) .....	44
Tabelle 10: Klinische Details der BOT-Patientinnen, die Chemotherapie erhielten (BOT-Kollektiv) .....	45
Tabelle 11: Klinische Merkmale der Patientinnen mit Rezidiv (BOT-Rezidivkollektiv, n=15) ....	47
Tabelle 12: Klinische Merkmale der Patientinnen mit Rezidiv (LGOC-Kollektiv).....	48
Tabelle 13: Erfasste Daten .....	73
Tabelle 14: Zeit zwischen den Operationen (BOT-Kollektiv).....	74

# Abkürzungsverzeichnis

---

AE	Appendektomie
BOT	Borderline-Tumor des Ovars ( <i>Borderline Ovarian Tumor</i> )
BSO	bilaterale Salpingo-Oophorektomie
eBOT	endometrioider Borderline-Tumor des Ovars
ED	Erstdiagnose
EOC	epitheliales Ovarialkarzinom
F	Fisher's exact Test
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique
HE	Hysterektomie
Histo	Histologie
IVF/IXCI	In-vitro-Fertilisation/ Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
k.A.	keine Angaben
LAP	Laparotomie
LGOC	Low-grade Ovarialkarzinom
LGSOC	Low-grade seröses Ovarialkarzinom
LMP	niedrig malignes Potenzial ( <i>low malignant potential</i> )
LNE	Lymphonodektomie
LSK	Laparoskopie
mBOT	muzinöser Borderline-Tumor des Ovars
MOC	muzinöses Ovarialkarzinom
n	Anzahl
n.b.	nicht bekannt
n.e.	nicht erhoben
OE	Omentektomie
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> )
OvCa	Ovarialkarzinom
PE	peritoneale Probenentnahme
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>progression-free survival</i> )



PMP	Pseudomyxoma peritonei
PR	Prävalenzrate
sBOT	seröser Borderline-Tumor des Ovars
smBOT	seromuzinöser Borderline-Tumor des Ovars
SZ	Spülzytologie
T	Student's-t-Test
U	Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U)
USO	unilaterale Salpingo-Oophorektomie
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )
$X^2$	Pearson's Chi-Quadrat Test
Z.n.	Zustand nach

# Zusammenfassung

---

Borderline-Tumore des Ovars (BOT) machen 8-20% der epithelialen Ovarialtumore aus. Patientinnen erkranken im Durchschnitt 10 Jahre früher an BOT als EOC. Die allgemeine Prognose ist günstig, Rezidive treten allerdings zu 40% erst nach >5 Jahren auf. Während Stagingqualität und makroskopischer Tumorrest anerkannte Einflussfaktoren auf das Überleben beim EOC und BOT sind, ist der Einfluss des Abstandes zwischen Primäroperation und Komplettierungsoperation oder einzelner operativer Teilprozeduren nicht endgültig geklärt. Das Vorgehen bei BOT folgt weitestgehend dem operativen Staging des EOC, richtet sich jedoch insbesondere in höheren FIGO Stadien, noch immer sehr nach Erfahrung und Fertigkeiten des Operateurs.

Diese Arbeit analysiert die im ersten deutschen online Borderline-Register prospektiv gesammelten Daten von 300 Patientinnen mit BOT und 16 mit LGOC, die zwischen Januar 2010 und März 2016 in Berliner Kliniken behandelt wurden.

38,6% der Patientinnen waren zum Diagnosezeitpunkt jünger als 45 Jahre. Diese Patientinnen wurden signifikant häufiger minimalinvasiv gestaged und deutlich häufiger fertilitätserhaltend operiert ( $p < 0,001$ ), als Patientinnen über 45 Jahren ( $p = 0,11$ ). Gleichzeitig wurden bei jüngeren Patientinnen deutlich häufiger fortgeschrittene Erkrankungsstadien festgestellt ( $\geq$ FIGO II) (24% vs. 12,5%,  $p = 0,020$ ).

In der Primäroperation wurden am häufigsten die Ovarialzystenexstirpation (<45 Jahren vs.  $\geq$ 45 Jahren; 38,3% vs. 6%;  $p < 0,001$ ), unilaterale Ovaryektomie (42,6% vs. 30,6%;  $p = 0,046$ ), bilaterale Ovaryektomie (9,6% vs. 54,6%;  $p < 0,001$ ), Entnahme peritonealer Proben (42,6% vs. 43,2%;  $p = 1$ ) und Spülzytologie (49,6% vs. 64,5%;  $p = 0,012$ ) durchgeführt. Ein komplettes Staging mit BSO lag nach Komplettierungsoperation bei insgesamt 37% der Patientinnen vor, sowie zusätzlich 19,3% mit fertilitätserhaltendem Staging.

Das durchschnittliche Follow-Up betrug 21,6 Monate und umfasste 62,7% der Patientinnen, wobei bei 15 Patientinnen Rezidive beobachtet wurden. 12/15 (80%) wurden primär inkomplett gestaged und waren jung (60% <25 Jahre, 20% 25,1-45 Jahre).

Mit dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass online basierte Datenregister valide und repräsentative Tools sind um insbesondere Daten für seltene Erkrankungen multizentrisch prospektiv zu erfassen.

Erkrankungsspezifisch lässt sich feststellen, dass das junge Alter vieler Patientinnen mit BOT, sowie die unabgeschlossene Familienplanung und das gleichzeitig fortgeschrittene Erkrankungsstadium eine besondere Herausforderung an das Therapiemanagement, die Aufklärung der Patientinnen und die langfristige Nachsorge stellt. Es sollte insbesondere bei jungen Patientinnen noch mehr auf ein umfassendes Staging geachtet werden. Zudem sollte explizit auf die Empfehlung zur Komplettierung nach fertilitätserhaltendem Vorgehen eingegangen werden. Die hohe Rate an fertilitätserhaltendem Vorgehen und das späte Auftreten von Rezidiven verlangt nach einer ausführlichen Patientenberatung, individuellen patientenbezogenen Therapiemodalitäten und einer hohen Compliance bei der Nachsorge, in die die Patientinnen lebenslang miteinbezogen werden müssen.

## Abstract

Borderline Ovarian Tumours (BOT) make up 8-20% of epithelial ovarian tumours. On average women with BOT are 10 years younger upon diagnosis than those EOC. Overall prognosis is favourable, although 40% of recurrences occur after >5 years. Whilst the impact of staging quality and macroscopic tumour residue are recognized factors on survival in EOC and BOT, the impact of time-interval between primary surgery and completion of staging and importance of individual surgical procedures have yet to be completely understood.

We analysed data of 300 patients collected in the first prospective online registry for BOT in Germany with 300 cases of BOT and 16 LGOC, treated between 2010 and March 2016 within participating hospitals in Berlin.

At diagnosis 38,6% of BOT patients were < 45 y.o.a.. These patients were significantly more likely to be staged laparoscopically and have fertility-sparing surgery ( $p < 0,001$ ) than patients aged >45 years ( $p = 0,11$ ). Surgical procedures within those < 45 y.o.a comprised less measures. Simultaneously younger patients presented with advanced disease more frequently ( $\geq$  FIGO II) (24% vs 12,5%),  $p = 0,020$ ).

The most common surgical procedures within primary surgery were (selected by age <45 and ≥ 45 respectively): unilateral cystectomy (38,3% vs. 6%;  $p < 0,001$ ), USO (42,6% vs. 30,6%;  $p = 0,046$ ), BSO (9,6% vs. 54,6%;  $p < 0,001$ ), peritoneal probing (42,6% vs. 43,2%;  $p = 1$ ) and cytology (49,6% vs. 64,5%;  $p = 0,012$ ). Complete surgical staging with BSO after completion surgery was achieved in 37% of patients plus 19,3% with fertility-sparing USO and otherwise complete staging.

Average follow-up was 21,6 months (62,7% patient follow-up). Recurrence occurred in 15 patients, of whom 80% were young and had been incompletely staged upon primary surgery (60% < 24,99 y., 20% 25-44,99 y.).

We were able to show that online based data-registries are valuable tools to multiculturally and prospectively collect data for rare diseases. Acquired data is representative to that described in the literature.

Patients young age, associated incomplete family planning combined with advanced disease poses a special challenge to management of therapy, patient's education of disease and long-term follow-up. Even more care should be given to extensive staging and advice to complete surgical staging after primary fertility sparing surgery needs to be given explicitly to young patients.

The high rates of fertility-sparing procedure and the late recurrent of disease oblige us to a detailed counselling of our patients, individual patient-related forms of therapy and a high compliance with lifelong aftercare, in which patients need to be actively involved.

# 1. Einleitung

---

Borderline-Tumore des Ovars (BOT) sind eine seltene Entität unter den Ovarialtumoren, deren Diagnose oft zufällig nach der operativen Abklärung und Resektion suspekter ovarieller Raumforderungen gestellt wird. Mit ihren Kernatypien, vermehrter mitotischer Aktivität jedoch fehlender Stromainvasion stehen die BOT morphologisch an der Grenze zwischen benignem und malignem Wachstum (Tavassoli and Devilee, 2003, Hart, 2005a, Coumbos et al., 2009).

Die Diskrepanz der in der Literatur verwendeten Terminologie sowie die Diversität der beschriebenen Therapiekonzepte zeigt mit welcher Unsicherheit diese Erkrankung lange Zeit behaftet war und auch heute noch ist. Zudem erschwert die sich verändernde Terminologie und Klassifikation den Vergleich mit älteren Daten.

Eine besondere Herausforderung für die Behandelnden stellt die adäquate Therapie dar, da sowohl das Erreichen einer optimalen onkologischen Sicherheit, als auch der Erhalt der Fertilität in dieser Patientengruppe führend sind. Aufgrund des jungen Alters der Betroffenen und der allgemein hervorragenden Prognose tendieren manche Operateure (teilweise auch auf Wunsch der Patientinnen) zu einem minimalinvasiven und auch fertilitätserhaltenden Vorgehen. Da sich das operative Staging und Management an dem des Ovarialkarzinoms orientiert, verfolgte man lange Zeit das Ziel einer maximalen Tumorresektion, welches mitunter die Hysterektomie mit Salpingo-Oophorektomien, systematische Lymphonodektomie und Deperitonealisierung umfasste. Aus heutiger Sicht ist dieses radikale Vorgehen aufgrund der allgemeinen Gutartigkeit der BOT nicht mehr erforderlich, ohne dass die onkologische Sicherheit darunter leidet (Sehouli et al., 2002, Coumbos et al., 2009, Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Da die monozentrischen Patientenkollektive auf Grund der Rarität dieser Erkrankung klein sind, fehlen ausgiebige Untersuchungen und prospektive Datensammlungen. Hieraus ergibt sich die dringende Notwendigkeit für große prospektive, multizentrische Untersuchungen.

Vor dem Hintergrund dieser Problematik initiierte das koordinierende Tumorzentrum Berlin 2009 in Zusammenarbeit mit 13 Berliner Kliniken ein online basiertes Datenregister für Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars (BOT). In diesem Borderline-Register konnten

neben den anonymisierten Stammdaten der Patientinnen auch deren klinische Informationen gespeichert und aktualisiert werden.

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der ersten fünf Jahre seit Gründung des Online Borderline-Registers prospektiv evaluiert.

## 1.1. Borderline-Tumore des Ovars (BOT)

### 1.1.1. Begriffsklärung

Die Erstbeschreibung der heute als Borderline-Tumore klassifizierten Ovarialtumore erfolgte 1898 durch Hermann Johannes Pfannenstiel, welcher sie als papilläre ovariale Zystadenome beschrieb, deren „klinische Eigenschaften an Malignität grenzten“ (Pickel and Tamussino, 2003). Auch Carl Abel beschrieb 1901 proliferierende papilläre Zystadenome, die sich „an der Grenze zwischen benignem und malignem Wachstum“ bewegten (Abel, 1901).

1929 wiederum prägten *Taylor et al.* den Begriff „semimaligner Tumor“ und beschrieben die Borderline-Tumore des Ovars als eine Entität, deren Prognose deutlich besser war als die des Ovarialkarzinoms (Taylor, 1929). In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden multiple Synonyme für diese Tumorentität verwandt; so wurde Anfang der 1950er Jahre etwa von *Kottmeier* der Ausdruck „Tumore mit fraglicher Malignität“ vorgeschlagen (Kottmeier, 1952).

Die *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique* (FIGO) definierte die Tumore mit niedriger potentieller Malignität („tumours of low malignant potential“) 1971 als Zystadenome bzw. Tumore mit proliferativer Aktivität sowie Kernatypien, doch ohne destruierendes invasives Wachstum (FIGO, 1971).

In der WHO-Klassifikation von 1973 tauchen die Synonyme „tumours of borderline malignancy“ und „carcinoma of low malignant potential“ (LMP) auf (Serov et al., 1973). Jedoch fanden diese Termini nicht überall Einzug in die Nomenklatur- so beschrieben viele Pathologen bis weit in die 1990er Jahre seröse und muzinöse BOT als gut differenzierte Zystadenokarzinome. Eine Arbeit von *Leitao et al.* zeigt, dass in einem großen Zentrum 29% aller zwischen 1980 und 2000 diagnostizierten und als solche auch operativ und systemisch

behandelten Ovarialkarzinome im Frühstadium tatsächlich als BOT re-klassifiziert werden müssten (Leitao et al., 2004).

Erst seit der WHO-Klassifikation von 2003 wurden die Begriffe „carcinoma of low malignant potential“, „tumor of low malignant potential“ und „tumors of borderline malignancy“ durch den Begriff „borderline ovarian tumors“ (BOT) ersetzt. Dies erfolgte nicht zuletzt um eine deutliche Abgrenzung zu den Ovarialkarzinomen zu schaffen (Tavassoli and Devilee, 2003). Seitdem hat sich der Begriff „borderline ovarian tumor“ oder im Deutschen „Borderline-Tumor des Ovars“ in der Literatur und im Alltag durchgesetzt.

Vor der Änderung der WHO-Klassifikation wurden BOT mit invasiven und nicht-invasiven Implantaten in einer Kategorie zusammengefasst. Aufgrund der Histopathologie, der invasiven Natur der Implantate und den prognostisch ungünstigeren Verläufen wurden die serösen BOT mit invasiven Implantaten im Rahmen der neuen WHO-Klassifikation für Ovarialtumore von 2014 als low-grade (G1) seröse Ovarialkarzinome (LGSOC) re-klassifiziert (Kurman et al., 2014).

### 1.1.2. Epidemiologie

BOT umfassen 8-20% aller Ovarialtumore epithelialer Herkunft (Harlow et al., 1987, Trope et al., 2012) und treten mit einer Inzidenz von 1,8-5,5/100.000 Frauen/Jahr auf (Coubos et al., 2009, Hannibal et al., 2011).

### 1.1.3. Klinik und Diagnose

Patientinnen mit BOT bleiben klinisch oft stumm, sodass BOT oft erst im Rahmen von abdominalen Eingriffen wie Sectiones, Appendektomien oder auch Zystenektomien diagnostiziert werden. Bei großen Tumoren kann es wiederum aufgrund von Verdrängung im Bauchraum zu einer Vielzahl unspezifischer Symptome, wie beispielsweise: Übelkeit, Inappetenz, Schmerzen, Obstipationen sowie Zunahme des abdominalen Umfangs, kommen.

Anders als bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, welches sich ebenfalls lange Zeit klinisch inapparent zeigt, haben die signifikant jüngeren Patientinnen mit BOT zumeist weder Aszites noch ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium (Kaern et al., 1993a).

Eine routinemäßige (transvaginale) Sonographie bei symptomfreien Patientinnen ist derzeit keine empfohlene gynäkologische Praxis (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Stellen sich jedoch in der Sonographie zystische Strukturen an den Ovarien dar, so sind sonomorphologisch folgende Kriterien zu beachten: ovariale Binnenstruktur, Zystenanzahl sowie deren Architektur, Kommunikation zwischen evtl. Zysten bzw. Septendicke. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Beurteilung der Grenzkonturen der Außen- und Innenwand zukommen, sowie der Echogenität und -verteilung (Timmerman et al., 2016).

## 1.2. Histopathologie und Klassifikation

### 1.2.1. Histologie der Borderline-Tumore des Ovars

Ovarialtumore lassen sich laut WHO-Klassifikation entsprechend des histogenetischen Ursprungs in drei Obergruppen unterteilen (Scully and Sobin, 1999, Kurman et al., 2014):

- i) epitheliale Tumore
- ii) Keimstrang-Stroma Tumore
- iii) Keimzelltumore.

Borderline-Tumore des Ovars gehören in die Gruppe der epithelialen Ovarialtumore.

Sie zeigen eine komplexe papilläre Wachstumsstruktur, die jedoch weder destruierend noch stromainvasiv verläuft. Des Weiteren erfüllen sie mindestens zwei der folgenden Kriterien: papilläre epitheliale Sprossung, Atypien bzw. Mehrschichtigkeit des Epithels, zunehmende mitotische Aktivität gegenüber benignen Tumoren und allgemeine nukleäre Atypien (Hart, 2005a, Tavassoli and Devilee, 2003).

BOT werden, analog zum invasiven Ovarialkarzinom (OvCa), nach den Epithelien differenziert, aus denen sie hervorgehen. Man unterscheidet: *seröse*, *muzinöse*, *endometrioide*, *klarzellige* und *seromuzinöse* BOT sowie Mischtypen (Hart, 2005a, Trope et al., 2000).



Das *transitionalzellige* BOT und Karzinom entfallen in der neuen Klassifikation, während der Begriff des *seromuzinösen* (zuvor muzinös-endocervicalen) BOT/Karzinom hinzukam (Meinhold-Heerlein et al., 2015).

Die Mehrzahl der Tumore (>90%) teilt sich auf die Subgruppen der serösen und muzinösen BOT auf. Anders als beim Ovarialkarzinom macht der muzinöse Subtyp jedoch beim BOT einen weitaus größeren Anteil aus (43% statt <10% beim OvCa) (du Bois et al., 2009).

Neben den oben genannten histologischen Merkmalen zeichnen sich die *serösen* Borderline-Tumore (sBOT) vor allem durch multiple fadenförmige Papillen mit ausgedehnten komplex-hierarchischen Verzweigungen aus (Hart, 2005a).

Während die sBOT und low-grade serösen Ovarialkarzinome (LGSOC) lange Zeit als komplett getrennte Entitäten angesehen wurden, konnte in jüngerer Vergangenheit mittels immunpathologischer Studien eine Verbindung der beiden nachgewiesen werden (Caduff et al., 1999, Shih et al. and Kurman, 2004). Bei der Pathogenese wird hierbei von einer Adenom-Karzinom-Sequenz auf dem „Low-Grade-Pathway“ ausgegangen, die sich durch Änderungen im Regulationsweg der Gene BRAF und KRAS manifestieren (siehe Abbildung 1), (Singer et al., 2005). Es sei darauf hingewiesen, dass lediglich 2% aller sBOT maligne entarten.

Die *muzinösen* Borderline-Tumore (mBOT) imponieren als glatt begrenzte, schleimgefüllte Zysten des Ovars und treten im Gegensatz zu den sBOT meist unilateral auf (Hart, 2005a, Trope et al., 2012). Während man die mBOT vor Änderung der WHO-Klassifikation in solche des *intestinalen* und *endocervicalen* Typs unterteilte, sind nach neuer Klassifikation lediglich die intestinalen mBOT als muzinös zu werten. Die früheren mBOT des *endocervicalen* Typs sind nun im Typ des *seromuzinösen* BOT (smBOT- neue definierte Entität) wiederzufinden, wobei mindestens zwei Müller'sche Differenzierungen diese Diagnose bedingen (Kurman et al., 2014, Meinhold-Heerlein et al., 2016).

Während die früheren mBOT vom *endocervicalen* Typ (heute smBOT) auf Zellebene den endocervicalen Zellen ähneln und intrazytoplasmatisch Muzin aufweisen, zeichnen sich die deutlich häufiger auftretenden mBOT vom *intestinalen* Typ (85% aller mBOT) durch proliferierendes muzinöses Epithel aus (Tavassoli and Devilee, 2003, McCluggage, 2010). Beide Subtypen, der mBOT und smBOT, können mit intraepitheliale Karzinom und Mikroinvasion einhergehen (Kaern et al., 1993a).

