

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Direktorin: Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt

Klinische und histopathologische Prognosefaktoren von Borderline-Tumoren des Ovars -

Analyse des UKE-Kollektivs von 1993 bis 2009

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Jan-David Rützel

geb. in Hannover

Hamburg 2016

Mündliche Prüfung in dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 15.08.2016

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Sven Mahner

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Maximilian Bockhorn

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Borderline-Tumore des Ovars	1
1.1.1	Definition und Terminologie	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.2	Tumoreigenschaften.....	3
1.2.1	FIGO-Stadium.....	3
1.2.2	Histologische Einteilung.....	5
1.2.3	Mikroinvasion, mikropappilläres Wachstum, Pseudomyxoma peritonei...7	
1.2.4	Implantate.....	8
1.3	Therapiemanagement und Prognose	10
1.3.1	Therapie	10
1.3.2	Klinisches Follow-up.....	12
1.3.3	Tumormarker	13
1.3.4	Zielsetzung und Fragestellung.....	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Patientenkollektiv	16
2.2	Datenerhebung und Einschlusskriterien.....	16
2.3	Referenzpathologie	16
2.4	Dokumentation	17
2.5	Follow-up.....	18
2.6	Statistik.....	18
3	Ergebnisse.....	19
3.1	Patienteneigenschaften.....	19
3.2	Histologie	21
3.2.1	Histologische Subtypen	21
3.2.2	Implantate.....	22

3.3	Therapie	23
3.3.1	Primär-OP.....	23
3.3.2	Restaging-OP	25
3.3.3	Rezidive	26
3.4	Progressionsfreies Überleben	27
3.4.1	Univariate Analyse.....	27
3.4.2	Multivariate Analyse.....	32
4	Diskussion	34
4.1	Histologische Risikofaktoren	35
4.2	Therapiemanagement und Prognose	42
4.3	Ausblick.....	50
5	Zusammenfassung	51
6	Abkürzungen.....	54
7	Quellenverzeichnis	56
8	Danksagung.....	68
9	Lebenslauf	69
10	Anhang	70
11	Eidesstattliche Erklärung	71

1 EINLEITUNG

1.1 BORDERLINE-TUMORE DES OVARS

1.1.1 Definition und Terminologie

Borderline-Tumore des Ovars (BOT) sind epitheliale Tumore der Eierstöcke mit Kernanomalien und mittlerer Mitoseaktivität ohne Stromainfiltration (Kaern et al., 1993b, Trope et al., 2000, Hart, 2005a, Lenhard et al., 2009). Während die histologische Morphologie der BOT zwischen benignem Gewebewachstum und malignen Ovarialkarzinomen einzuordnen ist (McCluggage, 2010), zeigen sie klinisch zunächst meist einen unauffälligen Verlauf mit unspezifischen Symptomen und variablen Befunden in der gynäkologischen Untersuchung (Hata et al., 1992).

In den vergangenen Jahrzehnten wurde gerade bei jüngeren Patientinnen eine ansteigende Inzidenz registriert (Hannibal et al., 2011), wobei eine adäquate Therapie mit Berücksichtigung von Fertilitätsaspekten eine große Herausforderung darstellt. Von besonderer klinischer Bedeutung ist das Risiko von Spätrezidiven und möglicher maligner Transformation im späteren Verlauf (McKenney et al., 2006). Bis dato können ungünstige Erkrankungsverläufe nicht vorausgesagt werden und es fehlt ein eindeutiges Risikoprofil, das histologische und klinische Parameter einschließt (du Bois et al., 2013)

Taylor et al. beschrieben 1929 erstmals die Entität BOT als semi-maligne Ovarialtumore (Taylor Jr., 1929). In dem darauffolgenden Zeitraum wurden zahlreiche Synonyme für diese Untergruppe von Ovarialtumoren gebraucht. *Kottmeier* schlug in seiner Klassifikation aus dem Jahr 1952 den Ausdruck "Tumore mit fraglicher Malignität" vor (Kottmeier, 1952). Die WHO führte die Begriffe "tumors of borderline malignancy" und "carcinomas of low malignant potential" in der Klassifikation von 1973 ein (Serov et al., 1973). Die Ausdrücke "carcinoma [tumor] of low malignant potential" (LMP) wurden seitdem synonym in der Literatur verwendet bis sie in der WHO Klassifikation von 2003 durch "borderline ovarian tumors" ersetzt wurden, um eine deutlichere Abgrenzung zu Karzinomen des Ovars zu schaffen (Tavassoli and Devilee, 2003). Dieser Terminus wurde in der Literatur weithin übernommen und daher auch in dieser Arbeit verwendet.