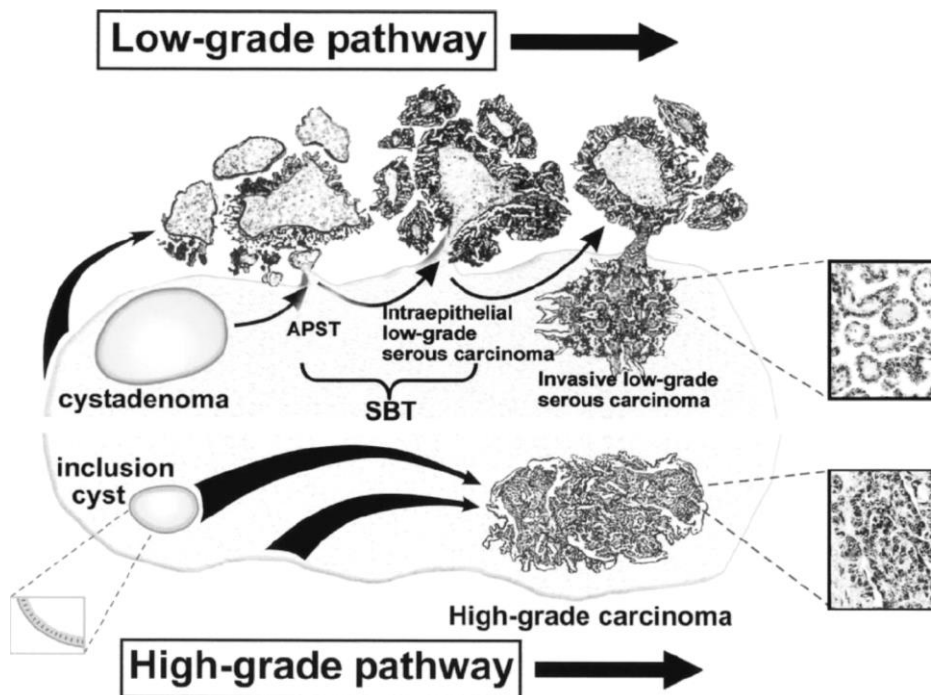


Abbildung 1: Dualistisches Prinzip der Tumorentstehung nach Singer et al. 2005

Der einst von *Fox und Langley* eingebrachte Begriff des „serumuzinösen Tumors“ wurde durch die Arbeiten von *Shappell et al. 2002* als ein Synonym des mBOT vom *endocervicalen* Typ anerkannt (*Shappell et al., 2002, Kurman and Shih Ie, 2016*) und mit der neuen WHO-Klassifizierung etabliert (*Meinhold-Heerlein et al., 2016*). Dies liegt in der Tatsache begründet, dass neben den muzinösen Zellen außerdem auch vermehrt seröse Zellen (wie beim sBOT) zu finden sind (*Scully and Sobin, 1999, Kurman et al., 2014*).

*Rutgers und Scully* beschrieben 1988 erstmals eine Signifikanz im simultanen Auftreten von Endometriose und *endocervicalem* mBOT am ipsilateralen Ovar (*Rutgers and Scully, 1988a, Kurman and Shih Ie, 2016*). Dies steht im scharfen Kontrast zu den mBOT des *intestinalen* Typs, die praktisch nie zusammen mit Endometriose auftreten (*Rutgers and Scully, 1988a, Rutgers and Scully, 1988b, Hendrickson and Kempson, 1993*).

*Endometrioider* BOT (eBOT) allein treten hingegen eher selten auf (1-4% aller BOT).

Der Ausschluss von Stromainvasion ist sowohl bei mBOT als auch eBOT aufgrund des glandulären Wachstums stets eine große Herausforderung an die Histopathologie (*Kaern et al., 1993b, Trope et al., 2012*).

## 1.2.2. Histopathologische Zusatzmerkmale

### Mikropapilläres Wachstum

Mikropapilläres Wachstum findet man ausschließlich in sBOT (Kurman and Shih le, 2008). Borderline-Tumore mit mikropapillärem Wachstum weisen häufig ein höheres Erkrankungsstadium auf, sowie Oberflächenbeteiligung, peritoneale Aussaat und die damit einhergehend erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit (Vang et al., 2017).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen mikropapillärem Wachstumsmuster und invasiven Implantaten wurde bereits früh hergestellt (Burks et al., 1996, Seidman and Kurman, 1996), weshalb die Forderung von manchen Autoren laut wurde sBOT mit mikropapillärem Wachstumsmuster unter neuem Namen, „mikropapilläres seröses Ovarialkarzinom“, zusammenzufassen. Aufgrund neuer molekulargenetischer Erkenntnisse erhielt diese Terminologie jedoch weder Eingang in die WHO-Klassifikation noch in die neue FIGO-Klassifikation (Prat, 2014).

### Mikroinvasion

In 10-15% aller sBOT tritt Mikroinvasion auf (Prat and De Nictolis, 2002). Die Mikroinvasion beschreibt einen Zustand minimaler Stromainfiltration durch Zellgruppen des sBOT, wobei die Ausdehnung eines Focus definiert ist als weniger als 3 mm (Bell and Scully, 1990) und die gesamte Stromainfiltration 10 mm<sup>2</sup> bzw. 5% des Tumors nicht überschreitet (Tavassoli, 1988, Tavassoli and Devilee, 2003, Buttin et al., 2002).

Im Gegensatz zum mikropapillären Wachstum ist Mikroinvasion bisher nicht als unabhängiger Prognosefaktor beschrieben. Zwar fanden mehrere Arbeitsgruppen einen Zusammenhang zwischen Mikroinvasion, invasiven Transformationen und erhöhter Rezidivrate (Longacre et al., 2005, Cusidó et al., 2007), eine Multicenter-Studie von *du Bois et al.* mit 950 Patientinnen mit BOT hingegen konnte keine Signifikanz für Mikroinvasion als unabhängigen Prognosefaktor belegen (du Bois et al., 2013).

## Pseudomyxoma peritonei

Pseudomyxoma peritonei (PMP) umschreibt diffusen gallertartigen Aszites mit zellarmen Mukus sowie muzinöse Ablagerungen am Peritoneum (Moran and Cecil, 2003) und geht mit einer verschlechterten Prognose für Patientinnen mit BOT einher.

Verschiedene muzinöse Tumorentitäten können mit PMP auftreten, jedoch findet man PMP insbesondere bei muzinösen intestinalen Neoplasien der Appendix (Ansari et al., 2016). Molekulargenetische Studien legen nahe, dass der Ursprung des PMP und auch der assoziierten BOT aus muzinösen Appendixtumoren hervorgeht (Szych et al., 1999). Dies könnte die prognostisch ungünstigen Effekte des PMP auf Patientinnen mit BOT erklären (Bevan et al., 2010).

### 1.2.3. Implantate und Metastasen

Fernmetastasen wurden bei BOT bislang nicht beschrieben.

Erkrankungsspezifische morphologische Merkmale der sBOT sind die peritonealen Absiedlungen, sogenannte Implantate, welche man wiederum in invasive und nicht-invasive Implantate unterteilt (Cadron et al., 2007, Hart, 2005a). Implantate treten bei bis zu einem Drittel aller Patientinnen mit BOT auf (Seidman and Kurman, 2000, du Bois et al., 2013).

Typische Lokalisationen für diese Implantate sind das Peritoneum des kleinen Beckens aber auch das große Netz (Omentum majus) (Fotopoulou et al., 2009). Bei fortgeschrittenem Erkrankungsstadium können sich diese Implantate auf das Peritoneum des gesamten Bauchraumes ausdehnen und insbesondere im Bereich des peritonealen Umschlages rechts hinter der Leber (Morison-Grube) oder links zwischen Milz und linker Niere (Koller-Pouch) absiedeln.

Die nicht-invasiven Implantate bestehen aus Inseln atypisch proliferierenden epithelialen Zellen, die das Peritoneum nicht durchbrechen (Hart, 2005a).

Invasive Implantate hingegen infiltrieren das Bauchfell und wachsen destruierend. Hierbei ist insbesondere ihre Unregelmäßigkeit sowie die vermehrte intraperitoneale Streuung

charakteristisch. Sie kommen bei einem Drittel der Patientinnen in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium ( $\geq$  FIGO II) vor (Cusidó et al., 2007, Lenhard et al., 2009, Fotopoulou et al., 2009) und zeigen eine deutlich schlechtere Prognose (Prat and De Nictolis, 2002, Lenhard et al., 2009).

Mit der neuen WHO-Klassifikation der Ovarialtumore aus dem Jahr 2014 sind jene Tumore, die invasive Implantate zeigen jedoch neu klassifiziert worden- sie gelten fortan als low-grade Ovarialkarzinom (LGOC) (Kurman et al., 2014). Dementsprechend gibt es nur noch Borderline-Tumore mit non-invasiven Implantaten. Da das Onlineregister jedoch begonnen wurde bevor diese Veränderungen Standard waren, muss ein Teil der im Register erfassten Patientinnen nunmehr umdeklariert werden als Patientinnen mit einem LGOC. Dieses Kollektiv ist gesondert ausgewiesen und ausgewertet.

#### 1.2.4. Klinisch-pathologische Stadieneinteilung

Die Borderline-Tumore des Ovars werden im klinischen Alltag, wie das Ovarialkarzinom auch, nach der FIGO-Klassifikation eingeteilt. Hierbei handelt es sich vornehmlich um eine klinische Einteilung des operativen Befundes (Prat, 2014).

Zur allgemein klinisch-pathologischen Einteilung wird die von der WHO etablierte Klassifikation maligner Tumore nach TNM angewandt (Sobin et al., 2009, Wittekind and Meye, 2010). Beide Klassifikationen bestehen nebeneinander (siehe Tabelle 1).

### 1.3. Therapie und Prognose

#### 1.3.1. Therapie

Therapie der Wahl beim BOT ist die Operation.

Die Standardoperation umfasst die bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Omentektomie und maximale Tumorsektion inklusive aller evtl. vorhandenen Implantate (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Um ein komplettes Staging zu erreichen, sollte, neben der Entfernung aller

makroskopisch auffällig erscheinenden Areale, außerdem eine Probenentnahme an unauffälligen Stellen des Peritoneums sowie eine Spülzytologie erfolgen. In 6-50% der Fälle ist bei einem vermeintlichen Stadium I nach korrekter Staging-Operation die tatsächliche Tumorausdehnung deutlich höher (Camatte et al., 2004, Trillsch et al., 2014, du Bois et al., 2013).

Der Uterus kann, sofern dieser unauffällig erscheint, auf Patientinnenwunsch belassen werden (Menczer et al., 2012).

Tabelle 1: Klassifikation von Ovarialtumoren nach FIGO und TNM 2014

<b>FIGO</b>	<b>TNM</b>	<b>Tumorausdehnung</b>
<b>I</b>	<b>T1-N0-M0</b>	Tumor begrenzt auf Ovarien
<b>IA</b>	1a	Tumor auf ein Ovar begrenzt, Kapsel intakt, keine Oberflächenbeteiligung, keine malignen Zellen in Aszites oder Spülzytologie
<b>IB</b>	1b	Tumor auf beide Ovarien begrenzt, Kapsel intakt, keine Oberflächenbeteiligung, keine malignen Zellen in Aszites oder Spülzytologie
<b>IC</b>	1c	Tumor auf ein oder beide Ovarien begrenzt, Kapselruptur bzw. Tumor an der Oberfläche und/oder maligne Zellen in Aszites oder Peritoneallavage
<b>IC1</b>	T1c1	Chirurgisch: Zysteneröffnung
<b>IC2</b>	T1c2	Kapselruptur vor chirurgischem Eingriff
<b>IC3</b>	T1c3	Maligne Zellen in Aszites oder Abdominallavage
<b>II</b>	<b>T2-N0-M0</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien sowie Tumorausbreitung im kleinen Becken
<b>IIA</b>	2a	Tumorausbreitung auf Tube(n) und/oder Uterus
<b>IIB</b>	2b	Tumorausbreitung auf andere intraperitoneale Beckengewebe
<b>III</b>	<b>T1 bis T3 - N1-M0</b>	Tumor ein oder beider Ovarien und Ausbreitung im Peritonealraum außerhalb des Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>IIIA</b>	T1/T2-N1-M0	Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>IIIA1(i)</b>		Metastasen ≤ 10 mm Durchmesser
<b>IIIA1(ii)</b>	T3a2-	Metastasen > 10 mm Durchmesser
<b>IIIA2</b>	N0/N1-M0	Mikroskopische peritoneale Metastasen außerhalb des Beckens mit oder ohne Lymphknotenmetastasierung
<b>IIIB</b>	3b-N0/N1-M0	Makroskopische Peritonealmetastasen max. Ausdehnung ≤ 2 cm jenseits des Beckens mit oder ohne Lymphknotenmetastasierung
<b>IIIC</b>	3c-N0/N1-M0	Makroskopische Peritonealmetastasen max. Ausdehnung >2 cm jenseits des Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen inkl. Kapsel von Leber oder Milz (jedoch ohne Parenchyembefall)
<b>IV</b>	<b>Jedes T, jedes N, M1</b>	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet (jenseits der Peritonealmetastasen)
<b>IVA</b>		Pleuraerguss mit malignen Zellen
<b>IVB</b>		Parenchymatöse Metastasen im Bauchraum und extraabdominale Metastasen

Laut deutscher Leitlinie sollten bei mBOT außerdem eine Appendektomie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019) um einen intestinalen Primarius auszuschließen. Neuere Übersichtsarbeiten sprechen sich jedoch bei unauffälligem Appendix gegen eine Appendektomie aus (Cheng et al., 2017, Gungorduk et al., 2017, Colombo et al., 2019).

Während die Prognose bei BOT im Allgemeinen sehr gut ist, liegt in der fertilitätserhaltenden Operation ein vertretbares, dennoch erhöhtes Risiko zum Rezidiv. Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen kann nach entsprechender Aufklärung über das erhöhte Rezidivrisiko (2- bis 4-fach erhöht (Yokoyama et al., 2006)) gewählt werden. Unabhängig davon wird ein komplettes Staging mit Omentektomie, Spülzytologie und peritonealer Probenentnahme empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Der Nutzen einer Komplettierungsoperation nach abgeschlossener Familienplanung wird diskutiert (Morice et al., 2011). Patientinnen sollten unbedingt über das Für und Wider einer Komplettierungsoperation aufgeklärt werden.

Für den Zugangsweg wurden in der Leitlinie keine spezifischen Aussagen getroffen. Allgemein ist zu beachten, dass eine Tumorverschleppung durch Zystenpunktion oder-ruptur zu vermeiden ist (Tinelli et al., 2009). Auch die systematische Lymphonodektomie bietet den Patientinnen keinen Überlebensvorteil und sollte daher bei unauffälligem Lymphknotenstatus vermieden werden (Kanat-Pektas et al., 2011, Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Ein langfristiges klinisches Follow-Up wird empfohlen, da Rezidive auch mit einer hohen Latenz auftreten können.

### 1.3.2. Prognose

Die Prognose bei BOT ist im Allgemeinen, mit einem stadienunabhängigen 5-Jahres-Überleben von weit über 90%, sehr gut (Trillsch et al., 2014).

Wie beim Ovarialkarzinom ist das FIGO Stadium auch beim BOT der wichtigste Prognosefaktor (du Bois et al., 2013), wobei dessen Eignung zum Staging von BOT, einer nicht primär malignen Erkrankung, kritisch bewertet werden sollte. Zuweilen hilft das Heranziehen zusätzlicher Faktoren, wie das Vorhandensein von Implantaten, eine treffendere prognostische Aussage treffen zu können.

Während nur knapp 5% aller Patientinnen im FIGO Stadium I ein Rezidiv erleiden, betrifft dies in höheren Erkrankungsstadien ( $\geq$ III FIGO) bis zu 25% (Lenhard et al., 2009, du Bois et al., 2009). Gleichzeitig sinkt bei fortgeschrittener Erkrankung das progressionsfreie Überleben (PFS) (Ren et al., 2008).

Weitere Risikofaktoren für das progressionsfreie Überleben (PFS) sind Tumorruptur während der Operation, inkomplettes Staging sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen (Ewald-Riegler et al., 2012).

Auch die Güte der Operationstechnik (komplettes Staging) bzw. das Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit ist prognostisch bedeutsam. So sinkt das PFS bei nicht erreichter Tumorfreiheit von annähernd 100% auf bis zu 78% (Romeo et al., 2013). *Du Bois et al.* beschreiben in der bisher größten Serie von BOT, dass 44% der Patientinnen mit BOT initial nicht adäquat gestaged worden waren. Diese Patientinnen profitieren signifikant von der Komplettierungsoperation, vermutlich, so *du Bois*, da Staging und erreichte Tumorfreiheit „zwei Seiten der gleichen Medaille“ sind (du Bois et al., 2013).

Außerdem spielt auch der histologische Typ für die Prognose eine Rolle. So zeigen Patientinnen mit mikropapillärem sBOT vermehrt Implantate und ein höheres Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose (Burks et al., 1996), was wiederum in sich selbst ein prognostisch ungünstiger Faktor ist.

## 1.4. Zielsetzung

Ziel des Borderline-Tumor-Registers war es multizentrisch die epidemiologischen und klinischen Daten für Patientinnen mit BOT aus dem Ballungsgebiet Berlin zu erfassen. Zudem sollte die Umsetzbarkeit eines online basierten Datenregisters überprüft und mit den Daten aus bereits bekannten Registerformen verglichen werden.

Eine Darlegung und Evaluierung der gewonnenen Daten erfolgt mit dieser Arbeit.



## 2. Material und Methoden

---

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Evaluation eines online basierten Datenregisters zu Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars, die zwischen dem 01.01.2010 bis zum 31.03.2016 an den teilnehmenden Berliner Kliniken behandelt bzw. angebunden waren.

### 2.1. Datenregister und Patientenkollektiv

Das Borderline-Register wurde als Registerstudie durch die Projektgruppe OVAR des Tumorzentrum Berlins, dem Dachverband der Berliner Tumorzentren, entwickelt und konzipiert.

In Zusammenarbeit mit der NOGGO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), dem Tumorzentrum Berlin und den 12 partizipierenden Berliner Kliniken für Gynäkologie (siehe Abbildung 2) wurde unter der Führung der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs, Charité-Universitätsmedizin Berlin ein Konsens erarbeitet welche Daten im BOT-Register erfasst werden sollten (siehe Anhang Tabelle 13).

Es erfolgte die datenschutzrechtliche Überprüfung des geplanten Forschungsvorhabens mit einem positiven Statement des Datenschutzbeauftragten (Geschäftszeichen 531.965.2 vom 18.09.2009). Die Datensammlung und Eingabe erfolgten durch die registrierten Zentren über die eCRF (Firma Alcedis GmbH). Das Datenmanagement sowie die abschließende Erfassung und Auswertung erfolgten durch das EKZE im Rahmen des Tumorbank Ovarialkarzinom Netzwerkes (Ethikvotum AVD-Nr.: 2004-000034, Vorgangsnummer: 207/2003). Separate Patienteneinwilligungen wurden nicht vorgesehen, da diese jeweils über eine Anpassung des Patientenvertrags der teilnehmenden Abteilungen/Kliniken erfolgte.

Nach Erhalt der rechtlichen Grundlage wurde das online basierte Datenregister unter der Webadresse <http://www.borderline-register.de> etabliert.

Auf dieser Website konnten die geschulten Mitarbeiter\*innen individualisiert und rund um die Uhr, passwortgeschützt Daten eingeben. Jeder partizipierenden Klinik wurde hierfür eigens ein Zugang eingerichtet bzw. jedem verifizierten Nutzer.

Die Kliniken konnten die Patientendaten ebenfalls im Papierformat an die Charité übersenden, die in Folge die Eingabe übernahm. Einschlusskriterien waren, dass die Patientinnen sich zwischen dem 01.01.2010 bis zum 31.03.2016 aktiv in mindestens einer der teilnehmenden Kliniken in Behandlung eines BOT, dessen Rezidiv oder dessen Folgen befanden. Das Datum der Erstdiagnose war zur Erfassung im Datenregister unerheblich.

Die Patienteninformationen wurden individuell aus den klinikeigenen Krankenblättern und Dokumentationssystemen entnommen. Eine Nachbetreuung und -verfolgung der Erkrankungssituation wurde im Rahmen der Tumornachsorge der Kliniken durchgeführt oder aber in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kolleg\*innen. Die Dokumentation im Onlinedatenregister oblag jeweils der behandelnden Klinik.

Insgesamt wurden 334 Datensätze erfasst. Aus diesen wurden neun Fälle komplett ausgenommen, bei denen der letzte Kontakt der Patienten zur Klinik vor dem 01.01.2010 lag. Zudem wurden die Datensätze von Patientinnen, die in unterschiedlichen Kliniken dokumentiert wurden (Doppelanlage) zusammengeführt. Patientinnen, die nach aktueller WHO-Klassifikation ein LGOC haben, wurden gesondert ausgewiesen und ausgewertet.

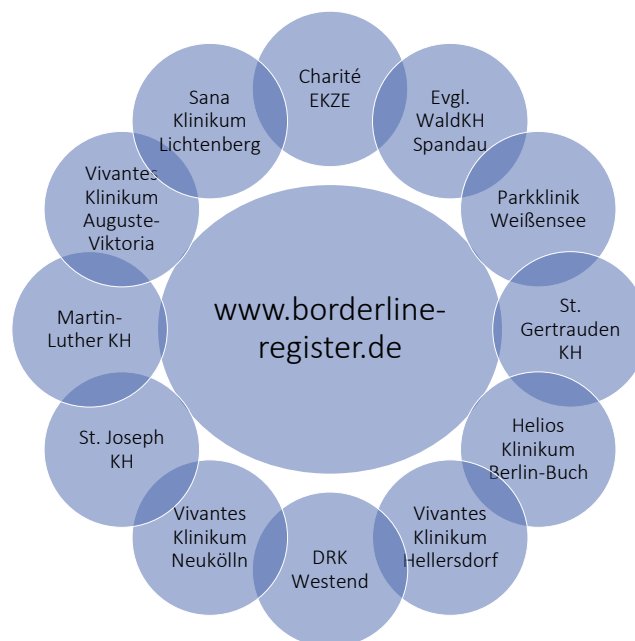


Abbildung 2: Teilnehmende gynäkologische Kliniken

## 2.2. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des IBM Programms SPSS® in der Version 24 für Windows.

Es wurde hauptsächlich deskriptive Statistik angewandt: Mittelwert, Median, Range.

Unterschiede in stetigen Werten wurden mittels Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U) oder Student's-t-Test (T) berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit Pearson's Chi-Quadrat Test ( $X^2$ ) und Fisher's exact Test (F) berechnet.

Allen Berechnungen wurde zur Wahrung statistischer Signifikanz eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% zugrunde gelegt (P-Wert < 0,05).

Die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit ist jeweils mit angegeben.

### 3. Ergebnisse

Während des mehr als fünfjährigen Bestehens des online Borderline-Registers wurden insgesamt 334 Patientendatensätze eingegeben. Hieraus ließen sich 316 Datensätze validieren. Nach Anwendung der WHO-Klassifikation von 2014 (Kurman et al., 2014) konnten 300 Patientinnen mit BOT und wiederum 16 Patientinnen mit LGOC identifiziert werden.

Tabelle 2: Patienten- und Tumorcharakteristika der analysierten Gesamtkollektive BOT (n=300) und LGOC (n=16)

	BOT n=300		LGOC n=16	
	n	%	n	%
<b>Alter (in Jahren)</b>				
15-24,99	34	11,33	4	25
25-34,99	41	13,66	3	18,75
35-44,99	41	13,66	4	25
45-54,99	94	31,33	3	18,75
55-64,99	35	11,66	1	6,25
65-74,99	43	14,33	1	6,25
75-84,99	10	3,33	-	-
≥85	2	0,66	-	-
<b>FIGO</b>				
I	233	77,67	2	12,5
II	28	9,33	4	25
III	19	6,33	9	56,25
IV	-	-	1	6,25
unbekannt/nicht angegeben	20	6,67	-	-
<b>Histologie</b>				
Mikropapillär-Serös	194	64,67	15	93,75
Muzinös	86	28,67	1	6,25
endozervikal	34	11,33	-	-
intestinal	52	17,33	1	6,25
Endometrioid	5	1,67	-	-
Transitionalzellig	1	0,3	-	-
Gemischt	6	2	-	-
unbekannt/nicht angegeben	8	2,67	-	-
<b>Histologische Zusatzmerkmale</b>				
Implantate vorhanden	62	20,67	16	100
non-invasive	62	20,67	12	75
invasive	entfällt	entfällt	16	100
Mikroinvasion	15	5	6	37,5
Endosalpingiose	31	10,33	-	-
Pseudomyxoma peritonei	4	1,33	-	-
Aszites	51	17	8	50
≤500 ml	44	14,67	7	43,75
>500 ml	7	2,33	1	6,25
<b>CA 125</b>	164	54,67	8	50
erhöht	90	30	7	43,75
nicht erhöht	74	24,67	1	6,25

### 3.1. Alter bei Erstdiagnose

Das mediane Alter bei Patientinnen mit BOT lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 47,97 Jahren (Mittelwert: 47,64, Range 15,69-93,38 Jahre). 38,66% der Frauen befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im reproduktionsfähigen Alter zwischen 15 und 45 Jahren. Die Altersverteilung ist der Tabelle 2 sowie der Abbildung 3 zu entnehmen.

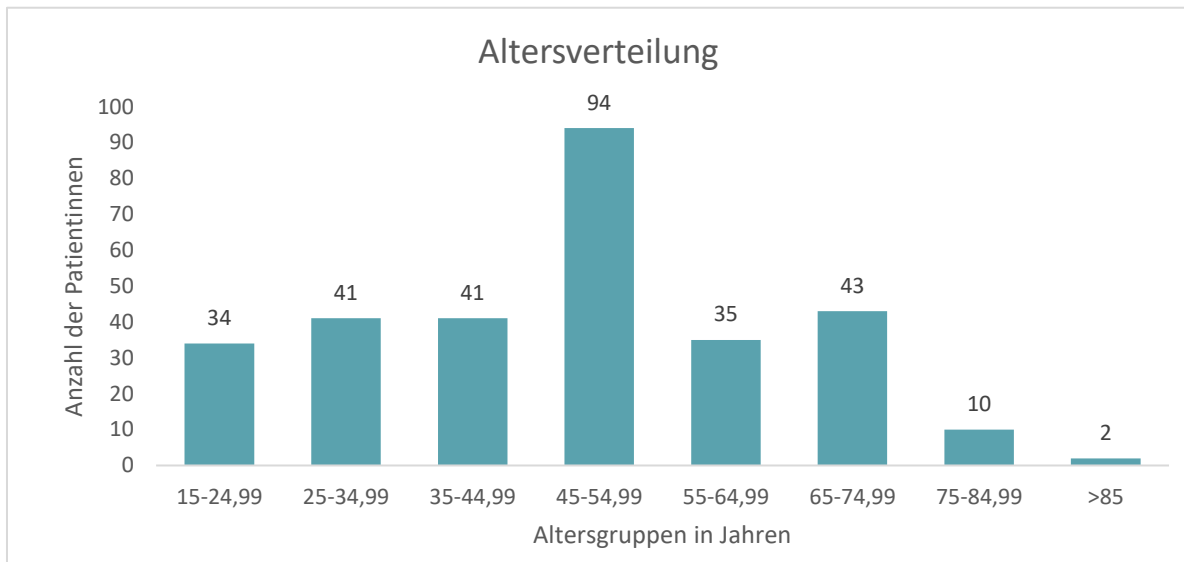


Abbildung 3: Gruppierung nach Alter bei Erstdiagnose- Patientinnen mit BOT (n=300)

Das mediane Alter bei Patientinnen mit LGOC lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 35,4 Jahren (Mittelwert 38,67 Jahre, Range 22,63- 67,23 Jahre). 68,75% waren unter 45 Jahren (Tabelle 2, Abbildung 4).

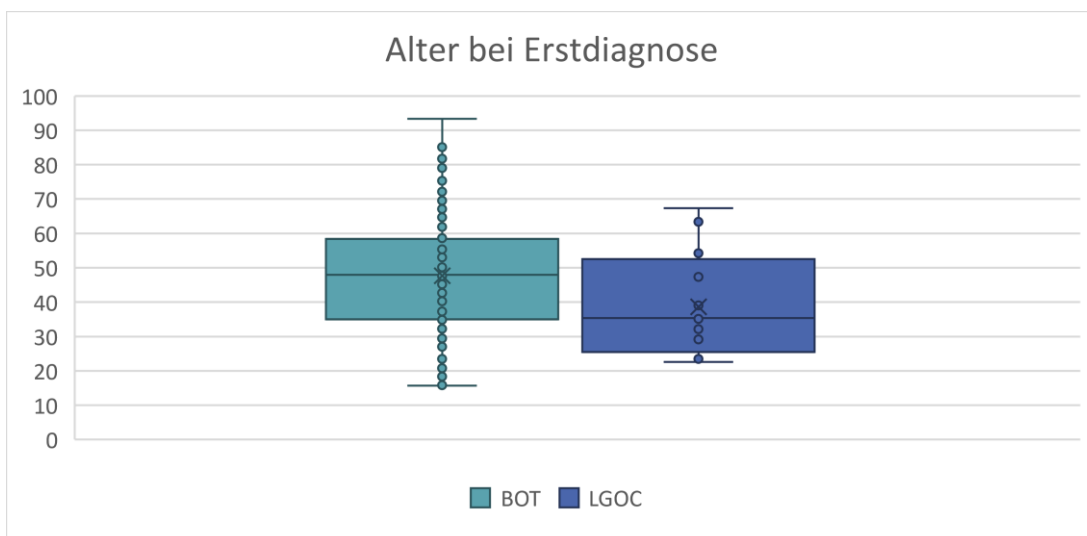


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose bei BOT und LGOC

## 3.2. Gynäkologische und onkologische Anamnese

Nach Festlegung der Postmenopause ab einem Alter von 50 Jahren waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 180 Frauen (60%) aus dem BOT-Kollektiv prä- und 120 Frauen (40%) postmenopausal. 64 Frauen waren zwischen 45 und 50 Jahren alt (21,3%) und als perimenopausal gewertet.

Die Schwangerschafts- und Geburtenanamnese wurde in 292 Fällen dokumentiert. Bei 154 Frauen (50,8%) wurden eine oder mehrere Schwangerschaften in der Anamnese angegeben. Insgesamt wurden 304 Schwangerschaften dokumentiert, woraus sich ein Durchschnitt von 1,97 Schwangerschaften pro Frau ergibt (Range 1-8).

Von diesen 304 Schwangerschaften entstanden nach Angaben 108 spontan (35,5%) und drei via IVF/IXCI (0,99%). Die Entstehung der übrigen Schwangerschaften (63,49%) ist nicht bekannt oder nicht dokumentiert. Es wurden insgesamt 228 Kinder lebend geboren. 27 Frauen erlitten eine oder mehrere Fehlgeburten, außerdem wurden 19 Schwangerschaftsabbrüche dokumentiert.

Die Mehrheit der Patientinnen hatte kein zweites Malignom (bei 85% nicht vorhanden). In 9% der Fälle fehlten diesbezüglich Angaben. In nur 19 Fällen (6,3%) wurde ein Zweitkarzinom dokumentiert (siehe Abbildung 5): Mammakarzinom (n=9), Endometriumkarzinom (n=2), Zervixkarzinom (n=2), Kolonkarzinom (n=1), sonstige (n=5). Unter „sonstige“ gab es jeweils eine Patientin mit Hypopharynxkarzinom, lymphatische Leukämie, Schilddrüsenkarzinom, malignem Melanom und familiärer adenomatöser Polyposis coli. Außerdem wurde bei einer Patientin mit Mammakarzinom außerdem ein gastrointestinaler Stromatumor (GIST) dokumentiert.

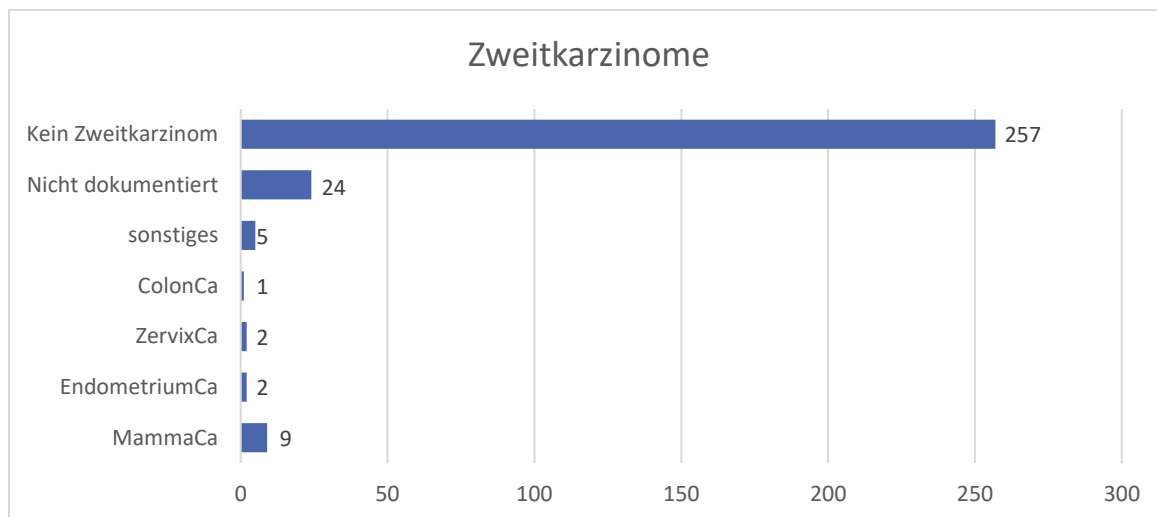


Abbildung 5: Zweitkarzinome bei Patientinnen mit BOT in absoluten Zahlen (n=300)

Im LGOC-Kollektiv wurde bei einer 63-jährige Patientin anamnestisch ein Colonkarzinom berichtet, welches kurativ behandelt werden konnte. Zu Schwangerschaften und Geburten gab es in diesem Kollektiv keine Dokumentation.

### 3.3. Histopathologische Eigenschaften und Präsentation der Borderline-Tumore des Ovars und Low-Grade Ovarialkarzinome

#### 3.3.1. Tumorstadium

Über drei Viertel der Patientinnen mit BOT befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im FIGO Stadium I (77,7%), wobei die Hälfte aller Patientinnen im Tumorstadium FIGO IA war. 9,34 % befanden sich im FIGO Stadium II und wiederum 6,33% im FIGO Stadium III (siehe Tabelle 2 und Abbildung 6). Bei ähnlich vielen Patientinnen (6,67%) waren die Erkrankungsstadium im Register nicht bekannt oder nicht dokumentiert.

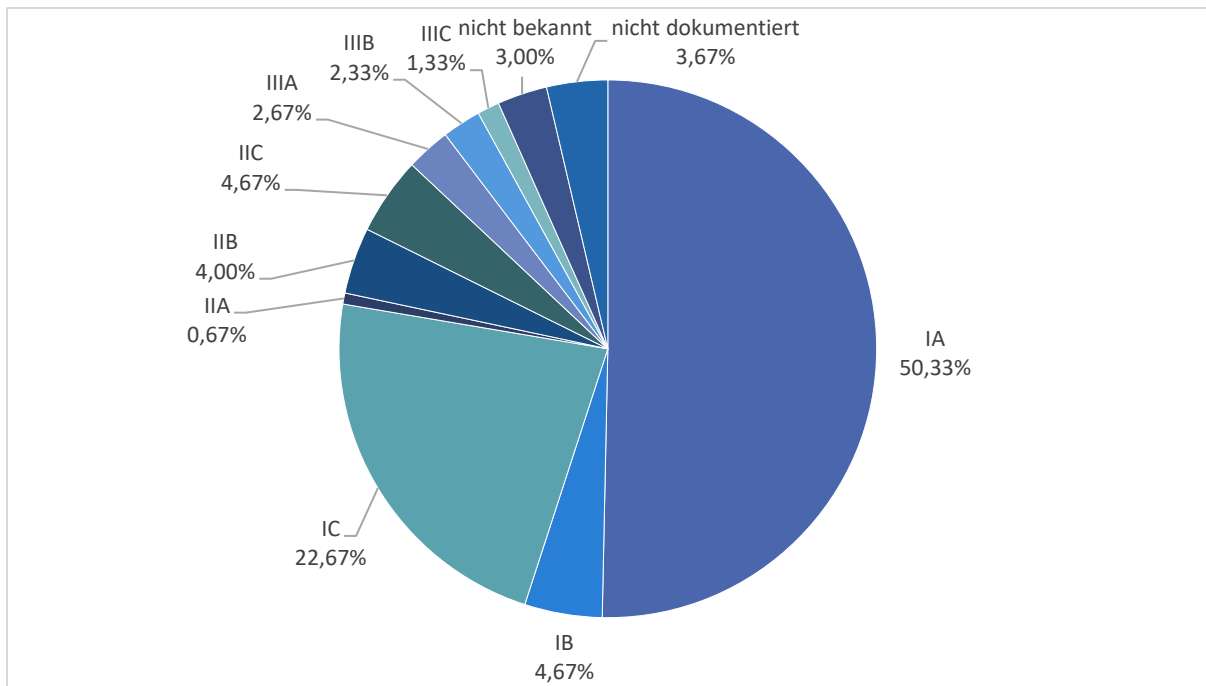


Abbildung 6: Exaktes Tumorstadium nach FIGO bei Patientinnen mit BOT (n=300)

87,5% der Patientinnen mit LGOC hatten bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO  $\geq$  II), 68,75% der Patientinnen sogar FIGO III oder höher (siehe Abbildung 7).

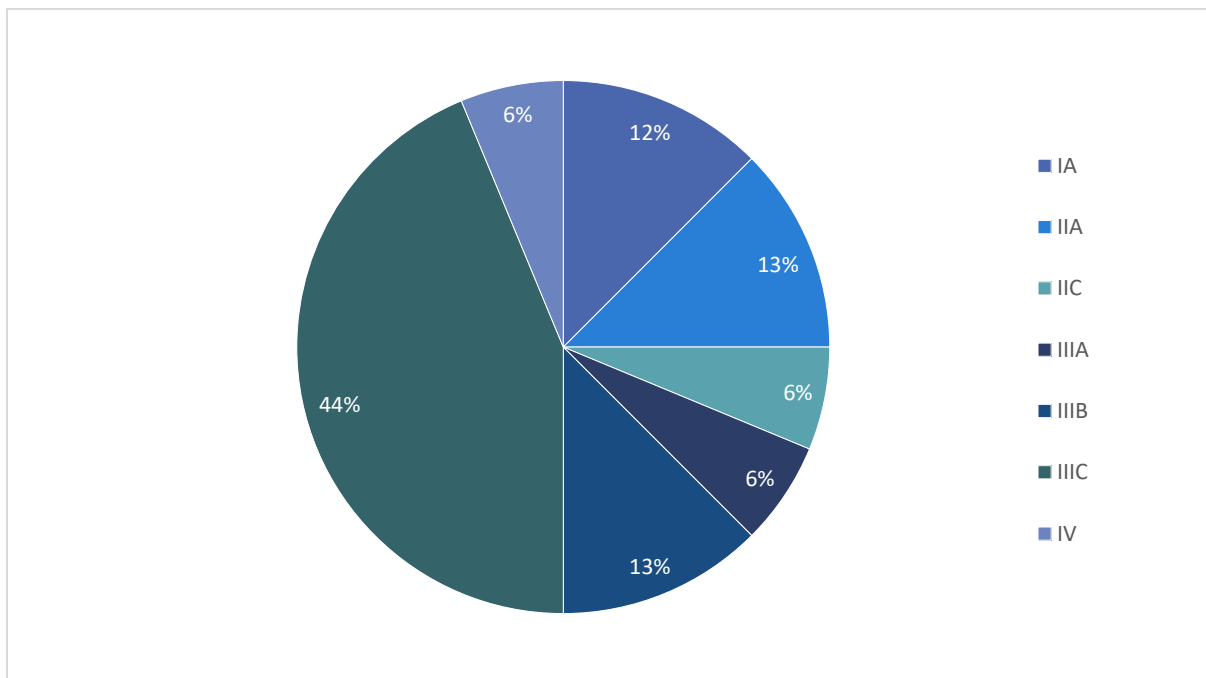


Abbildung 7: Exaktes Tumorstadium nach FIGO bei Patientinnen mit LGOC (n=16)



### 3.3.2. Histologie

Bei 64,6% der Patientinnen waren die BOT von seröser Histologie: 53,3% rein seröser Natur und weitere 11,3% von mikropapillär-serösem Typ. Ein weiteres Drittel machten die muzinösen BOT aus. Der Anteil endometrioider BOT lag bei 1,7% (siehe Tabelle 2).

Mehr als ein Fünftel der Patientinnen zeigten peritoneale Implantate des BOT (20,7%) und 10,3% zeigten eine Endosalpingiose. Mikroinvasion wurde in 5% der Fälle beschrieben. Außerdem zeigten sich vier Fälle von Pseudomyxoma peritonei, wobei zwei davon mit einer serösen Histologie des Tumors einhergingen (siehe Tabelle 2).

93,75% der im BOT-Register dokumentierten Fälle von LGOC sind von seröser Histologie. In über der Hälfte der Fälle waren die LGOC von rein seröser Natur, hinzu kamen 37,5% vom mikropapillär serösem Subtyp. Neben den definierenden invasiven Implantaten wurden bei 12 Patientinnen (75%) parallel non-invasive Implantate gefunden. Mikroinvasion konnte in 6/16 Patientinnen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 3: Tumorpräsentation von BOT für Alterskohorten  $\leq$  45 Jahre bei Erstdiagnose

	Alter				Signifikanzniveau (p)
	< 45 Jahre		≥45 Jahre		
	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>FIGO (n=280)</b>					
I	79	76	154	87,5	0,020
II-IV	25	24	22	12,5	
<b>Aszites (n=268)</b>					
no	92	89,3	125	75,8	0,002
≤500ml	10	9,7	34	20,6	
>500ml	1	1	6	3,6	
<b>Implantate (n=300)</b>					
vorhanden	30	25,9	28	15,2	0,098
nicht vorhanden	74	63,8	138	75	
nicht bekannt	6	5,2	12	6,5	
nicht dokumentiert	6	5,2	6	3,3	

### 3.3.3. Aszites

51 BOT-Patientinnen wiesen zum Untersuchungszeitpunkt Aszites auf (17%). Der Hauptanteil der Patientinnen mit Aszites (86,27%) hatte weniger als 500 ml im Bauchraum, während 13,73% mehr als 500 ml aufwiesen. Ältere Patientinnen wiesen signifikant häufiger Aszites auf als jüngere ( $p=0,002$ ) (siehe Tabelle 3).

In 11 Fällen (3,66%) wurde das Item Aszites nicht dokumentiert und in 21 Fällen (7%) war nicht bekannt, ob Aszites vorlag.

Bei der Hälfte der LGOC Patientinnen wurde Aszites gefunden, der Großteil (87.5%) zeigte jedoch weniger als 500 ml Flüssigkeit.