Ähnlich wie die Namensgebung hat auch die Behandlungsempfehlung von BOT einen Wandel in den Dekaden seit der ersten Klassifikation durchlaufen. Während eine systematische Lymphadenektomie nicht mehr empfohlen wird, erhält der laparoskopische Zugangsweg zunehmend Eingang in das chirurgische Regime (Camatte et al., 2002, Camatte et al., 2004a). Ein komplettes Staging mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie, Omenektomie, Zytologie sowie systematischer peritonealer Probeexzisionen oder maximaler Zytoreduktion im Falle von Tumorabsiedlungen sind Bestandteil einer adäquaten Therapie (Gershenson, 2002). Nach der 2013 veröffentlichten S3-Leitlinie ist auch die Hysterektomie nicht mehr obligater Teil eines Stagings, wenn der Uterus sich intraoperativ unauffällig zeigt (Wagner et al., 2013).

1.1.2 Epidemiologie

BOT stellen 8-20% aller epithelialen Ovarialtumore dar (Trope et al., 2000, Tempfer et al., 2007, Coumbos et al., 2009, Lenhard et al., 2009). Die Inzidenz in den USA liegt bei 1,8-4,8 von 100.000 Frauen pro Jahr (Coumbos et al. 2009). Patientinnen mit BOT sind dabei signifikant jünger als jene mit invasivem Ovarialkarzinom (John et al., 1993). Die Mehrheit der Frauen mit BOT ist jünger als 50 Jahre und 35% sind jünger als 40 Jahre. Dem gegenüber sind zwei Drittel der EOC Patientinnen älter als 55 Jahre (John et al., 1993, Du Bois et al., 2009).

Patientinnen, bei denen ein BOT diagnostiziert wird, weisen im Vergleich zum Ovarialkarzinom eine deutlich günstigere Langzeit-Prognose auf (Faluyi et al., 2010). Große Studien beziffern die 5-Jahres-Überlebensrate stadienübergreifend auf 93-95% (Massad et al., 1991, Trope et al., 2000). Stadienabhängig bestehen laut Tumorregister der U.S.-Bevölkerung jedoch deutliche Unterschiede des relativen 5-Jahres-Überlebensraten (Ries, 2007). Diese Unterschiede nehmen im langfristigen Verlauf von 10 Jahren weiter zu (Abb. 1).

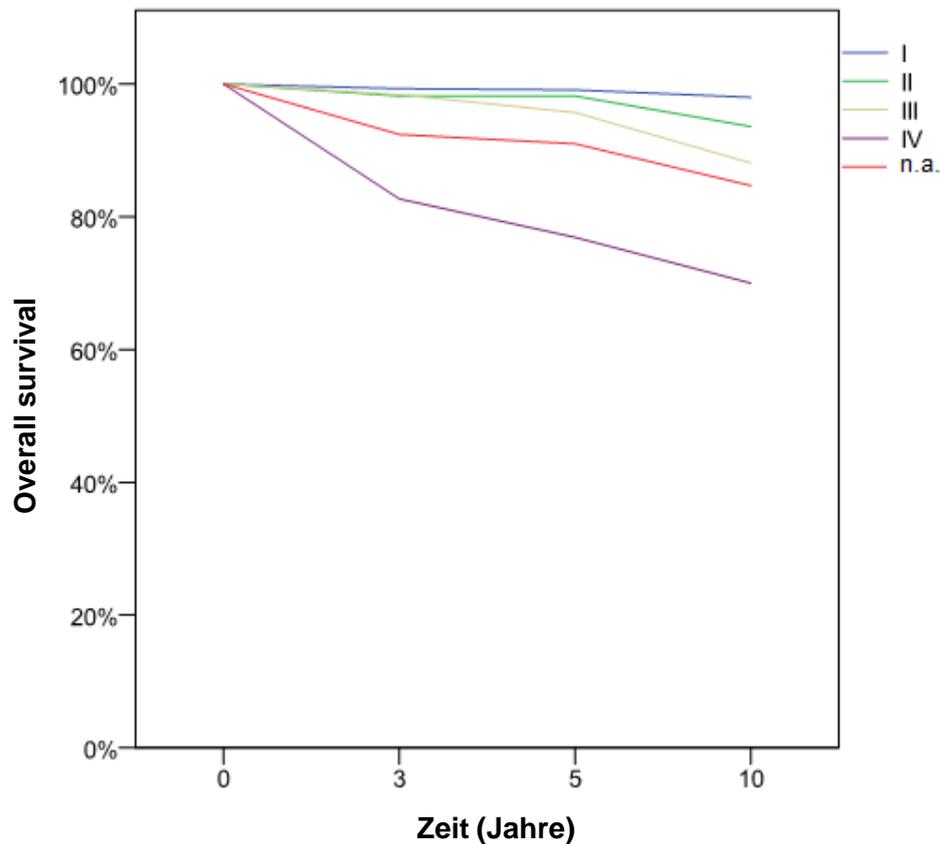


Abb. 1 Überlebensrate nach BOT-Stadium im US SEER, Zeitraum 1988-2000 (Ries, 2007)