### 3.3.4. Zytologie

Die Zytologie wurde bei einem Großteil der Patientinnen mit BOT dokumentiert (96,67%), wenngleich sie bei 8,6% als nicht durchgeführt und bei weiteren 5% als „nicht bekannt“ dokumentiert wurde.

Positive Zytologien wiesen 46 Patientinnen (15,33%) auf, während rund zwei Drittel (67,67%) negativ waren. Das Item *intraoperative Spülzytologie* wurde zu 99,3% dokumentiert, aber nur in 60,13% als „durchgeführt“.

In der Gruppe der LGOC wurde in 12 Fällen (75%) eine Zytologie durchgeführt. Hierbei waren in 6 Fällen maligne Zellen nachweisbar.

### 3.3.5. Prätherapeutische Tumormarker CA 125

CA 125 (Referenzbereich  $< 35$  U/ml) wurde bei 164 BOT-Patientinnen (54,67%) vor der Erstoperation abgenommen. Der Median lag vor Primäroperation bei 35,7 U/ml (Mittelwert = 95,04 U/ml, Standardabweichung 164,47, Range 0,1-1500).

Für 125 Patientinnen lagen sowohl FIGO als auch CA 125-Werte vor. Eine Korrelation zwischen erhöhtem FIGO Stadium (II-IV) und erhöhtem CA 125 konnte für die Gruppe der BOT nicht nachgewiesen werden ( $p=0,76$ ).

Tabelle 4: CA 125 Werte im Vergleich zu FIGO bei Patientinnen mit BOT

FIGO	Gesamt	CA 125 erhöht	CA 125 nicht erhöht
I	103	68	62
II-IV	22	14	4

Bei zwei Patientinnen aus dem LGOC-Kollektiv wurde CA 125 präoperativ abgenommen. Die Werte lagen bei 8 U/ml und 278 U/ml.

## 3.4. Operationen

### 3.4.1. BOT-Kollektiv

Bei allen 300 Patientinnen wurden insgesamt 506 Operationen dokumentiert. Dies entspricht einem Durchschnitt von 1,69 Operationen pro Patientin, wobei bei 93,7% der Patientinnen 1-2 Operationen angegeben wurden. Die Höchstzahl lag bei neun Operationen (siehe Tabelle 5).

In 88,5% der Erstoperationen handelte es sich um elektive histologische Sicherung oder Stagingoperationen. Es wurde im Falle der ersten eingegebenen Operation 22-mal Komplettierungsoperation (7,3%) sowie zwei Rezidivoperationen (0,7%) dokumentiert.

Bei insgesamt 135 Frauen wurde im Beobachtungszeitraum nur eine Operation dokumentiert. 166 Frauen erhielten darüber hinaus noch mindestens eine weitere Operation. Diese Zweitoperationen waren zu 89,7% Komplettierungsoperationen, zu 8,9% Stagingoperationen und zu einem geringen Anteil auch Second-Look Operationen (1,2%) sowie zytologische Sicherungen (1,2%). Es wurden außerdem drei Rezidivoperationen durchgeführt (1,8%).

Von den 300 eingeschlossenen Frauen, hatten 19 (6,27%) drei oder mehr Operationen (Details siehe Tabelle 5).

Die durchschnittliche Zeit zwischen Erst- und Zweitoperation lag bei knapp 88 Tagen (Range 4-2018 Tage, Median 35 Tage), während der Abstand zwischen allen weiteren Operationen sich auf Jahre erstreckte (siehe Anhang, Tabelle 14).

Tabelle 5: Operationsindikation nach Situation bei Patientinnen mit BOT in absoluten Zahlen (n=300)

	1. OP	2. OP	3. OP	4. OP	5. OP	6. OP	7. OP	8. OP	9. OP
<b>Anz.d. Patientinnen, die eine Operation erhielten</b>	300	166	19	10	5	4	1	1	1
<b>(% von n)</b>	(100)	(55)	(6,33)	(3,33)	(1,67)	(1,33)	(0,33)	(0,33)	(0,33)
<b>OP-Indikation</b>									
Histologische Sicherungs-/ Staging-OP	266	13	-	-	-	-	-	-	-
Komplettierungs-operation	22	146	9	-	-	1	1	-	-
Second-Look Operation	-	2	6	6	3	1	-	1	1
Zytologische Sicherung	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Rezidiv Operation	2	3	4	3	2	2	-	-	-
Nicht bekannt	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Nicht dokumentiert	6	0	-	1	-	-	-	-	-

Für die Primäroperation waren 298 auswertbare Datensätze verfügbar und für die Zweitoperation 166 Datensätze. Zwecks thematischer Aufarbeitung wurde zwischen den Gruppen < 45 Jahren (annehmbare Fertilität) und ≥ 45 Jahren differenziert.

Aufgrund der vielfachen Darstellung des Situs sind auch die intraoperativen Maßnahmen variabel. Eine Zusammenfassung in übergeordneten Kategorien würde hier zu einer nicht erwünschten Unschärfe führen, daher sind die OP-Prozeduren einzeln erfasst.

### 3.4.1.1. Operativer Zugang

Bei 94,7% der Patientinnen handelte es sich bei der Erstoperation (n=298) um einen elektiven Eingriff. In 3% der Fälle gab es eine Notfallindikation für die Operation (Extrauterin gravidität, Verdacht auf stielgedrehtes Ovar, freie Flüssigkeit etc.).

Unter den 281 Fällen, bei denen das Item dokumentiert war, wurden 63,4% der Patientinnen während der Primäroperation laparoskopiert und 34,9% laparotomiert. In nur fünf Fällen (1,8%) erfolgte der Wechsel von Laparoskopie (LSK) zu Laparotomie (LAP) (siehe Tabelle 2).

Bei der Primäroperation zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der operativen Herangehensweise in den Kollektiven verschiedenen Alters. So wurden die jüngeren Patientinnen unter 45 Jahren häufiger laparoskopiert, während die älteren Patientinnen deutlich häufiger laparotomiert wurden ( $p=0,011$ ).

Bei den Zweitoperation verschob sich das Verhältnis zugunsten der LSK. Von 166 Operationen wurden 115 via LSK (69,3%) und 44 via LAP (26,5%) durchgeführt. Es erfolgte lediglich ein Wechsel von LSK zu LAP. Bei den übrigen Fällen erfolgte keine Dokumentation des Zugangsweges.

#### 3.4.1.2. Fertilitätserhalt

In 290 Fällen wurde die Fragestellung nach fertilitätserhaltendem Vorgehen im Rahmen der Primäroperation dokumentiert (96,6% Dokumentation).

136 von 300 Frauen (45,33%) erhielten eine fertilitätserhaltende Operation, während 151 (50,3%) nicht fertilitätserhaltend operiert wurden. Selektiert man jedoch nach Alter so wurden von 116 Frauen unter 45 Jahren signifikant mehr (über drei Viertel der Patientinnen,  $p<0,001$ ) fertilitätserhaltend operiert, sowohl in der Erst-, Zweit- und Drittoperation (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

#### 3.4.1.3. Primäroperation

Jüngere Patientinnen wurden häufiger laparoskopiert, während die älteren häufiger laparotomiert wurden. Gleichzeitig zeigten sich für verschiedene intraoperative Maßnahmen eindeutig signifikante Unterschiede zwischen den Alterskollektiven.

So wurden während der Primär-OP bei den jüngeren Patientinnen gegenüber den älteren signifikant häufiger Zystenexstirpationen am Ovar (38,0% vs. 6 %,  $p<0,001$ ) oder die einseitige Ovarektomie (42,6% vs. 30,6%,  $p=0,046$ ) durchgeführt, während wiederum bei den älteren >45-Jährigen die bilaterale Ovarektomie und Hysterektomie deutlich häufiger durchgeführt wurde.

Tabelle 6: Kinderwunsch und fertilitätserhaltendes Vorgehen bei Patientinnen im BOT-Kollektiv

	1. OP	2. OP	3. OP	4. OP	5. OP	6. OP	7. OP	8. OP	9. OP
Anzahl (N) der dokumentierten Operationen	300	166	19	10	5	4	1	1	1
Anzahl der Frauen mit fertilitätserhaltendem Vorgehen (% von N)	136 (45,33%)	61 (36,97%)	14 (73,68%)	5 (50%)	4 (80%)	1 (25%)	1 (100%)	-	-
Anzahl der Frauen mit nicht-fertilitätserhaltendem Vorgehen (% von N)	151 (50,33%)	99 (60%)	4 (21,05%)	1 (10%)	-	2 (50%)	-	1 (100%)	1 (100%)
Frauen <45 Jahre (N*)	116	72	18	10	5	4	1	1	1
Anzahl der Frauen <45 Jahren mit bekanntem Kinderwunsch	47	40	11	3	3	3	1	1	1
Anzahl der Frauen < 45 Jahren mit fertilitätserhaltendem Vorgehen (% von N*)	91 (78,48%)	55 (76,39%)	14 (77,78%)	5 (50%)	4 (80%)	1 (25%)	1 (100%)	-	-
Anzahl der Frauen < 45 Jahren mit nicht-fertilitätserhaltendem Vorgehen (% von N*)	21 (18,10%)	15 (20,83%)	2 (11,11%)	1 (10%)	-	2 (50%)	-	1 (100%)	1 (100%)

Die Omentektomie wurde insgesamt in 34,5 % der Fälle durchgeführt, die Spülzytologie in 58,7% der Fälle. Auch in diesen nicht fertilitätsrelevanten Eingriffen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen während der Primäroperation (siehe Tabelle 7).

Eine komplette Tumorentfernung gelang bei insgesamt 60,4% der Patientinnen, wohingegen bei 23,8% der Patientinnen ein Tumorrest von über 2 cm nach Erstoperation verblieb.

Bei drei Patientinnen (1%) wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt.

Ein der Leitlinie entsprechendes Staging (fertilitätserhaltend oder vollständig) wurde bei den unter 45-Jährigen in 5,3% der Fälle im Rahmen der Primäroperation durchgeführt. In der Gruppe der über 45-Jährigen war dieser Wert um ein Dreifaches höher (15,7%).

#### 3.4.1.4. Zweitoperation

In 55,3% der Fälle wurde eine zweite Operation durchgeführt, welche überwiegend in den ersten 6 Wochen nach der Primäroperation erfolgte. Die häufigsten Gründe für eine Zweitoperation waren ein primär geplantes zweizeitiges Vorgehen oder geplante Komplettierung des Stagings. In den 166 durchgeführten Komplettierungsoperationen wurden in weit über drei Viertel der Fälle Omentektomien (87,3%) und Peritonealbiopsien (81,9%) durchgeführt. Die Rate der durchgeführten Spülzytologien lag bei 62,7% (Tabelle 8).

Ein leitliniengerechtes Staging (siehe Tabelle 8) lag nach Zweitoperation bei 37% der Patientinnen vor und erfolgte häufiger bei älteren Patientinnen (14,7% vs. 51,1%,  $p < 0,001$ ). Ein adaptiertes fertilitätserhaltendes Staging lag zusätzlich bei 19,3% der Frauen vor und wurde signifikant öfter bei Frauen unter 45 Jahren vorgenommen.

Gleichzeitig wiesen jüngere Frauen häufiger ein fortgeschrittenes Stadium von BOT mit Implantaten auf (siehe Tabelle 3).

In beiden Alterskohorten konnten die Patientinnen nach Zweitoperation zu über 86% tumorfrei operiert werden.

Tabelle 7: Chirurgische Maßnahmen und Staging - Primäroperation (n=298), differenziert nach Alter

		Alter				Signifikanzniveau (p)
		< 45 Jahre (n= 115)		≥45 Jahre (n=183)		
		Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>Chirurgischer Zugang</b>						
	LSK	76	70,4	102	59	0,011
	LAP	28	25,9	70	40,5	
	LSK-->LAP	4	3,7	1	0,6	
<b>Chirurgisches Vorgehen</b>						
Fertilitätserhaltendes Vorgehen	ja	91	78,4	45	24,5	< 0,001
	nein	21	18,1	130	79,7	
Ovarialzystenexstirpation	unilateral	44	38,3	11	6,0	< 0,001
	bilateral	8	7,0	4	2,2	0,065
Ovarektomie	unilateral	49	42,6	56	30,6	0,046
	bilateral	11	9,6	100	54,6	< 0,001
	Z.n. HE	3	2,6	25	13,7	0,001
	Appendektomie	17	14,8	28	15,3	1,0
	Z.n. Appendektomie	7	6,1	15	8,2	0,650
	Omentektomie	30	26,1	73	39,9	0,017
	Peritoneale Proben	49	42,6	79	43,2	1,000
	Spülzytologie	57	49,6	118	64,5	0,012
Lymphadenektomie	pelvin	0		2	1,1	0,524
	paraaortal	1	0,9	2	1,1	1,0
<b>Tumorrest</b>						
	tumorfrei	74	71,8	106	63,5	0,120
	bis 1cm	6	5,8	4	2,4	
	bis 2 cm	2	1,0	8	4,8	
	über 2cm	22	21,4	49	29,3	
<b>Chirurgisches Staging nach Primär OP</b>						
Vollständig*	komplett	6	5,2	44	24,0	< 0,001
	inkomplett	109	94,8	139	76,0	
Fertilitätserhaltend**	komplett	10	8,7	3	1,6	0,006

\*vollständig = Bilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben + Spülzytologie ggf. + Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor  
\*\* fertilitätserhaltend = Unilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben+ Spülzytologie ggf. + Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor



Tabelle 8: Chirurgische Maßnahmen und Staging - Zweitoperation (n=166), differenziert nach Alter

		Alter				Signifikanzniveau (p)
		< 45 Jahre (n= 73)		≥45 Jahre (n=93)		
		Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>Chirurgisches Vorgehen</b>						
Fertilitätserhaltendes Vorgehen	ja	55	47,4	6	3,3	<0,001
	nein	15	12,9	84	45,7	
Ovarialzystenexstirpation	unilateral	12	16,4	0	0,0	<0,001
	bilateral	2	2,7	0	0,0	0,192
Ovarektomie	unilateral	31	42,5	35	37,6	0,632
	bilateral	8	11,0	15	16,1	0,374
Hysterektomie		7	9,6	36	38,7	<0,001
Z.n. HE		0	0,0	11	11,8	0,003
Appendektomie		25	34,2	21	22,6	0,116
Z.n. Appendektomie		3	4,1	7	7,5	0,515
Omentektomie		61	83,6	84	90,3	0,241
Peritoneale Proben		60	82,2	76	81,7	1,000
Spülzytologie		52	71,2	52	55,9	0,053
Lymphadenektomie	pelvin	1	1,4	3	3,2	0,631
	paraaortal	1	1,4	2	2,2	1,000
<b>Tumorrest</b>						
	tumorfrei	53	86,9	52	86,7	0,968
	bis 1cm	4	6,6	4	5,0	
	bis 2 cm	1	1,6	3	5,0	
	über 2cm	3	4,9	2	3,3	
<b>Chirurgisches Staging nach Komplettierungs OP</b>						
Vollständig*	komplett	17	14,7	94	51,1	<0,001
	inkomplett	99	85,3	90	48,9	
Fertilitätserhaltend**	komplett	43	39,8	15	9,7	<0,001

\*vollständig = Bilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben + Spülzytologie ggf.+ Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor  
\*\* fertilitätserhaltend = Unilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben+ Spülzytologie ggf. + Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor

### 3.4.2. LGOC-Kollektiv

Vor der Änderung der WHO-Klassifikation 2014 wurden BOT mit Nachweis invasiver Implantate (jetzt LGOC) nach der BOT-Leitlinie von 2009 gestaged und behandelt. Hiernach richtet sich die nachfolgende Auswertung des operativen Procederes.

Mit Einteilung als G1 Ovarialkarzinom 2014 richtet sich die Behandlung von LGOC seitdem nach der Leitlinie des Ovarialkarzinoms.

Die operativen Maßnahmen sind aufgrund der Diversität der intraoperativen Darstellung ebenfalls vielfältig. Auf eine Zusammenfassung in übergeordnete Kategorien wurde bewusst verzichtet.

Insgesamt wurden für die 16 Patientinnen mit LGOC 31 Operationen dokumentiert, was einem Durchschnitt von 1,94 OPs pro Patientin (Range 1-5) entspricht. Bei fünf Frauen ist jeweils nur eine Operation dokumentiert.

In 75% der Primäroperationen handelte es sich um histologische Sicherungen bzw. Staging-Operationen. Vier der dokumentierten Erstoperationen sind als Komplettierungsoperationen kodiert. Alle Eingriffe erfolgten elektiv.

Die durchschnittliche Zeit zwischen Erst- und Zweitoperation betrug 362 Tage (Median 46 Tage, Range 7-3030 Tage), während der Abstand aller weiteren Operationen sich auf Jahre erstreckte.

#### 3.4.2.1. Operativer Zugang

50% der Patientinnen mit LGOC wurden in der Primäroperation laparotomiert, während die Laparoskopierate bei 37,5% lag. In einem Fall wurde von LSK auf LAP umgestiegen. In der Zweitoperation sind 8 Laparotomien dokumentiert. Bei den verbleibenden drei Fällen gibt es keine Dokumentation des Zugangsweges.

### 3.4.2.2. Fertilitätserhalt

In allen Fällen wurde die Frage nach fertilitätserhaltendem Vorgehen dokumentiert.

Während der Primäroperation erhielten 43,75% der Frauen ein fertilitätserhaltendes Vorgehen. In der Zweitoperation lag die Rate bei 36,36%.

Annehmbare Fertilität lag folglich im Kollektiv der LGOC bei 25% nach Zweitoperation.

### 3.4.2.3. Primäroperation

Die am häufigsten durchgeführten operativen Maßnahmen während der Primäroperation waren die Omentektomie, Spülzytologie und die Entnahme peritonealer Proben (62,5 % sowie 56,25%). Bei 37,5% der Patientinnen wurde eine bilaterale und bei 25% eine unilaterale Ovarektomie durchgeführt.

Die komplette Tumorentfernung gelang bei 50% der Patientinnen, während in 12,5% der Fälle ein Tumorrest von über 2cm in situ verblieb.

Die leitliniengerechte Stagingoperation nach BOT-Leitlinie (Bilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Spülzytologie+ Entnahme peritonealer Proben+ ggf. Appendektomie (oder Z.n. AE) bei muzinösem Tumor) wurde in 18,75% der Fälle komplett durchgeführt und in einem weiteren Fall fertilitätserhaltend adaptiert (siehe Tabelle 9).

### 3.4.2.4. Zweitoperation

Bei 11/16 Frauen mit LGOC wurde eine Zweitoperation durchgeführt.

Auch in der Zweitoperation waren die am häufigsten durchgeführten operativen Maßnahmen die Omentektomie, Spülzytologie und die Entnahme peritonealer Proben (siehe Tabelle 9).

Eine komplette Tumorentfernung gelang bei 63,63% der Frauen mit Zweitoperation. Bei einer Patientin verbliebe ein Tumorrest von über 2 cm.

Mit Zweitoperation lag im LGOC-Kollektiv ein leitliniengerechtes Staging in 43,75% der Fälle vor.

56,25% der Frauen mit LGOC wurden inkomplett anhand der BOT-Leitlinie gestaged. Bis auf eine Patientin mit BOT und LGOC, die eine pelvine und paraaortale LNE erhielt, wurde keine der Patientinnen im Datenregister adäquat der Leitlinie für Ovarialkarzinome gestaged.

Tabelle 9: Chirurgischer Zugangsweg, Maßnahmen und Staging in Erst- und Zweitoperation bei Patientinnen mit LGOC (n=16)

		1. Operation (n=16)		2. Operation (n=11)	
		Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Chirurgischer Zugangsweg</b>					
LSK		6	37,5	-	
LAP		8	50	8	72,73
LSK-->LAP		1	6,25	-	
<b>Chirurgisches Vorgehen</b>					
Fertilitätserhaltendes Vorgehen	ja	7	43,75	4	36,36
	nein	9	56,25	7	63,63
Ovarialzystenexstirpation	unilateral	3	18,75	-	
	bilateral	-		1	9,09
Ovarektomie	unilateral	4	25	3	27,27
	bilateral	6	37,5	3	27,27
Hysterektomie		-		1	9,09
Z.n. HE		-		3	27,27
Appendektomie		3	18,75	2	18,18
Z.n. Appendektomie		2	12,5	2	18,18
Omentektomie		10	62,5	6	54,54
Peritoneale Proben		9	56,25	5	45,45
Spülzytologie		10	62,5	5	45,45
Lymphadenektomie	pelvin	1	6,25	1	9,09
	paraaortal	1	6,25	1	9,09
<b>Tumorrest</b>					
tumorfrei		8	50	7	63,63
bis 1cm		1	6,25	1	9,09
bis 2 cm		-		-	
über 2cm		2	12,5	1	9,09
<b>Chirurgisches Staging</b>					
vollständig*	komplett	3	18,75	7	43,75
	inkomplett	13	81,25	9	56,25
fertilitätserhaltend**	komplett	1	6,25	-	
	inkomplett	12	75	9	56,25

\*vollständig = Bilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben + Spülzytologie ggf. + Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor

\*\* fertilitätserhaltend = Unilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben+ Spülzytologie ggf. + Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor

### 3.5. Systemische Therapien

Bei vier Patientinnen des BOT-Kollektivs wurde eine platinbasierte Chemotherapie dokumentiert, wovon die Hälfte adjuvant und die andere Hälfte im Zustand des Rezidivs durchgeführt wurde. Bei allen Patientinnen handelte es sich um einen (Papillär-)Serösen BOT in verschiedenen FIGO Stadien (Tabelle 10).

Patientinnen erhielten zwischen 2 und 6 Chemotherapiezyklen.

Tabelle 10: Klinische Details der BOT-Patientinnen, die Chemotherapie erhielten (BOT-Kollektiv)

Fall	Alter ED	Histo	FIGO	OPs	Leitliniengerecht operiert	Tumorrest	Situation	Chemo
1	32,7	papillär-serös	IIIc	1	ja	kein	rezidiv	4x Carboplatin
2	68,9	papillär-serös	Ia	2	nein, keine PE	kein	rezidiv	6x Platinkombination
3	49,8	serös	IIIc	2	nein, keine PE	1.OP > 2cm, 2.OP tumorfrei	adjuvant, nach PrimärOP	2x Platinkombination
4	32,2	serös	Ic	1	ja	kein	adjuvant	6x Platinkombination

### 3.6. Follow-Up

Ein Follow-Up-Status wurde bei 188 Patientinnen mit BOT dokumentiert (62,7%). Bei 111 Fällen (37%) war der Beobachtungszeitraum länger als einen Monat. Fälle mit einem Beobachtungszeitraum unter einem Monat wurden der Gruppe „Lost to Follow-Up“ zugeschrieben.

Der durchschnittliche Zeitraum des Follow-Up betrug 21,63 Monate (Median= 13, Range 1-163). 97 Frauen (32,3 %) lebten ohne Anzeichen von Erkrankung, 6 Patientinnen lebten mit der Erkrankung und bei zwei weiteren war der Erkrankungsstatus nicht bekannt. Eine Patientin verstarb im Alter von 94 Jahren an nicht BOT-assoziierten Ursachen (siehe Abbildung 8).

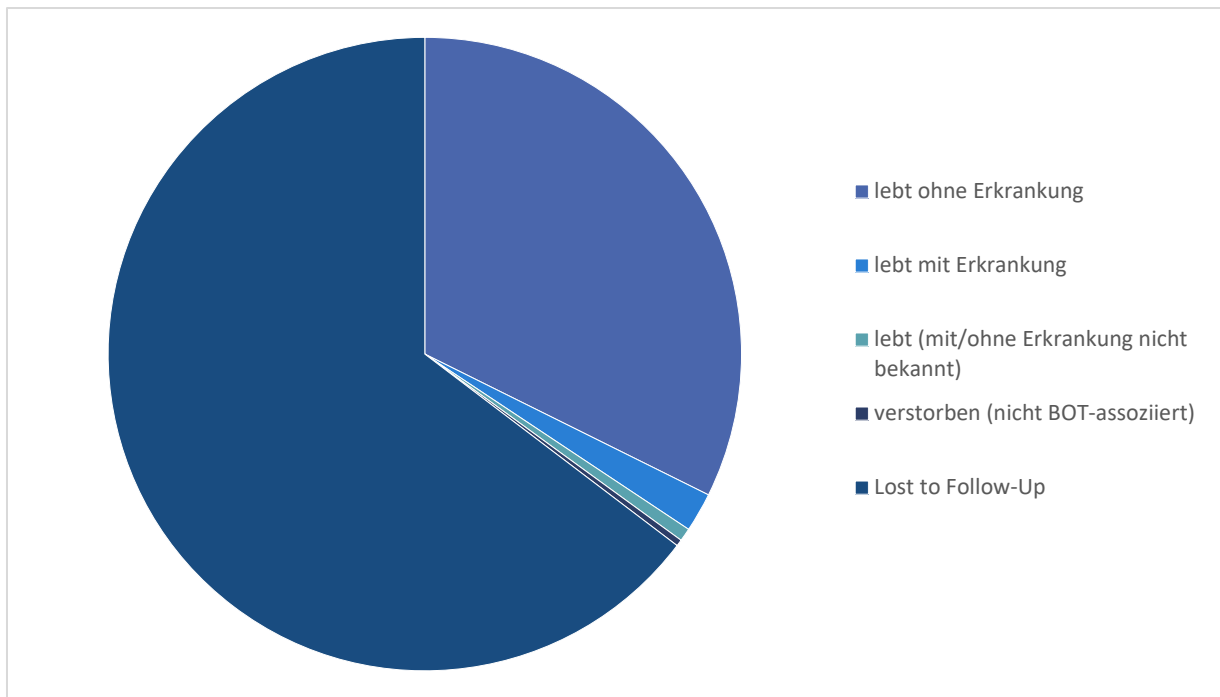


Abbildung 8: Follow-Up Status bei Patientinnen im BOTKollektiv

Nach der Diagnose BOT wurden im Rahmen des Follow-Up bei den Patientinnen sieben Schwangerschaften (6 % der unter 45-Jährigen), sowie die Geburt von 4 Kindern und 3 Aborte dokumentiert.

64,7% der im Register erfassten Frauen waren „Lost to Follow-Up“, sprich nicht mehr in der Nachbetreuung, oder wurden als solche dokumentiert.

Im Kollektiv der Patientinnen mit LGOC wurde in 8/16 Fällen das Follow-Up dokumentiert. Der durchschnittliche Wert des Follow-Up lag bei 28,25 Monaten (Median 11,5 Monate, Range 4-140). Von diesen acht Patientinnen lebten vier ohne Zeichen von Erkrankung und drei mit der Erkrankung. Bei einer weiteren war der Erkrankungszustand nicht bekannt.

50% der Frauen mit LGOC des Registers waren „Lost to Follow-Up“.

### 3.7. Rezidive

Bei 15 BOT- Patientinnen wurden Rezidive im Rahmen des Datenregisters dokumentiert. Im Rahmen des kurzen Follow-up fiel auf, dass Patientinnen unter 45 Jahren in diesem Zeitraum häufiger von einem Rezidiv betroffen waren, als ältere Patientinnen (12 vs. 2). 80% der

Patientinnen mit Rezidiv wurden innerhalb der Primär- und Komplettierungsoperation nicht leitliniengerecht operiert. Lediglich zwei Patientinnen (13,33%) wurden leitliniengerecht gestaged (BSO+PE+OE+SZ) und zwei weitere erhielten eine fertilitätserhaltende, leitlinienadaptierte Komplettierung (USO+PE+OE+SZ+AE) (siehe Tabelle 11).

Im Durchschnitt lag die Zeit zwischen Erstdiagnose eines BOT und dem ersten Rezidiv bei 4,4 Jahren (Median = 4,39 Jahre, Range 0,5-13,64 Jahre).

Tabelle 11: Klinische Merkmale der Patientinnen mit Rezidiv (BOT-Rezidivkollektiv, n=15)

Fall Nr.	Alter bei ED	Histologie	FIGO	Implantate/ Mikroinvasion	Anzahl OPs	Leitliniengerecht operiert*	Tumorrest	Jahre	
								bis 1. Rezidiv	bis 2. Rezidiv
1	24,9	serös	IA	-/-	9	nein	kein	5,84	6,4
2	21,8	serös	IC	+/-	6	nein	kein	1,25	
3	18,3	n.b.	n.b.	n.b./n.b.	6	nein	kein	13,64	
4	20,7	muzinös intestinal	IA	+/n.b.	6	fertilitätserhaltend**	kein	5,97	6,49
5	23,0	serös	IIB	+/-	3	nein	k.A.	1,95	
6	54,1	serös	IB	-/-	2	ja	bis 2 cm	5,54	
7	24,4	mikrop.-serös	IIIB	+/-	3	nein	k.A.	6,64	
8	68,9	mikrop.-serös	IA	-/-	2	nein	kein	0,63	
9	n.b.	serös	IA	+/-	min. 2	n.b.	≥ 2cm	n.b.	
10	30,0	serös	IB	+/-	3	nein	kein	0,74	
11	15,8	serös	IB	-/-	2	ja	kein	4,31	
12	43,8	serös	IIIA	+/-	4	fertilitätserhaltend**	kein	0,5	
13	32,7	mikrop.-serös	IIIC	+/-	2	ja	kein	6,25	
14	22,7	serös	IA	-/+	5	nein	frei	4,47	
15	24,3	serös	IIA	+/-	4	nein	bis 2 cm	3,87	

mikrop.-serös- mikropapillär-serös

\*leitliniengerecht operiert= Bilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben + Spülzytologie ggf. + Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor

\*\* fertilitätserhaltend = Unilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben + Spülzytologie ggf. + Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor

Unter den Frauen mit LGOC erkrankten vier Frauen an einem Rezidiv (25%). Alle befanden sich bei Primärdiagnose im FIGO Stadium IIIC und aufgrund der Erfassung von LGOC im Register alle mit invasiven peritonealen Implantaten, wobei sich bei der Hälfte der Betroffenen primär Aszites zeigte. Bei einer Patientin bestand ein akuter Kinderwunsch, sodass vor der Ovariectomie zunächst noch eine ovarielle Stimulation mit Eizellentnahme und Kryokonservierung erfolgte. Ob hieraus eine Schwangerschaft im weiteren Verlauf entstand ist im Datenregister nicht erfasst.

Auch bei den LGOC wurde während der Laufzeit des Registers kein Todesfall dokumentiert.

Tabelle 12: Klinische Merkmale der Patientinnen mit Rezidiv (LGOC-Kollektiv)

Fall Nr.	Alter bei ED	Histologie	FIGO	Aszites	Anzahl OPs	Leitliniengerecht operiert*	Jahre	
							bis 1. Rezidiv	bis 2. Rezidiv
1	22,6	serös	IIIC	>500ml	2	ja	8,3	
2	35,6	papilläre	IIIC	n.b.	5	nein	2,26	9,82
3	29,1	papilläre	IIIC	positiv	3	nein	1,13	
4	54,2	serös	IIIC	kein	2	nein	1,34	

Die Leitlinie definiert das komplette Staging bei BOT als: = Bilaterale Salpingo-Oophorektomie + Omentektomie + Peritoneale Proben + Spülzytologie ggf. + Appendektomie (o. Z.n. AE) bei muzinösem Tumor



## 4. Diskussion

---

In Deutschland ist es mit dem ersten online basierten Datenregister für Patientinnen mit BOT gelungen über einen Zeitraum von sechs Jahren prospektive Daten für 316 Patientinnen aus 13 Berliner Kliniken zu sammeln. Dies ist die größte rein prospektive Datensammlung für Patientinnen mit BOT in Deutschland.

In dieser Arbeit werden die anamnestischen und histopathologischen Aspekte sowie die aktuelle Situation des operativen Therapiemanagements zwischen Januar 2010 und März 2016 analysiert.

Während in der Vergangenheit vor allem histologische Eigenschaften zur Prognoseabwägung herangezogen wurden, wird seit 2010 das Augenmerk vermehrt auf die klinischen und operativen Aspekte gelegt (Palomba et al., 2010, Uzan et al., 2014, Bendifallah et al., 2014). Insbesondere das fertilitätserhaltende Vorgehen gewinnt zunehmend an Bedeutung für junge Patientinnen mit BOT und macht eine Risikobewertung durch die aufklärenden Ärzt\*innen unerlässlich. Diese Arbeit bietet einen Überblick über den Status quo der Behandlung von Patientinnen mit BOT in Berlin.

Ein Vergleich zur Literatur ist mitunter dadurch erschwert, dass mit der Änderung der WHO-Klassifikation 2014 (Kurman et al., 2014) das frühere Kollektiv der sBOT mit invasiven Implantaten als eigenständige Entität in die Gruppe der LGOC eingegangen ist.

Die als G1 gradeten primären Ovarialkarzinome wurden im Register jedoch primär nicht erfasst, weshalb sich ein verzerrtes Bild dieser Subgruppe im Kollektiv widerspiegelt.

Eine Auswertung der Nachbetreuung (Follow-Up) ist aufgrund der vorzeitigen Beendigung des Registers, sowie der geringen Rückmeldung der Daten nur eingeschränkt möglich. Analysen hinsichtlich progressionsfreien Überlebens (PFS) und Gesamtüberlebens (OS) waren aufgrund der geringen Rückmeldungen statistisch nicht sinnvoll anzuwenden, weshalb die Auswertung rein deskriptiv am kleinen Kollektiv der dokumentierten Follow-Ups erfolgt.

## 4.1. Altersverteilung

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen mit BOT (70%) war bei Erstdiagnose jünger als 55 Jahre, jede Dritte unter 45 Jahren. Diese Verteilung entspricht der repräsentativer Studien (Kaern et al., 1993a, Lenhard et al., 2009, du Bois et al., 2013).

Entgegen der in der Literatur beschriebenen Altersverteilung war das Kollektiv der LGOC-Patientinnen im Onlineregister vergleichsweise jung (Median 35,4 Jahre und 68,75% unter 45 Jahren) (Pauly et al., 2020, Gershenson et al., 2015, Plaxe, 2008). Dies kann durch Präselektion im Register erklärt werden (BOT-Patientinnen jünger als OvCa-Patientinnen), da Patientinnen mit LGOC nach alter WHO-Klassifikation nicht erfasst wurden.

## 4.2. Gynäkologische und onkologische Anamnese

In der Literatur werden Infertilität, Nulliparität und eine geringe Anzahl vorangegangener Schwangerschaften als Risikofaktoren für die Entwicklung eines BOT beschrieben (Harris et al., 1992, Riman et al., 2001). Dies trifft auf unser Kollektiv nicht vollständig zu. Zwar hatten etwa die Hälfte der Patientinnen keine Schwangerschaft in der Anamnese, zugleich lag die Rate an Schwangerschaften bei 1,97 SS/Frau mit positiver SS-Anamnese und mit 1,48 lebend geborenen Kindern/Frau mit positiver SS-Anamnese entlang der erwarteten Normalverteilung. Eine Infertilitätsbehandlung wurde in <1% berichtet.

Bei den Zweitmalignomen sehen wir ebenfalls ähnliche Koinzidenzen wie bereits in vorangehenden Beobachtungen dokumentiert. Am häufigsten wurden in unserem Kollektiv die gynäkologischen Zweittumore Mammakarzinom, Endometriumkarzinom und Zervixkarzinom beobachtet.

Das Mammakarzinom hatte zum Jahre 2016 eine 5-Jahres Prävalenz von 313.500 in Deutschland, was einer Rate von 0,75% entspricht (RKI, 2019). In der von uns untersuchten Kohorte von 300 Patientinnen mit BOT hatten 9 Patientinnen die Diagnose Brustkrebs in der Anamnese (3%). Prospektiv wurden Zweitkarzinome im Datenregister nicht erfasst. Es ergibt sich im Vergleich zur Normalbevölkerung eine vierfach höhere 5-Jahres Prävalenzrate (PR) im

untersuchten Kollektiv für Mammakarzinom, eine sechsfach höhere 5-Jahres PR für Endometriumkarzinom und eine 14-fach höhere 5-Jahres PR für das Zervixkarzinom.

Diese Koinzidenz von BOT mit anderen Malignomen ist in der Literatur beschrieben (Bouchardy et al., 2008, Levi et al., 2009). Ähnliche Risikofaktoren wie Gravidität, BMI, Lebensumstände, die für verschiedene Malignome prädisponieren, erscheinen wahrscheinlich. Eine spezifische Kausalität ist, anders als beim BRCA-Gen und dem High-grade Ovarialkarzinom, nicht belegbar.

### 4.3. Histopathologische Eigenschaften und Präsentation

Auch in den histopathologischen Eigenschaften war die Verteilung innerhalb des Kollektivs dieser Arbeit vergleichbar mit jenen in der Literatur.

In über 77% der Fälle beschränkte sich die Tumorausdehnung auf die Ovarien, wobei die Hälfte der Fälle auf das FIGO Stadium IA entfällt und mindestens jede fünfte Frau FIGO IC aufwies. Die höheren FIGO Stadien waren selten (FIGO II 9%, FIGO III 6%) und ein Stadium IV wurde im Kollektiv nicht dokumentiert. Dies deckt sich mit den Beschreibungen der Literatur (Sherman et al., 2004, Hart, 2005a, du Bois et al., 2013, Akesson et al., 2008) und unterscheidet sich wesentlich von dem Ausbreitungsmuster des invasiven Ovarialkarzinoms, welches überwiegend im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (FIGO  $\geq$  III) diagnostiziert wird (Ries et al., 2007). Auffällig ist, dass in der Gruppe der unter 45-Jährigen signifikant häufiger höhergradige BOT ( $p=0,020$ ) auftreten, als im älteren Teil des Kollektivs. Auch dies deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen. *Trillsch et al.* diskutieren hierbei, dass das Upstaging eventuell Resultat des zweizeitigen Vorgehens und gründlicheren Stagings im Rahmen der Zweitoperation sein kann (Trillsch et al., 2014). Dies lässt sich aus unseren Daten nicht differenzieren. Vorstellbar ist aber, dass aufgrund des häufig geplanten fertilitätserhaltenden Vorgehens bei jüngeren Patientinnen primär intensiver gestaged wurde, um ein aussagekräftiges Bild der Erkrankungsausdehnung zu erhalten und die Patientinnen besser risikoadaptiert beraten zu können.

BOT haben eine niedrige Inzidenz, welche eine systematische Zweitbegutachtung von Pathologen in Schwerpunktzentren sinnvoll erscheinen lässt. *Du Bois et al. (2013)* beschreiben

in ihrer Multizenterstudie mit 1042 Patientinnen eine Diskrepanz von 10% zwischen der internen Diagnose und der Diagnose der Referenzpathologie. Die abweichende Diagnose in der Referenzpathologie stellt in der ROBOT Studie einen starken negativen Prognosefaktor dar. In 43% der Fälle einer divergenten Diagnose wurden die vermeintlichen BOT als Malignome reklassifiziert (du Bois et al., 2013). Die Patientinnen zeigten einen signifikant schlechteren Verlauf mit deutlich eingeschränkter Gesamtprognose. In einer Arbeit von *Kommos et al.* wurden 15 von 454 Ovarialkarzinomen nach Zweitbegutachtung als sBOT reklassifiziert (Kommos et al., 2013). Diese Quoten verdeutlicht die Komplexität der Differenzierung zwischen BOT und anderen Tumoren des Ovars und betonen die Notwendigkeit einer Zweitbegutachtung bzw. Referenzpathologie für seltene Tumorentitäten. Eine Referenzpathologie bzw. Zweitbegutachtung war für den Einschluss ins Register keine Voraussetzung, sodass auch hier eine Fehlerquote von bis zu 10% anzunehmen ist.

In Anbetracht dieser Fehlerquote sollte bei seltenen Tumorentitäten (und den dazugehörigen Registerstudien) grundsätzlich über eine pathologische Zweitbegutachtung oder die Etablierung einer regionalen erkrankungsspezifischen Zentralpathologie nachgedacht werden. Dies erscheint als Grundlage der Entscheidungsfindung in Bezug auf die Behandlung, sowie die unmittelbar daraus resultierende Morbidität und Mortalität, empfehlenswert.

Der prozentuale Anteil verschiedener histologischer BOT-Subgruppen entsprach der in der Literatur beschriebenen Verteilung von 45-60% serösem sowie 30-50% muzinösem Subtyp (Skírnisdóttir et al., 2008, du Bois et al., 2009), während etwa 5-9% auf die gemischten und anderen Typen entfallen (Akeson et al., 2008, Cusidó et al., 2007, Ren et al., 2008). Der Anteil an intestinalen mBOT (60,47% innerhalb der Gruppe der mBOT) in unserem Register war niedriger, als die in der Literatur beschriebenen 85% (Dewilde et al., 2018). Dies mag daran liegen, dass die Gruppe der mBOT in unserem Kollektiv mit 28,6% vergleichsweise klein war und die endozervicalen mBOTs schlicht überrepräsentiert sind oder evtl. auch fehdokumentiert (es musste eine Auswahl von mBOT „mBOT intestinale“ oder „mBOT endozervical“ erfolgen- ein mBOT „undefiniert“ war während der Eingabe nicht selektierbar). Die Rate von Patientinnen mit Mikroinvasion und mikropapillärem Wachstum lagen ebenfalls in dem publizierten Spektrum von 5-9% (Hart, 2005a, du Bois et al., 2013) bzw. 5-16% (Prat and De Nictolis, 2002, Longacre et al., 2005, Dietel and Hauptmann, 2000).

Mikroinvasion ist allgemein als ungünstiger Prognosefaktor akzeptiert, wenngleich er nicht in allen untersuchten Kohorten statistische Signifikanz erreicht (Buttin et al., 2002, Longacre et al., 2005, Ren et al., 2008, Vasconcelos et al., 2015a). Im Gesamtkollektiv der BOT wurde die Mikroinvasion in 5% der Fälle nachgewiesen, dies deckt sich mit den Werten einer retrospektiven spanischen Multi-Center Studie mit 457 Patientinnen (Cusidó et al., 2007) und den Werten der ROBOT Studie (du Bois et al., 2013).