1.2 TUMOREIGENSCHAFTEN

1.2.1 FIGO-Stadium

Für die Einteilung von BOT wird die Staging-Klassifikation der *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) analog zu EOC angewandt (Prat, 2014). Demnach ist das Tumorwachstum im FIGO-Stadium I auf die Ovarien beschränkt. In der aktuellen Klassifikation von 2014 wurden unter anderem die Stadien IC1-3 neu eingeführt, die zwischen verschiedenen Arten von Zellaustritten im Stadium IC aufgrund derer prognostischer Bedeutung für maligne Ovarialtumore unterscheiden. FIGO Stadium II beinhaltet eine pelvine Tumorausbreitung und Stadium III die Ausdehnung über das kleine Becken hinaus. Liegen Fernmetastasen vor, so gilt das FIGO Stadium IV (Tab. 1).

pTNM Kategorie	FIGO- Stadium	Tumorausdehnung
pTx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0		kein Anhalt für Primärtumor
pT1	I	Tumor begrenzt auf die Ovarien
pT1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf Oberfläche des Ovars; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
pT1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche der beiden Ovarien; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
pT1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien oder Tube(n)
<i>pT1c1</i>	<i>IC1</i>	<i>wie IC, zusätzlich intraoperative Zystruptur</i>
<i>pT1c2</i>	<i>IC2</i>	<i>wie IC, zusätzlich mit präoperativer Kapselruptur oder Tumor an der Oberfläche von Ovar oder Tube</i>
<i>pT1c3</i>	<i>IC3</i>	<i>wie IC, zusätzlich maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung</i>
pT2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
pT2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
pT2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
pT2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
pT3 und/oder pN1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
<i>pT3a1</i>	<i>IIIA1</i>	<i>Positive retroperitoneale Lymphknoten (i)<10mm; (ii)>10mm</i>
<i>pT3a2</i>	<i>IIIA2</i>	<i>Mikroskopische Ausdehnung jenseits des Beckens +/- IIIA1</i>
pT3b	IIIB	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2 cm oder weniger
pT3c und/oder pN1	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
pM1	IV	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)

Tab. 1 pTNM Klassifikation und FIGO Stadien von BOT; *neue Stadien (Prat, 2014)*

In etwa 80% der Fälle werden Borderline-Tumore im Frühstadium diagnostiziert (Gotlieb et al., 2005, Du Bois et al., 2009), wohingegen die Diagnose eines Ovarialkarzinoms in mehr als zwei Dritteln erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt

wird (Lutz et al., 2011). Eine spanische Untersuchung von 457 Patientinnen mit BOT fand die FIGO Stadien I, II und III in jeweils 85%, 2% und 8% der Fälle (Cusido et al., 2007). Das FIGO Stadium IV ist in BOT sehr selten anzutreffen und wird in weniger als 1% der Fälle berichtet (Du Bois et al., 2009). In einer amerikanischen Auswertung von 276 Patienten mit serösem BOT fand sich das Stadium IV lediglich in einem Fall (0,4%). Das FIGO Stadium II und III lag in jeweils 16% und 24% vor (Longacre et al., 2005). *Leake* und *Trope* beobachteten, dass 18-22% der initial als Stadium I klassifizierten Tumore nach dem pathologischen Endbefund höhergestuft werden, da sich Tumorzellen in peritonealer Flüssigkeit oder Probeentnahmen fanden (Leake et al., 1991, Trope et al., 2000). Das FIGO-Stadium bei Erstdiagnose ist ein wichtiger Prognosefaktor, der mit Rezidivrate und Tumorprogress korreliert (Ren et al., 2008).

1.2.2 Histologische Einteilung

Analog zum invasiven Ovarialkarzinom werden BOT histopathologisch in den serösen, muzinösen, endometrioiden, klarzelligen, Brenner (transitionalen) und gemischten Subtyp unterteilt (Trope et al., 2000, Shih le and Kurman, 2004, Baltzer, 2005).

Die seröse (53%) und muzinöse (43%) Untergruppe repräsentieren mit mehr als 90% die weitaus größten Subgruppen aller BOT (Du Bois et al., 2009). Die Verteilung der einzelnen Untergruppen unterscheidet sich vom Ovarialkarzinom, bei dem der seröse Zelltyp zwar ebenfalls überwiegt, der muzinöse Karzinome jedoch in weniger als 10% der Fälle vorliegt (Du Bois et al., 2009).