Bei drei von 15 Patientinnen (20%) mit Rezidiv zeigten die BOT mikropapilläres Wachstum. Unabhängig davon wurde in einem weiteren Fall Mikroinvasion nachgewiesen. Die intuitive Annahme, dass Mikroinvasion als Ausdruck begrenzten invasiven Wachstums mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit und somit schlechteren Prognose einhergeht, ließ sich statistisch nicht signifikant abbilden. Dies mag allerdings auch in dieser Untersuchung, wie in vielen anderen auch, dem kurzen Follow-Up Zeitraum geschuldet sein und sollte weiterhin prospektiv evaluiert werden (Vasconcelos and de Sousa Mendes, 2015) .

Ob mikropapilläres Wachstum eine prognostische Rolle spielt, ist nach wie vor nicht endgültig geklärt. *Prat et al.* fanden in ihrem Kollektiv aus 137 sBOT diesbezüglich keine Assoziation zum Progress der Erkrankung (Prat and De Nictolis, 2002). In einer 2009 veröffentlichten Meta-Analyse mit 10971 Patientinnen fanden *du Bois et al.* eine Assoziation zwischen Mikroinvasion und mikropapillärem Wachstum und einer erhöhten Rezidivrate (du Bois et al., 2009). *Uzan et al.* (2014) fanden in ihrer Analyse von 191 fertilitätserhaltend operierten Patientinnen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Progress bei mBOT mit mikropapillärem Muster, während sich dies für die Gruppe der sBOT nicht bestätigen ließ. Dass diese Beobachtung sich alleine auf das Vorliegen mikropapillärem Wachstumsmuster zurückführen lässt, und nicht Ausdruck von insuffizientem Staging, fertilitätserhaltendem Vorgehen oder gar fehlerhafter primärer Histologie ist, bleibt fraglich. In den ebenfalls von *du Bois et al.* veröffentlichten Daten der ROBOT Studie mit 950 nach Referenzpathologie gesicherten BOT Patientinnen, ergab sich keine Signifikanz für das PFS beim Auftreten von Mikroinvasion oder mikropapillärem Wachstumsmuster (du Bois et al., 2013). Um die prognostischen Auswirkungen von Mikroinvasion und mikropapillärem Wachstum endgültig zu klären, bedarf es weiterer prospektiver Studien. Ob diese Faktoren statistische Unabhängigkeit von FIGO Stadium oder Implantatstatus erhalten, bleibt jedoch abzuwarten.

Für die Gruppe der mBOT waren zusätzliche histologische Charakteristika selten. Insgesamt gab es vier Patientinnen (1,3%) mit dokumentiertem Pseudomyxoma peritonei (PMP), wobei zwei von ihnen einen sBOT als Primärhistologie aufwiesen. Dies muss kritisch evaluiert werden. Die Rate von 1,3% erscheint bei einer Inzidenz von 1-2/Millionen/Jahr sehr hoch. Das PMP ist in der Regel mit muzinösen Tumoren des Magen-Darm-Traktes, häufig der Appendix, assoziiert. *Ferreira et al.* fanden, dass sich durch die Überexpression an MUC2 die gastrointestinale Herkunft muzinöser Ovarialtumore in Assoziation mit PMP nachweisen ließ. Sie diskutieren folglich, ob mBOT vom intestinalen Typ eventuell Zweittumore eines primären PMP oder eines Appendixtumors seien (Ferreira et al., 2008).

Das parallele Auftreten von sBOT bzw. in einem Falle mBOT vom früheren *endocervikalen* Typ und PMP muss daher als fraglich betrachtet werden und sollte reevaluiert werden. Die Möglichkeit eines parallelen Auftretens von PMP im Rahmen eines Appendixtumors mit BOT erscheint gering, weshalb erneut auf die Notwendigkeit einer Zweitbegutachtung im Falle seltener Entitäten hingewiesen wird. Mit einer Kombination aus CK7 und SATB2 lassen sich mittlerweile 95% der tieferen gastrointestinalen Tumore von primär muzinösen Ovarialtumoren unterscheiden (Meagher et al., 2019). Während neuere Untersuchungen die allgemeine Empfehlung zur Appendektomie bei BOT (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019) revidieren (Cheng et al., 2017), ist es bei mBOT *mit* PMP zwingend erforderlich einen gastrointestinalen Ursprung auszuschließen- via Appendektomie und bei klinisch unauffälligem Situs evtl. durch eine Koloskopie. Eine Herkunft des PMP aus serösem Tumor ist nicht beschrieben.

Mit einer Rate von 20,7% non-invasiver Implantate entsprach unser Kollektiv vergleichbaren Kohorten. Allerdings lag die Rate von invasiven Implantaten bzw. LGOC mit 5 % proportional deutlich höher. Dies mag zum einen daran liegen, dass ein Großteil der Patientinnen aus dem Schwerpunktzentrum für Eierstockkrebs entstammt und hier durch Zuweisung von extern eine Überrepräsentation komplexer Fälle miteingeht. Gleichzeitig ist eine bis zu 10%ige Fehlerquote bei der Pathologie mit einzuberechnen.

In unserem Kollektiv zeigten 9/62 Patientinnen mit non-invasiven Implantaten sowie 4/16 mit invasiven Implantaten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv (14,5% vs. 25%), ohne dass dies statistisch signifikant wäre. Mit der klaren Abgrenzung zu den LGOC, und damit dem bekannt schlechteren Verlauf, bleibt für die kommenden Jahre abzuwarten, inwiefern sich das

Vorhandensein von nicht-invasiven Implantaten in der „neuen“ Gruppe der BOT, auch im Zusammenspiel mit Mikroinvasion und mikropapillärem Wachstumsmuster, auf das PFS und OS auswirkt.

Aszites wird in Zusammenhang mit Tumoren des kleinen Beckens grundsätzlich als suspektes Anzeichen von Malignität angesehen (Le and Giede, 2018). Gleichzeitig wird das Auftreten von Aszites in Assoziation mit BOT in der Literatur selten berichtet. *Fauvet et al.* erörtern sogar, dass die Abwesenheit von Aszites als ein Merkmal zur Differenzierung zwischen BOT und Ovarialkarzinomen dient (Fauvet et al., 2005). Größere klinische Studien haben das Vorkommen von Aszites bisher nicht weiter quantifiziert.

In der Kohorte des BOT-Registers wurde in 17% der Fälle Aszites gefunden. Während der Großteil der Patientinnen mit Aszites weniger als 500 ml Flüssigkeit im Bauch aufwies, hatten 2,3% der Patientinnen über 500 ml Flüssigkeit im Bauchraum. In einer Arbeit mit 125 Patientinnen zeigten *Shen-Gunther und Mannel*, dass während die Abwesenheit von Aszites nicht zwangsläufig mit Benignität assoziiert ist, das Vorhandensein von Aszites hingegen im hohen Maße mit Malignität einhergeht. In ihrem Kollektiv hatten 7 von 12 Patientinnen mit BOT Aszites (Shen-Gunther and Mannel, 2002). Mit dieser Datenlage lässt sich das Vorhandensein von Aszites als Unterscheidungsmerkmal zwischen BOT und OvCa nicht eindeutig belegen, zudem scheint Aszites deutlich häufiger bei BOT vorzuliegen, als es durch die aktuelle Literatur repräsentiert wird. Somit bedarf es weiterer prospektiver Evaluierung dieses Merkmals .

Assoziiert mit peritonealer Reizung ist der Tumormarker CA 125. Für epitheliale Karzinome des Ovars liegt die diagnostische Sensitivität der Tumormarker CA 125 zwischen 73%-85% und für HE-4 bei 58%-83% (Dochez et al., 2019). Ein eindeutiger Zusammenhang mit BOT wurde bisher nicht bewiesen. *Braicu et al.* konkludieren in ihrer monozentrischen Studie, dass weder CA 125 noch HE-4 allein stehend oder in kombinierter Anwendung im ROMA (und neugeschaffenem ROMABOT) eine Aussage über das Vorhandensein invasiver Implantate in BOT treffen können (Braicu et al., 2014). In unserer Arbeit ließ sich ebenfalls keine Assoziation zwischen erhöhtem CA 125 und Ausdehnung des Tumors darstellen.

## 4.4. Operationen

Das größtenteils benigne Erscheinungsbild der BOT, sowie ihrer prognostisch günstigen Verläufe gegenüber den Fällen progredienten Verlaufs, Implantaten, Spätrezidiven und möglicher maligner Transformation, stellen Kliniker vor große Herausforderungen für die zumeist jungen Patientinnen eine angemessene chirurgische Therapie zu finden mit gleichzeitig höchst möglicher Protektion vor Tumorprogress und Rezidiv.

Das Behandlungsmanagement des BOT umfasst ein komplettes chirurgisches Staging. Dies beinhaltet die bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO), sorgfältige Inspektion des Bauchraums mit Gewinnung einer Spülzytologie (SZ), Entfernung aller auffälligen Areale auch am Peritoneum, Probenentnahme an unauffälligen Stellen des Peritoneum (PE), Omentektomie (OE) und bei muzinösen Tumoren zudem eine Appendektomie (AE) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Nach der Untersuchung von *Cheng et al.* erscheint die routinemäßige Appendektomie bei BOT jedoch nicht indiziert (Cheng et al., 2017), sodass auf Basis dessen auch der ESMO-ESGO Consensus dies bei makroskopisch unauffälligem Appendix nicht empfiehlt (Colombo et al., 2019).

Die Wahl des chirurgischen Zugangswegs hat auf die Vollständigkeit des Stagings signifikanten Einfluss (Trillsch et al., 2013). Diese Wahl wird wiederum durch multiple Faktoren beeinflusst, unter anderem: erwartete Diagnose, Alter der Patientin und geplanter Fertilitätserhalt.

Im Kollektiv des BOT-Registers wurde während der Primäroperation 63% der Patientinnen laparoskopiert und 35% laparotomiert, wobei Patientinnen über 45 Jahren signifikant häufiger laparotomiert wurden, als Patientinnen unter 45 Jahren ( $p=0,11$ , siehe Tabelle 7). Dies korreliert mit Ergebnissen von *Fauvet et al.* (Fauvet et al., 2005). Ältere Patientinnen wurden im Vergleich zur jüngeren Kohorte zudem signifikant häufiger leitliniengerecht gestaged ( $p<0,001$  für Erst- und Zweitoperation), obwohl jüngere Patientinnen mit BOT signifikant häufiger höhere FIGO Stadien aufwiesen. Diese Signifikanz lässt sich auch für die Analyse nach Zugangsweg herstellen- Patientinnen, die primär laparotomiert wurden, wurden im Vergleich mit den laparoskopisch behandelten Patientinnen, 7-mal so häufig adäquat gestaged.

Hieraus lässt sich vermuten, dass ein leitliniengerechtes Staging und die adäquate Zytoreduktion am ehesten durch eine Laparotomie zu gewährleisten ist. Bedenken muss man



dabei jedoch, dass die Primäroperation oft ein diagnostischer Eingriff ist, was wiederum bei fehlendem Anhalt auf Malignität eine Laparotomie, mit erhöhter Morbidität und längerer Rekonvaleszenzzeit, nicht rechtfertigt. Bei bekannt unsicherem Befund des intraoperativen Schnellschnittbefundes für BOT (Hashmi et al., 2016) ist im Falle unklarer Dignität bereits von vornherein ein zweizeitiges minimal-invasives Vorgehen mit den Patientinnen besprochen worden.

Die Rate eines kompletten Stagings liegt im Gesamtkollektiv des BOT-Registers bei 16% nach Erstoperation und 37% nach Zweitoperation (hinzu kommen 4,3% bzw. 19,3% fertilitätserhaltend adaptiertes Staging). Diese Rate liegt auf den ersten Blick deutlich unterhalb den in der Literatur beschriebenen Werten von 48-64% (Kristensen et al., 2014, Trillsch et al., 2015). In der Analyse des BOT-Kollektivs wurde jedoch spezifisch ein komplettes Staging (BSO + OE + SZ + PE + evtl. AE) von einem fertilitätserhaltenden Vorgehen unterschieden (da unserer Ansicht nach ein komplettes Staging erst mit BSO vollständig ist). *Trillsch et al.* hingegen erfassen alle Patientinnen unter 55 Jahren mit USO+ OE + SZ + PE + evtl. AE als komplett gestaged. Berücksichtigt man die veröffentlichte Literatur und deren Definitionen kompletten Stagings, so liegen die Ergebnisse unseres Kollektivs in den bereits beschriebenen Raten von 48%-64% Prozent umfassend gestageder Patientinnen nach Zweitoperation (Azuar et al., 2013). Diese Analyseverzerrung verdeutlicht die Notwendigkeit für eine Homogenisierung der verwendeten Terminologie.

Eine Multi-Center-Studie aus Italien fand keinen unabhängigen Einfluss des Zugangsweges auf die Rezidivrate (Romagnolo et al., 2006). Zwar bedingt der operative Zugangsweg andere Faktoren wie Wahrscheinlichkeit intraoperativer Zystenruptur und auch Stagingqualität (Cadron et al., 2007), er allein scheint jedoch kein unabhängiger Faktor für das Auftreten eines Rezidivs zu sein. Eine Zysten- oder Tumorrupitur wurde im Kollektiv in 50 Fällen während der Primäroperation beobachtet, war jedoch unabhängig vom Zugangsweg. Aufgrund des eingeschränkten Follow-Up Zeitraums und der allgemein guten Prognose von BOT, lässt sich aus den Daten des analysierten Kollektivs zu Effekt des Zugangsweges und der Zystenruptur auf das OS und PFS keine Aussage treffen.

Residualer Tumor nach Primäroperation bei BOT ist analog zum Tumorrest beim Ovarialkarzinom ein anerkannter Prognosefaktor (Ewald-Riegler et al., 2012, Tinelli et al., 2006, Vergote et al., 2011, du Bois et al., 2013). 23,83% der Patientinnen im untersuchten

Kollektiv hatten einen Tumorrest von über 2cm nach Primäroperation, während 60,4% tumorfrei operiert werden konnten. Es zeigten sich nach Primäroperation keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen  $\leq 45$  Jahre /  $> 45$  Jahre oder operativem Zugangsweg LSK/LAP/LSK  $\rightarrow$  LAP in Bezug auf Tumorrest. Diese Rate ist überraschend zumal über 75% der Patientinnen bei Erstoperation vermeintlich ein frühes Stadium FIGO I hatten. Eine mögliche Erklärung ist, dass während der Primäroperation eine Läsion von  $> 2$ cm am Ovar gefunden wurde, eine Zystenukleation durchgeführt wurde, und das restliche Ovar belassen wurde. Dies deckt sich mit der Rate an Zystenukleationen von 38,3% im Kollektiv  $\leq 45$  Jahre.

Erhalt eines Eierstocks zum Fertilitätserhalt oder Bewahrung endokriner Funktion betrifft fast ausschließlich Patientinnen unter 45 Jahren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose für fertilitätserhaltendes Vorgehen lag bei 35 Jahren (Range 15-85 Jahre), welches höher ist, als das in anderen Studien beschriebene Alter vergleichbarer Kohorten (Yinon et al., 2007), welches in der Regel unter 30 Jahren liegt. Dies kann an der Fehlinterpretation der eigentlichen Bedeutung des Items bei Eingabe gelegen haben. Gemeint ist ein absichtliches und vorsätzliches Erhalten der endokrinen Funktion bei bestehendem Kinderwunsch oder der Prämenopause. Von einem fertilitätserhaltenden Vorgehen jenseits des 55. Lebensjahrs kann selbst bei Erhalt eines Eierstocks nicht ausgegangen werden.

In Deutschland bekamen Frauen in den Jahren 2014-2016 durchschnittlich im Alter von 30,9 Jahren ihr erstes Kind (Statistisches Bundesamt, 2019). Die Diagnose von BOT fällt in etwa 20-25% der Fälle vor den Beginn der Familienplanung und rund 40% innerhalb der fertilen Phase ( $< 45$  Jahren). Der große Wunsch nach Fertilitätserhalt und Erfüllung des Kinderwunsches in dieser Altersgruppe spiegelt sich in dem deutlich höheren Anteil an laparoskopischen Operationen und inkomplettem Staging wider.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass fertilitätserhaltendes Vorgehen mit einer erhöhten Rezidivrate einhergeht (Palomba et al., 2010, Trillsch et al., 2014, Uzan et al., 2014, Vasconcelos and de Sousa Mendes, 2015). Diese Signifikanz besteht auch in dem Kollektiv des BOT-Registers ( $\chi^2(1) = 4.27, p = 0.039, \phi = 0.12$ ). Insbesondere zeigt sich, dass ein Erhalt des primär betroffenen Ovars (Ovarerhalt) das Rezidivrisiko am meisten erhöht (Fauvet et al., 2004, Palomba et al., 2010, du Bois et al., 2013, Uzan et al., 2014), weshalb dieses Vorgehen nur in Ausnahmefällen (z.B. beidseitiger Erkrankung oder vorangegangener Entfernung des kontralateralen Ovars) und nach rigoroser Aufklärung der Patientin erfolgen sollte. Ein

fertilitätserhaltendes Prozedere stellt aber nur dann eine akzeptable Therapieoption dar, wenn sich Operateur und Patientin darüber bewusst und einig sind, dass im Falle eines Rezidivs eine radikale Operation mit BSO durchgeführt werden sollte (Palomba et al., 2007, Palomba et al., 2010). Hierzu untersuchte die italienische Forschungsgruppe 32 randomisierte Patientinnen im Frühstadium bilateralen BOTs, die bei Kinderwunsch entweder eine bilaterale Zystenexstirpation oder USO plus kontralaterale Zystenexstirpation erhielten. Ein Unterschied in den Rezidivraten lag über einen Follow-Up Zeitraum von 130 Monaten nicht vor. Hingegen wurde in der Gruppe der bilateralen Zystenexstirpation eine höhere Schwangerschaftsrate beobachtet. Die Komplettierung erfolgte in beiden Gruppen nach Abschluss der Familienplanung.

Die Komplettierung, das sehen wir auch in der Analyse der Daten des BOT-Registers, wird aber regelmäßig durch die Lebensumstände der Patientinnen verzögert, wenn sie nicht gar bei dem bekannt langen progressionsfreien Intervall vergessen wird (subjektives Empfinden der Heilung). Es ist daher essenziell, dass die Behandelnden in der Klinik aber auch in der Niederlassung nachdrücklich auf die Notwendigkeit der Komplettierung und langen Nachsorge aufmerksam machen.

Muzinöse BOT sind regelmäßig mit gastrointestinalen Neoplasien vergesellschaftet, weshalb die Appendektomie bereits früh Einzug in das Staging dieser spezifischen Subgruppe fand. Zudem wird eine präventive Wirkung der AE vermutet (Hart, 2005b, Cadron et al., 2006). Diese Annahme ist jedoch bisher durch keine Interventionsstudie belegt. *Kleppe et al.* kommen zu dem Ergebnis, dass ein deutlich positiver Einfluss für Patientinnen mit mBOT nur dann besteht wenn die Appendix intraoperativ makroskopisch verändert erscheint (*Kleppe et al.*, 2014) und dass in nur 1,9% der Fälle mit muzinösem Ovarialtumor ein Primarius in der Appendix lag. Diese Untersuchung ist allerdings dadurch limitiert, dass 58% der Appendices intraoperativ zwar betrachtet, aber nicht reseziert wurden und weiter 25% weder beschrieben noch reseziert wurden. Es ist daher denkbar, dass zusätzliche Primarien schlicht übersehen wurden. *Cheng et al.* kamen in der Analyse ihrer Daten von 72 Patientinnen mit mBOT oder muzinösem Ovarialkarzinom (MOC) und einer Metaanalyse von insgesamt 914 Fällen von mBOT/MOC ebenfalls zu dem Ergebnis, dass primär unauffällige Appendices belassen werden können, während makroskopisch suspekt erscheinende entfernt werden sollten.

*Trillsch et al.* untersuchten in ihrer Subanalyse der AGO ROBOT Studie in einem Kollektiv von 559 Patientinnen den Zusammenhang stagingspezifischer Eingriffe (OE, SZ, PE, AE) auf das PFS von Patientinnen mit BOT. Sie fanden heraus, dass neben den bereits bekannten negativen Einflussfaktoren auf das PFS FIGO Stadium, Fertilitätserhalt und residualer Tumormasse das Unterlassen jeder einzelnen Stagingprozedur bereits einen negativen Einfluss auf das PFS hat, wenn auch mit unterschiedlicher Signifikanz. In multivariater Analyse zeigte sich das Weglassen der Omentektomie allein als signifikanter negativer Einfluss. Darüber hinaus wiesen sie nach, dass das Unterlassen egal welcher zwei Stagingprozeduren das Risiko auf Progress nahezu verdoppelt (Trillsch et al., 2015).

Im BOT-Register waren lediglich 16% bzw. 37% nach Erst- und Zweitoperation komplett gestaged (mit BSO). Das bedeutet im Umkehrschluss, dass 84% bzw. 63% der Patientinnen nach Erst- und Zweitoperation mindestens ein Stagingkriterium fehlte. Die am häufigsten durchgeführten operativen Maßnahmen waren die Omentektomie und die Entnahme peritonealer Proben, doch die Spülzytologie wurde nur in 71,2% der unter 45-Jährigen und sogar nur in 56% der über 45-Jährigen durchgeführt. Auf Basis der Erkenntnisse von *Trillsch et al.* und anderer Autoren ist im langfristigen Follow-Up dieser Patientinnen mit einem deutlichen Anstieg der Rezidivrate zu rechnen (Trillsch et al., 2014, Trillsch et al., 2015, Vasconcelos and de Sousa Mendes, 2015).

## 4.5. Systemische Therapien

Systemische Therapien bei BOT entbehren bisher der Evidenz (du Bois et al., 2013, Trillsch et al., 2014, Faluyi et al., 2010, Vasconcelos et al., 2015b, Vasconcelos et al., 2015c), weshalb sie auch ausdrücklich nicht empfohlen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Dennoch wurde bei vier Patientinnen im BOT-Kollektiv eine platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. Zwei Patientinnen hatten einen mikropapillären sBOT, zwei weitere reine sBOT. Das FIGO Stadium variierte zwischen IA und IIIC bei Diagnose (siehe Tabelle 10) und zwei Patientinnen befanden sich zu Beginn der Chemotherapie im Rezidiv. Durch die kurze Nachverfolgung der Patientinnen im Register lassen sich in Bezug auf Mortalität und

Chemotherapie keine Aussagen treffen. Die allgemeine Morbidität nach Therapie wurde nicht erfasst.

## 4.6. Nachbetreuung und Nachverfolgung des Krankheitsgeschehens (Follow-Up)

Über 40 % der BOT rezidivieren erst nach über 5 Jahren, wobei 10% später als 10 Jahre nach Erstdiagnose rezidivieren (du Bois et al., 2009).

Das mittlere Follow-Up im Rahmen des BOT-Registers lag bei lediglich 21,6 Monaten. Dies lässt sich auf die relativ kurze Laufzeit des Registers zurückführen, aber auch auf die geringe Rückmeldungsrate aus den Kliniken, insbesondere dort, wo eine strukturierte Tumornachsorge fehlt.

In dem Beobachtungszeitraum kam es bei 15 Patientinnen zum Rezidiv, welches der allgemein in der Literatur beschriebenen Rezidivrate von BOT von 3-10% entspricht (Kaern et al., 1993b, Tinelli et al., 2006, Lenhard et al., 2009, Lazarou et al., 2014). Im vorliegenden Kollektiv und dem kurzen Beobachtungszeitraum erwiesen sich junges Alter, fehlendes komplettes Staging (mit BSO) und das Vorhandensein von Implantaten als mögliche prädiktive Faktoren auf die Rezidivwahrscheinlichkeit.

## 4.7. Anwendbarkeit und Ausblick

Mit 316 validen Fällen über einen Zeitraum von etwas über sechs Jahren sowie einer Dokumentationsrate von 60-97%, je nach Item, erweist sich das online basierte Datenregister als valides Tool zur prospektiven dezentralen Erfassung krankheitsbezogener Daten- insbesondere im Bereich der seltenen Erkrankungen. Es ist bis dato die größte rein prospektive Datensammlung für Borderline-Tumore des Ovars in Deutschland.

Die gesammelten Daten sind repräsentativ der in der Literatur beschriebenen Verteilungen und spiegeln die Behandlungsstrategien Berliner Kliniken vor Umsetzung der neuen WHO-Klassifikation 2014 für Ovarialtumore wider.

Die Langzeiteffekte organerhaltenden Vorgehens, Unterlassen einzelner Stagingmaßnahmen sowie histopathologische Aspekte müssen noch weiter untersucht und verstanden werden. Wie bei allen meist gutartigen, langsamen verlaufenden und zudem seltenen Erkrankungen, bedarf es dabei hoher Fallzahlen um valide Aussagen erzielen zu können und somit die Patientenversorgung langfristig zu verbessern. Hierbei könnten ortsübergreifende Datenregister helfen, wenngleich sie kein Ersatz für großangelegte klinische Studien sind.

Limitationen dieser Untersuchung sind sicherlich in der Dokumentation des Follow-Up zu sehen. Nicht alle Kliniken betreiben eine Tumornachsorge für ihre Patientinnen, sodass diese Daten im Online-Register demnach strukturell nicht erhoben werden können.

Eine Möglichkeit das Follow-Up besser zu gestalten wäre die niedergelassenen Kolleg\*innen, die die Nachsorge oft fortführen, mit einzubeziehen. Diese ist aufgrund des oft hohen wirtschaftlichen Drucks zur Prozessoptimierung und Erhöhung der Scheinzahlen in der Praxis jedoch nur dann umsetzbar, wenn etwaige Beteiligungen auch finanziell entlohnt werden, analog zur Datenübermittlung an die Krebsregister. Eine weitere Alternative wäre es Patient\*innen selbst in das Follow-Up mit einzubeziehen. Auch sie könnten beispielsweise über einen Browser oder eine App personenbezogenen Daten zum (progressionsfreien) Überleben liefern. Eine Ausweitung des Follow-Up unter Einbeziehung der Lebensqualität, Fertilität und psychoonkologischer Faktoren wäre denkbar und wünschenswert.

Eine große Herausforderung besteht darin die klinischen Register für seltene Tumoren zu vereinen, um möglichst umfassende Daten zu gewinnen, statt multiple Parallelstrukturen zu schaffen. Ein online basiertes Register scheint, bei adäquater Datenverschlüsselung, ein sicheres, repräsentatives und multimodal anwendbares Tool zu sein, um dies einfach und auch grenzüberschreitend zu gewährleisten.

## 5. Literaturverzeichnis

---

- ABEL, C. B. 1901. *A Manual of Microscopic Technique and Diagnosis in Gynecological Practice for Students and Physicians*, New York, William Wood & Company.
- AKESON, M., ZETTERQVIST, B. M., DAHLLOF, K., JAKOBSEN, A. M., BRANNSTROM, M. & HORVATH, G. 2008. 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*, 18, 453-9.
- ANSARI, N., CHANDRAKUMARAN, K., DAYAL, S., MOHAMED, F., CECIL, T. D. & MORAN, B. J. 2016. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 42, 1035-1041.
- AZUAR, A. S., BOURDEL, N., FERRARRESE, G., DAUPLAT, J., MAGE, G. & CANIS, M. 2013. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours (BLOT): a retrospective study of 142 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 168, 87-91.
- BELL, D. A. & SCULLY, R. E. 1990. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol*, 21, 397-403.
- BENDIFALLAH, S., BALLESTER, M., UZAN, C., FAUVET, R., MORICE, P. & DARAI, E. 2014. Nomogram to predict recurrence in patients with early- and advanced-stage mucinous and serous borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol*, 211, 637.e1-6.
- BEVAN, K. E., MOHAMED, F. & MORAN, B. J. 2010. Pseudomyxoma peritonei. *World journal of gastrointestinal oncology*, 2, 44-50.
- BOUCHARDY, C., FERNANDEZ, S., MERGLEN, A., USEL, M., FIORETTA, G., RAPITI, E., SCHUBERT, H., PELTE, M. F., CHAPPUIS, P. O. & VLASTOS, G. 2008. Increased risk of second cancer among patients with ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol*, 109, 210-4.
- BRAICU, E. I., VAN GORP, T., NASSIR, M., RICHTER, R., CHEKEROV, R., GASIMLI, K., TIMMERMAN, D., VERGOTE, I. & SEHOULI, J. 2014. Preoperative HE4 and ROMA values do not improve the CA125 diagnostic value for borderline tumors of the ovary (BOT) - a study of the TOC Consortium. *J Ovarian Res*, 7, 49.
- BURKS, R. T., SHERMAN, M. E. & KURMAN, R. J. 1996. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *The American journal of surgical pathology*, 20, 1319-1330.
- BUTTIN, B. M., HERZOG, T. J., POWELL, M. A., RADER, J. S. & MUTCH, D. G. 2002. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstetrics and gynecology*, 99, 11-17.
- CADRON, I., AMANT, F., VAN GORP, T., NEVEN, P., LEUNEN, K. & VERGOTE, I. 2006. The management of borderline tumours of the ovary. *Curr Opin Oncol*, 18, 488-93.
- CADRON, I., LEUNEN, K., VAN GORP, T., AMANT, F., NEVEN, P. & VERGOTE, I. 2007. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol*, 25, 2928-37.

- CADUFF, R. F., SVOBODA-NEWMAN, S. M., FERGUSON, A. W., JOHNSTON, C. M. & FRANK, T. S. 1999. Comparison of mutations of Ki-RAS and p53 immunoreactivity in borderline and malignant epithelial ovarian tumors. *Am J Surg Pathol*, 23, 323-8.
- CAMATTE, S., MORICE, P., THOURY, A., FOURCHOTTE, V., PAUTIER, P., LHOMME, C., DUVILLARD, P. & CASTAIGNE, D. 2004. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 40, 1842-1849.
- CHENG, A., LI, M., KANIS, M. J., XU, Y., ZHANG, Q., CUI, B., JIANG, J., ZHANG, Y., YANG, X. & KONG, B. 2017. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 144, 215-222.
- COLOMBO, N., SESSA, C., DU BOIS, A., LEDERMANN, J., MCCLUGGAGE, W. G., MCNEISH, I., MORICE, P., PIGNATA, S., RAY-COQUARD, I., VERGOTE, I., BAERT, T., BELAROUSSI, I., DASHORA, A., OLBRECHT, S., PLANCHAMP, F., QUERLEU, D., BAERT, T., BANERJEE, S., BELAROUSSI, I., BLECHARZ, P., BRUCHIM, I., CIBULA, D., COLOMBO, N., CONCIN, N., DAVIDSON, B., DASHORA, A., DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN, M., DU BOIS, A., FERRERO, A., GLASSPOOL, R., GONZÁLEZ-MARTIN, A., HEINZELMANN-SCHWARZ, V., JOLY, F., KIM, J. W., KRIDELKA, F., LEDERMANN, J., LORUSSO, D., MAHNER, S., MCCLUGGAGE, W. G., MCNEISH, I., MIKAMI, M., MIRZA, M. R., MORICE, P., NICUM, S., OLBRECHT, S., O'DONNELL, D. M., PAUTIER, P., PLANCHAMP, F., PIGNATA, S., QUERLEU, D., RAY-COQUARD, I., RODOLAKIS, A., SEHOULI, J., SELCUKBIRICIK, F., SESSA, C., SINGH, N., TAN, D. S. P., TIMMERMAN, D., TOGNON, G., VAN DER VELDEN, J., VERGOTE, I., WITTEVEEN, P. O. & ZEIMET, A. G. 2019. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease††These consensus statements were developed by the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) and are published jointly in the *Annals of Oncology* and the *International Journal of Gynecological Cancer*. The two societies nominated participants who attended the consensus conference and co-authored the final manuscript. *Annals of Oncology*, 30, 672-705.
- COUMBOS, A., SEHOULI, J., CHEKEROV, R., SCHAEDEL, D., OSKAY-OEZCELIK, G., LICHTENEGGER, W., KUEHN, W. & NORTH-EASTERN GERMAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL, O. 2009. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer*, 100, 1731-8.
- CUSIDÓ, M., BALAGUERÓ, L., HERNANDEZ, G., FALCÓN, O., RODRÍGUEZ-ESCUADERO, F. J., VARGAS, J. A., VIDART, J. A., ZAMORA, L., MONERA, M., ALONSO, A., SECTION OF GYNECOLOGIC, O. & BREAST PATHOLOGY OF SPANISH FEDERATION OF GYNECOLOGIC, O. 2007. Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecologic oncology*, 104, 617-622.
- DEWILDE, K., MOERMAN, P., LEUNEN, K., AMANT, F., NEVEN, P. & VERGOTE, I. 2018. Staging with Unilateral Salpingo-Oophorectomy and Expert Pathological Review Result in No Recurrences in a Series of 81 Intestinal-Type Mucinous Borderline Ovarian Tumors. *Gynecol Obstet Invest*, 83, 65-69.
- DIETEL, M. & HAUPTMANN, S. 2000. Serous tumors of low malignant potential of the ovary. 1. Diagnostic pathology. *Virchows Arch*, 436, 403-12.



- DOCHEZ, V., CAILLON, H., VAUCEL, E., DIMET, J., WINER, N. & DUCARME, G. 2019. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*, 12, 28.
- DU BOIS, A., EWALD-RIEGLER, N., DE GREGORIO, N., REUSS, A., MAHNER, S., FOTOPOULOU, C., KOMMOSS, F., SCHMALFELDT, B., HILPERT, F., FEHM, T., BURGESS, A., MEIER, W., HILLEMANN, P., HANKER, L., HASENBURG, A., STRAUSS, H. G., HELLRIEGEL, M., WIMBERGER, P., KEYVER-PAIK, M. D., BAUMANN, K., CANZLER, U., WOLLSCHLAEGER, K., FORNER, D., PFISTERER, J., SCHRODER, W., MUNSTEDT, K., RICHTER, B., KOMMOSS, S., HAUPTMANN, S. & ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNAKOLOGISCHE ONKOLOGIE STUDY, G. 2013. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*, 49, 1905-14.
- DU BOIS, A., EWALD-RIEGLER, N., DU BOIS, O. & HARTER, P. 2009. Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 69, 807-833.
- EWALD-RIEGLER, N., DU BOIS, O., FISSELER-ECKHOFF, A., KOMMOSS, F., HARTER, P., TRAUT, A., HILS, R. & DU BOIS, A. 2012. Borderline tumors of the ovary: clinical course and prognostic factors. *Onkologie*, 35, 28-33.
- FALUYI, O., MACKEAN, M., GOURLEY, C., BRYANT, A. & DICKINSON, H. O. 2010. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd007696.
- FAUVET, R., BOCCARA, J., DUFOURNET, C., DAVID-MONTEFIORE, E., PONCELET, C. & DARAÏ, E. 2004. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer*, 100, 1145-51.
- FAUVET, R., BOCCARA, J., DUFOURNET, C., PONCELET, C. & DARAÏ, E. 2005. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol*, 16, 403-10.
- FERREIRA, C. R., CARVALHO, J. P., SOARES, F. A., SIQUEIRA, S. A. & CARVALHO, F. M. 2008. Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosis type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 18, 59-65.
- FIGO 1971. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 50, 1-7.
- FOTOPOULOU, C., SCHUMACHER, G., SCHEFOLD, J. C., DENKERT, C., LICHTENEGGER, W. & SEHOULI, J. 2009. Systematic evaluation of the intraoperative tumor pattern in patients with borderline tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*, 19, 1550-5.
- GERSHENSON, D. M., BODURKA, D. C., LU, K. H., NATHAN, L. C., MILOJEVIC, L., WONG, K. K., MALPICA, A. & SUN, C. C. 2015. Impact of Age and Primary Disease Site on Outcome in Women With Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum: Results of a Large Single-Institution Registry of a Rare Tumor. *J Clin Oncol*, 33, 2675-82.
- GUNGORDUK, K., ASICIOGLU, O., BRAICU, E. I., ALMUHEIMID, J., GOKULU, S. G., CETINKAYA, N., GUNGOR, T., PAKAY, G., TELLI, E. U., CUYLAN, Z. F., TOPTAS, T., BILGI, A., OZYURT, R., AGACAYAK, E., OZDEMIR, A., YILDIRIM, N., TASKIN, S., OGE, T., EROL, O., AKMAN, L., TURAN, A., ICEN, M. S., SENOL, T., OVALI, O. I., YUCESOY, B., GUNGORDUK, O., TEMIZKAN, O., SANCI, M., SIMSEK, T., MEYDANLI, M. M., HARMA, M., YASAR, L., UYSAL, A. D., KARATEKE, A., ORTAC,

- F., OZALP, S. S., SEHOULI, J. & MUALLEM, M. Z. 2017. The Impact of Surgical Staging on the Prognosis of Mucinous Borderline Tumors of the Ovaries: A Multicenter Study. *Anticancer Res*, 37, 5609-5616.
- HANNIBAL, C. G., HUUSOM, L. D., KJAERBYE-THYGESEN, A., TABOR, A. & KJAER, S. K. 2011. Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978-2006. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90, 305-12.
- HARLOW, B. L., WEISS, N. S. & LOFTON, S. 1987. Epidemiology of borderline ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst*, 78, 71-4.
- HARRIS, R., WHITTEMORE, A. S. & ITNYRE, J. 1992. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*, 136, 1204-11.
- HART, W. R. 2005a. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol*, 18 Suppl 2, S33-50.
- HART, W. R. 2005b. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol*, 24, 4-25.
- HASHMI, A. A., NAZ, S., EDHI, M. M., FARIDI, N., HUSSAIN, S. D., MUMTAZ, S. & KHAN, M. 2016. Accuracy of intraoperative frozen section for the evaluation of ovarian neoplasms: an institutional experience. *World journal of surgical oncology*, 14, 91-91.
- HENDRICKSON, M. R. & KEMPSON, R. L. 1993. Well-differentiated mucinous neoplasms of the ovary. *Pathology (Phila)*, 1, 307-34.
- KAERN, J., TROPE, C. G. & ABELER, V. M. 1993a. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer*, 71, 1810-20.
- KAERN, J., TROPE, C. G., KRISTENSEN, G. B., ABELER, V. M. & PETTERSEN, E. O. 1993b. DNA ploidy; the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*, 3, 349-358.
- KANAT-PEKTAS, M., OZAT, M., GUNGOR, T., SAHIN, I., YALCIN, H. & OZDAL, B. 2011. Complete lymph node dissection: is it essential for the treatment of borderline epithelial ovarian tumors? *Arch Gynecol Obstet*, 283, 879-84.
- KLEPPE, M., BRULS, J., VAN GORP, T., MASSUGER, L., SLANGEN, B. F., VAN DE VIJVER, K. K., KRUSE, A. J. & KRUITWAGEN, R. F. 2014. Mucinous borderline tumours of the ovary and the appendix: a retrospective study and overview of the literature. *Gynecol Oncol*, 133, 155-8.
- KOMMOSS, S., PFISTERER, J., REUSS, A., DIEBOLD, J., HAUPTMANN, S., SCHMIDT, C., DU BOIS, A., SCHMIDT, D. & KOMMOSS, F. 2013. Specialized pathology review in patients with ovarian cancer: results from a prospective study. *Int J Gynecol Cancer*, 23, 1376-82.
- KOTTMEIER, H. L. 1952. The classification and treatment of ovarian tumours. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 31, 313-63.
- KRISTENSEN, G. S., SCHLEDERMANN, D., MOGENSEN, O. & JOCHUMSEN, K. M. 2014. The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 24, 874-9.

- KURMAN, R., CARANGIU, M., HERRINGTON, C. & RH, Y. 2014. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, Lyon, WHO Press.
- KURMAN, R. J. & SHIH IE, M. 2008. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol*, 27, 151-60.
- KURMAN, R. J. & SHIH IE, M. 2016. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol*, 35, 78-81.
- LAZAROU, A., FOTOPOULOU, C., COUMBOS, A., SEHOULI, J., VASILJEVA, J., BRAICU, I., BURGER, H. & KUEHN, W. 2014. Long-term follow-up of borderline ovarian tumors clinical outcome and prognostic factors. *Anticancer Res*, 34, 6725-30.
- LE, T. & GIEDE, C. 2018. No. 230-Initial Evaluation and Referral Guidelines for Management of Pelvic/Ovarian Masses. *J Obstet Gynaecol Can*, 40, e223-e229.
- LEITAO, M. M., JR., BOYD, J., HUMMER, A., OLVERA, N., ARROYO, C. D., VENKATRAMAN, E., BAERGEN, R. N., DIZON, D. S., BARAKAT, R. R. & SOSLOW, R. A. 2004. Clinicopathologic analysis of early-stage sporadic ovarian carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 28, 147-59.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2019. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0*, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> [abgerufen am 14.02.2020], Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.
- LENHARD, M. S., MITTERER, S., KÜMPER, C., STIEBER, P., MAYR, D., DITSCH, N., FRIESE, K. & BURGESS, A. 2009. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 145, 189-194.
- LEVI, F., RANDIMBISON, L., BLANC-MOYA, R. & LA VECCHIA, C. 2009. Second neoplasms after invasive and borderline ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev*, 18, 216-9.
- LONGACRE, T. A., MCKENNEY, J. K., TAZELAAR, H. D., KEMPSON, R. L. & HENDRICKSON, M. R. 2005. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *The American journal of surgical pathology*, 29, 707-723.
- MCCLUGGAGE, W. G. 2010. The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumours. *Curr Opin Oncol*, 22, 462-72.
- MEAGHER, N. S., WANG, L., RAMBAU, P. F., INTERMAGGIO, M. P., HUNTSMAN, D. G., WILKENS, L. R., EL-BAHRAWY, M. A., NESS, R. B., ODUNSI, K., STEED, H., HERPEL, E., ANGLÉSIO, M. S., ZHANG, B., LAMBIE, N., SWERDLOW, A. J., LUBIŃSKI, J., VIERKANT, R. A., GOODE, E. L., MENON, U., TOLOCZKO-GRABAREK, A., OSZUREK, O., BILIC, S., TALHOUK, A., GARCÍA-CLOSAS, M., WANG, Q., TAN, A., FARRELL, R., KENNEDY, C. J., JIMENEZ-LINAN, M., SUNDFELDT, K., ETTER, J. L., MENKISZAK, J., GOODMAN, M. T., KLONOWSKI, P., LEUNG, Y., WINHAM, S. J., MOYSICH, K. B., BEHRENS, S., KLUZ, T., EDWARDS, R. P., GRONWALD, J., MODUGNO, F., HERNANDEZ, B. Y., CHOW, C., KELEMEN, L. E., KEENEY, G. L., CARNEY, M. E., NATANZON, Y., ROBERTSON, G., SHARMA, R., GAYTHER, S. A., ALSOP, J., LUK, H., KARPINSKYJ, C., CAMPBELL, I., SINN, P., GENTRY-MAHARAJ, A., COULSON, P., CHANG-CLAUDE, J., SHAH, M., WIDSCHWENDTER, M., TANG, K., SCHOEMAKER, M. J., KOZIAK, J. M., COOK, L. S., BRENTON, J. D., DALEY, F.,

- KRISTJANSDOTTIR, B., MATEOIU, C., LARSON, M. C., HARNETT, P. R., JUNG, A., DEFAZIO, A., GORRINGE, K. L., PHAROAH, P. D. P., MINOO, P., STEWART, C., BATHE, O. F., GUI, X., COHEN, P., RAMUS, S. J. & KÖBEL, M. 2019. A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases. *Mod Pathol*, 32, 1834-1846.
- MEINHOLD-HEERLEIN, I., FOTOPOULOU, C., HARTER, P., KURZEDER, C., MUSTEA, A., WIMBERGER, P., HAUPTMANN, S. & SEHOULI, J. 2016. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*.
- MEINHOLD-HEERLEIN, I., FOTOPOULOU, C., HARTER, P., KURZEDER, C., MUSTEA, A., WIMBERGER, P., HAUPTMANN, S., SEHOULI, J. & KOMMISSION OVAR OF THE, A. G. O. 2015. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 75, 1021-1027.
- MENCZER, J., CHETRIT, A., SADETZKI, S. & NATIONAL ISRAEL OVARIAN CANCER, G. 2012. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. *Gynecologic oncology*, 125, 372-375.
- MORAN, B. J. & CECIL, T. D. 2003. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surgical oncology clinics of North America*, 12, 585-603.
- MORICE, P., DENSCHLAG, D., RODOLAKIS, A., REED, N., SCHNEIDER, A., KESIC, V., COLOMBO, N. & FERTILITY TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF GYNECOLOGIC, O. 2011. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21, 951-963.
- PALOMBA, S., FALBO, A., DEL NEGRO, S., ROCCA, M., RUSSO, T., CARIATI, F., ANNUNZIATA, G., TOLINO, A., TAGLIAFERRI, P. & ZULLO, F. 2010. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum Reprod*, 25, 1966-72.
- PALOMBA, S., ZUPI, E., RUSSO, T., FALBO, A., DEL NEGRO, S., MANGUSO, F., MARCONI, D., TOLINO, A. & ZULLO, F. 2007. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod*, 22, 578-85.
- PAULY, N., EHMANN, S., RICCIARDI, E., ATASEVEN, B., BOMMERT, M., HEITZ, F., PRADER, S., SCHNEIDER, S., DU BOIS, A., HARTER, P. & BAERT, T. 2020. Low-grade Serous Tumors: Are We Making Progress? *Curr Oncol Rep*, 22, 8.
- PICKEL, H. & TAMUSSINO, K. 2003. History of Gynecological Pathology: XIV. Hermann Johannes Pfannenstiel. *Int J Gynecol Pathol*, 22, 310-4.
- PLAXE, S. C. 2008. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198, 459.e1-459.e9.
- PRAT, J. 2014. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*, 124, 1-5.

- PRAT, J. & DE NICTOLIS, M. 2002. 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*, 26, 1111-28.
- REN, J., PENG, Z. & YANG, K. 2008. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 110, 162-7.
- RIES, L., YOUNG, J., KEEL, G., EISNER, M., LIN, Y., HORNER, M.-J. & (EDITORS). 2007. *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics.*, Bethesda, MD.
- RIMAN, T., DICKMAN, P. W., NILSSON, S., CORREIA, N., NORDLINDER, H., MAGNUSSON, C. M. & PERSSON, I. R. 2001. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol*, 83, 575-85.
- RKI 2019. Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12 ed. Berlin: ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V.
- ROMAGNOLO, C., GADDUCCI, A., SARTORI, E., ZOLA, P. & MAGGINO, T. 2006. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*, 101, 255-60.
- ROMEO, M., PONS, F., BARRETINA, P. & RADUA, J. 2013. Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor. *World J Surg Oncol*, 11, 13.
- RUTGERS, J. L. & SCULLY, R. E. 1988a. Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type. A clinicopathologic analysis. *Cancer*, 61, 546-54.
- RUTGERS, J. L. & SCULLY, R. E. 1988b. Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer*, 61, 340-8.
- SCULLY, R. E. & SOBIN, L. 1999. *World Health Organization. International Classification of Tumours. Histological typing of ovarian tumours.*, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer.
- SEHOULI, J., LICHTENEGGER, W., HAUPTMANN, S. & DIETEL, M. 2002. Therapie von Borderline-Tumoren des Ovars. *FRAUENARZT*, 1202-1207.
- SEIDMAN, J. D. & KURMAN, R. J. 1996. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *The American journal of surgical pathology*, 20, 1331-1345.
- SEIDMAN, J. D. & KURMAN, R. J. 2000. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Human Pathology*, 31, 539-557.
- SEROV, S. F., SCULLY, R. E. & SOBIN, L. H. 1973. *International histologic typing of ovarian tumors*, Geneva, World Health Organisation.
- SHAPPELL, H. W., RIOPEL, M. A., SMITH SEHDEV, A. E., RONNETT, B. M. & KURMAN, R. J. 2002. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 26, 1529-41.

- SHEN-GUNTHER, J. & MANNEL, R. S. 2002. Ascites as a predictor of ovarian malignancy. *Gynecol Oncol*, 87, 77-83.
- SHERMAN, M. E., MINK, P. J., CURTIS, R., COTE, T. R., BROOKS, S., HARTGE, P. & DEVESA, S. 2004. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer*, 100, 1045-52.
- SHIH IE, M. & KURMAN, R. J. 2004. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 164, 1511-8.
- SINGER, G., STOHR, R., COPE, L., DEHARI, R., HARTMANN, A., CAO, D. F., WANG, T. L., KURMAN, R. J. & SHIH IE, M. 2005. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol*, 29, 218-24.
- SKÍRNISDÓTTIR, I., GARMO, H., WILANDER, E. & HOLMBERG, L. 2008. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*, 123, 1897-901.
- SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, M. K. & WITTEKIND, C. 2009. *UICC: TNM classification of malignant tumors*, Oxford, Wiley-Blackwell.
- STATISTISCHES BUNDESAMT. 2019. *Daten zum durchschnittlichen Alter der Mutter bei Geburt in Deutschland für die Jahre 2014 bis 2018* [Online]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutteralter.html>: DESTATIS Statistisches Bundesamt. [Accessed 20.06.2020 2020].
- SZYCH, C., STAEBLER, A., CONNOLLY, D. C., WU, R., CHO, K. R. & RONNETT, B. M. 1999. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of Pseudomyxoma peritonei in women. *The American journal of pathology*, 154, 1849-1855.
- TAVASSOLI, F. & DEVILEE, P. 2003. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, Lyon, IARC Press.
- TAVASSOLI, F. A. 1988. Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol*, 1, 407-14.
- TAYLOR, H. 1929. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg. Gynaecol. Obstet.*, 204-230.
- TIMMERMAN, D., VAN CALSTER, B., TESTA, A., SAVELLI, L., FISCHEROVA, D., FROYMAN, W., WYNANTS, L., VAN HOLSBEKE, C., EPSTEIN, E., FRANCHI, D., KAIJSER, J., CZEKIERDOWSKI, A., GUERRIERO, S., FRUSCIO, R., LEONE, F. P. G., ROSSI, A., LANDOLFO, C., VERGOTE, I., BOURNE, T. & VALENTIN, L. 2016. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol*, 214, 424-437.
- TINELLI, R., MALZONI, M., COSENTINO, F., PERONE, C., TINELLI, A., MALVASI, A. & CICINELLI, E. 2009. Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril*, 92, 736-41.

- TINELLI, R., TINELLI, A., TINELLI, F. G., CICINELLI, E. & MALVASI, A. 2006. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecologic oncology*, 100, 185-191.
- TRILLSCH, F., MAHNER, S., VETTORAZZI, E., WOELBER, L., REUSS, A., BAUMANN, K., KEYVER-PAIK, M. D., CANZLER, U., WOLLSCHLAEGER, K., FORNER, D., PFISTERER, J., SCHROEDER, W., MUENSTEDT, K., RICHTER, B., FOTOPOULOU, C., SCHMALFELDT, B., BURGES, A., EWALD-RIEGLER, N., DE GREGORIO, N., HILPERT, F., FEHM, T., MEIER, W., HILLEMANN, P., HANKER, L., HASENBURG, A., STRAUSS, H. G., HELLRIEGEL, M., WIMBERGER, P., KOMMOSS, S., KOMMOSS, F., HAUPTMANN, S. & DU BOIS, A. 2015. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. *Br J Cancer*, 112, 660-6.
- TRILLSCH, F., MAHNER, S., WOELBER, L., VETTORAZZI, E., REUSS, A., EWALD-RIEGLER, N., DE GREGORIO, N., FOTOPOULOU, C., SCHMALFELDT, B., BURGES, A., HILPERT, F., FEHM, T., MEIER, W., HILLEMANN, P., HANKER, L., HASENBURG, A., STRAUSS, H. G., HELLRIEGEL, M., WIMBERGER, P., BAUMANN, K., KEYVER-PAIK, M. D., CANZLER, U., WOLLSCHLAEGER, K., FORNER, D., PFISTERER, J., SCHROEDER, W., MUENSTEDT, K., RICHTER, B., KOMMOSS, F., HAUPTMANN, S. & DU BOIS, A. 2014. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol*, 25, 1320-7.
- TRILLSCH, F., RUETZEL, J. D., HERWIG, U., DOERSTE, U., WOELBER, L., GRIMM, D., CHOSCHZICK, M., JAENICKE, F. & MAHNER, S. 2013. Surgical management and perioperative morbidity of patients with primary borderline ovarian tumor (BOT). *J Ovarian Res*, 6, 48.
- TROPE, C. G., BAEKELANDT, M., BJORGE, T., ABELER, V. & KAERN, J. 2000. Borderline tumors of the ovary. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 120, 2764-70.
- TROPE, C. G., KAERN, J. & DAVIDSON, B. 2012. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26, 325-36.
- UZAN, C., MULLER, E., KANE, A., REY, A., GOUY, S., BENDIFFALLAH, S., DUVILLARD, P., FAUVET, R., DARAI, E. & MORICE, P. 2014. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*, 25, 166-71.
- VANG, R., HANNIBAL, C. G., JUNGE, J., FREDERIKSEN, K., KJAER, S. K. & KURMAN, R. J. 2017. Long-term Behavior of Serous Borderline Tumors Subdivided Into Atypical Proliferative Tumors and Noninvasive Low-grade Carcinomas: A Population-based Clinicopathologic Study of 942 Cases. *The American journal of surgical pathology*, 41, 725-737.
- VASCONCELOS, I., DARB-ESFAHANI, S. & SEHOULI, J. 2015a. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG*.
- VASCONCELOS, I. & DE SOUSA MENDES, M. 2015. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer*, 51, 620-31.
- VASCONCELOS, I., OLSCHIEWSKI, J., BRAICU, I. & SEHOULI, J. 2015b. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 186, 26-33.

- VASCONCELOS, I., OLSCHESKI, J., BRAICU, I. & SEHOULI, J. 2015c. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist*, 20, 151-8.
- VERGOTE, I., AMANT, F., KRISTENSEN, G., EHLEN, T., REED, N. S. & CASADO, A. 2011. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 47 Suppl 3, S88-92.
- WITTEKIND, C. & MEYE, H.-J. 2010. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, Weinheim, Wiley-VCH.
- #YINON, Y., BEINER, M. E., GOTLIEB, W. H., KORACH, Y., PERRI, T. & BEN-BARUCH, G. 2007. Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril*, 88, 479-84.
- YOKOYAMA, Y., MORIYA, T., TAKANO, T., SHOJI, T., TAKAHASHI, O., NAKAHARA, K., YAMADA, H., YAEHASHI, N., OKAMURA, K., IZUTSU, T., SUGIYAMA, T., TANAKA, T., KURACHI, H., SATO, A., TASE, T. & MIZUNUMA, H. 2006. Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. *British journal of cancer*, 94, 1586-1591.



## 6. Anhang

Tabelle 13: Erfasste Daten

Stammdaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Initialen</b></li> <li>- <b>Geburtsdatum</b></li> <li>- <b>Datum der Erstdiagnose</b></li> <li>- <b>Maligne Erkrankungen</b></li> </ul>
Meldendes Zentrum	
Gynäkologische Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menopausenstatus</li> <li>- Anzahl vorangegangener Schwangerschaften und Entbindungen</li> <li>- Schwangerschaftsmodi</li> <li>- Geburtsmodi</li> </ul>
Erkrankungsart	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primär</li> <li>Rezidiv</li> </ul>
Operationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Art der Operation</b></li> <li>- Primär Operation</li> <li>- Komplettierungsoperation</li> <li>- Second Look Operation</li> <li><b>Operationszugang</b></li> <li>- Laparoskopisch vs. Laparotomie</li> <li>- Konversion der Operationsmethode</li> <li>Operationsmethoden</li> <li>- Zysteneukleation</li> <li>- Adnexektomie einseitig vs. beidseitig</li> <li>- Hysterektomie</li> <li>- Appendektomie</li> <li>- Omentektomie</li> <li>- Peritoneale Probenentnahme</li> <li>- Spülzytologie</li> <li>- Lymphonodektomie</li> <li>- und viele mehr</li> </ul>
Präoperativer Aszites	
Präoperative CA 125 Bestimmung	
Systemische Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Chemotherapie</b></li> <li>- Präparate</li> <li>- Anzahl der Zyklen</li> <li>- Kombinationstherapie</li> <li><b>Target Therapie</b></li> <li><b>Radiotherapie</b></li> </ul>
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Histologischer Typ</b></li> <li>- serös</li> <li>- muzinös. endocervical o. intestinal</li> <li>- endometrioid</li> <li>- klarzellig</li> <li>- transitionalzellig</li> <li>- gemischt</li> <li>- mikropapillär-serös</li> <li><b>Implantate</b></li> <li>Invasive/non-invasiv</li> <li><b>Mikroinvasion</b></li> </ul>
FIGO Stadium (nach alter Klassifikation von 2009) bei Erstoperation	

Rezidivstatus	Rezidivstatus Rezidivlokalisierung Erneutes operatives Vorgehen (s.o.)
Schwangerschaften nach BOT Therapie	<b>Schwangerschaften und Entbindungen</b> - Kinderwunschbehandlung - Schwangerschaftsmodi - Geburtsmodi <b>Komplettierungsoperation nach Abschluss der Familienplanung</b>
Follow Up	Überleben Rezidivstatus Letzter dokumentierter Kontakt

Tabelle 14: Zeit zwischen den Operationen (BOT-Kollektiv)

Intervall	N	Minimum in Jahren	Maximum in Jahren	Mittelwert in Jahren	Standardab- weichung
OP1 - OP2	160	0,01	5,53	0,2410	0,69929
OP2 – OP3	20	0,02	6,69	1,0509	1,64791
OP3 – OP4	9	0,01	3,10	1,2113	0,97658
OP4 – OP5	5	0,52	5,02	2,4038	2,17077
OP5 – OP6	4	0,26	3,65	2,2074	1,60405
OP6 – OP7	1	0,05	0,05	0,0465	.
OP7 – OP8	1	0,51	0,51	0,5065	.
OP8 – OP9	1	0,08	0,08	0,0767	.

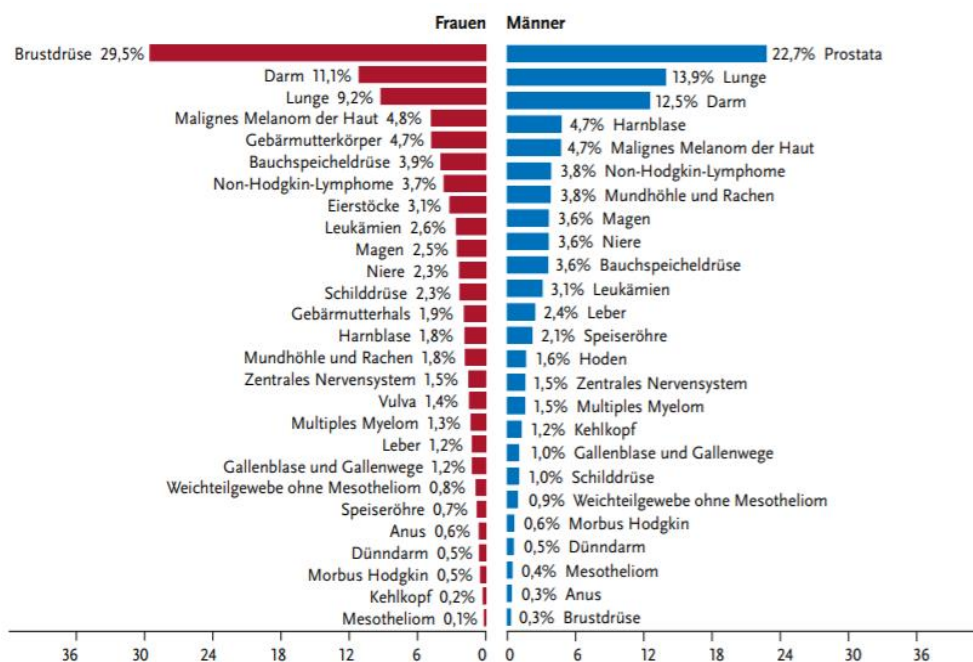


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) nach (RKI, 2019)

## 7. Eidesstattliche Erklärung

---

„Ich, Luisa Skupin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prospektive Evaluierung eines online basierten Datenregisters für Patientinnen mit Borderline-Tumoren des Ovars“/ „Prospective Evaluation of an Online-Based Data-Registry for Patients with Borderline Ovarian Tumors“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

14.07.2021

Luisa Skupin

## 8. Lebenslauf

---

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

## 8.1. Publikationsliste

- BENZE, G., NAUCK, F., ALT-EPPING, B., GIANNI, G., BAUKNECHT, T., ETTL, J., MUNTE, A., KRETZSCHMAR, L. & GAERTNER, J. 2017. PROutine: a feasibility study assessing surveillance of electronic patient reported outcomes and adherence via smartphone app in advanced cancer. *Annals of Palliative Medicine*, 6, 705-705.
- KRETZSCHMAR, L., DOMBROWSKI, M., HENRICH, W. & SEHOULI, J. 2017. Schwere A-Streptokokken-Sepsis nach Frühabort. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 77, 192-200.
- MUALLEM, M., HENRICH, W., BRAUN, T., SEHOULI, J. & KRETZSCHMAR, L. 2017. Therapeutic Pelvic Lymph Node Dissection in the Second Gestational Trimester: A Case Report and Literature Review. *Anticancer Research*, 37, 2487-2490.

## 9. Danksagung

---

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Jalid Sehouli danken für die Aufnahme in das Team der Frauenklinik der Charité- Universitätsmedizin Berlin und die Möglichkeit zur Promotion.

Das Arbeiten mit Ihnen war stets beflügelnd, inspirierend und im höchsten Maße lehrreich.

Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. Radoslav Chekerov für die Betreuung und den intensiven Gedankenaustausch danken, der mich stets vorangetrieben hat. Voller Rücksicht und Fürsorge erlaubte er mir mich selbst wissenschaftlich zu entwickeln.

Für Deinen Rückhalt, lieber Rado, danke ich Dir von ganzem Herzen.

Mein aufrichtiger Dank richtet sich ebenfalls, an alle Beteiligten und Datenerfassenden des online Borderline-Registers, aus allen teilnehmenden Berliner Kliniken und das Tumorzentrum Berlin. Ohne Ihren Einsatz und Ihr Zutun, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Frau PD Dr. med. Ioana Braicu danke ich für ihren unermüdlichen Einsatz in Hinblick auf Nachwuchswissenschaftler\*innen, ihre Vorbildfunktion und gelebte Selbstverständlichkeit einer Frau in der Wissenschaft und Forschung. Du, liebe Ioana, setzt neue Maßstäbe und kämpfst für die, an deiner Seite- hab vielen Dank dafür!

Herrn Dr. Ralf Richter gilt mein besonderer Dank für die Schulung und Erklärungen zur statistischen Datenauswertung sowie Feinheiten in der Anwendung von SPSS.

Meinem guten Freund Christoph Grabenstein, danke ich für sein offenes Ohr und einige Lösungen bei IT-Problemen. Ohne Dich, wäre so manch arbeitsreicher Tag weniger schön zu Ende gegangen.

Der allerherzlichste Dank gilt jedoch meiner Familie. Mit unermüdlichem Engagement und bedingungsloser Unterstützung haben sie mir im Alltag die Freiräume geschaffen um diese Arbeit verwirklichen zu können.

Unter höchstem eigenem Einsatz seid ihr an meiner Seite, immer. Ihr macht mich besser und stärker und zu mehr, als ich es allein je sein könnte.

**Mein Dank gilt Euch- für alle Zeit!**