Nach WHO Definition gehört zu den histologischen Eigenschaften eines BOT eine mehrreihige, epitheliale Auskleidung mit papillärer Proliferation, Kernatypien, mitotischer Aktivität, intrazystische Cluster von freischwebenden Zellen und die Abwesenheit von Stromazellinvasion (Tavassoli and Devilee, 2003)

Seröse BOT (s-BOT) zeigen darüber hinaus multiple fadenförmige Papillen mit ausgedehnten und komplex-hierarchischen Verzweigungen (Hart, 2005a). Bisher galten sie als unabhängig von maligner Pathogenese, aber neuere immunopathologische Studien konnten eine Verbindung zwischen s-BOT und sogenannten "low-grade serous carcinoma" aufzeigen (Caduff et al., 1999, Singer et al., 2002, Smith Sehdev et al., 2003, Shih le and Kurman, 2004).

Im Gegensatz zu s-BOT sind muzinöse Borderline-Tumore (m-BOT) überwiegend unilaterale Tumore (90%) mit multiplen schleimgefüllten Zysten und meist glatter Oberfläche (Hart, 2005a). Sie lassen sich weiter in den *intestinalen* und *endocervicalen* (Müller-) Typ unterteilen (McCluggage, 2010). *Intestinale* m-BOT sind deutlich häufiger, zumeist unilateral und weisen histologisch ein proliferierendes muzinöses Epithel auf (Shappell et al., 2002, Tavassoli and Devilee, 2003, Ronnett et al., 2004, Hart, 2005b, McCluggage, 2010). Demgegenüber weist der *endocervicale* Typ intracytoplasmatisches Muzin auf, ähnelt endocervicalen Zellen (McCluggage, 2010) und gleicht in der Zellanordnung serösen BOT (Scully et al., 1999). Der *endocervicale* m-BOT ist häufiger bilateral und die Patientinnen sind im Durchschnitt jünger (Lee and Nucci, 2003, Ronnett et al., 2004). Der Begriff des seromuzinösen Borderline-Tumors des Ovars wird synonym für den *endocervicalen* m-BOT gebraucht und wurde nach *Fox und Langley* sowie *Hendrickson et al.* in der Literatur übernommen (Hendrickson and Kempson, 1993, Shappell et al., 2002). Ein vermehrtes Auftreten von *endocervicalem* m-BOT und ipsilateraler Endometriose des Ovars wurde von mehreren Autoren beobachtet (Rutgers and Scully, 1988a, Rodriguez et al., 2004).

Als einer der selteneren Subtypen wird der endometrioiden BOT (e-BOT) in etwa 1-4% aller BOT diagnostiziert. Glanduläres Wachstumsmuster stellt hier, ähnlich wie bei muzinösen Tumoren, eine Herausforderung für den histopathologischen Ausschluss von Stromainvasion dar (Creasman et al., 1982, Kaern et al., 1993b, Trope et al., 2000, Lenhard et al., 2009). Andere Subtypen stellen weniger als 1% der BOT (Trillsch et al., 2010) und werden daher in der vorliegenden Analyse nicht explizit berücksichtigt.

Das Gesamtüberleben von serösen und muzinösen BOT wird bei insgesamt exzellenter Gesamtprognose in neuerer Literatur als konsistent beschrieben (Koskas et al., 2011), wobei s-BOT bei Erstdiagnose ein höheres FIGO-Stadium aufweisen (du Bois et al., 2013).

1.2.3 Mikroinvasion, mikropapilläres Wachstum, Pseudomyxoma peritonei

Neben dem Tumorstadium und den genannten Subtypen der BOT bestehen mit Mikroinvasion, mikropapillärem Wachstum und Pseudomyxoma peritonei weitere histologische Charakteristika, deren prognostische Rolle kontrovers diskutiert wird.

Die sogenannte Mikroinvasion beschreibt eine minimale Stromainfiltration von kleinen Zellgruppen oder einzelnen Zellen der BOT (McCluggage, 2010).

Mikroinvasion tritt in 10-15% aller s-BOT auf (Prat and De Nictolis, 2002, Longacre et al., 2005). Das Ausmaß der Stromainvasion wird als Foci kleiner 3mm in der größten Ausdehnung definiert (Bell and Scully, 1990) und darf insgesamt nicht 10mm² (Tavassoli and Devilee, 2003) oder 5% des Tumors überschreiten (Buttin et al., 2002). Mikroinvasive Läsionen sind eine fortwährende Herausforderung für befundende Pathologen, da sie selbst bei gründlicher Durchsicht leicht übersehen werden können (Buttin et al., 2002). Eine spanische Multicenter-Studie und eine Analyse von 540 BOT an der Stanford University School of Medicine fanden erhöhte Rezidivraten und invasive Transformation in Verbindung mit Mikroinvasion (Longacre et al., 2005, Cusido et al., 2007). Der unabhängige Einfluss von Mikroinvasion wird jedoch kontrovers diskutiert, da diese Beobachtung in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte (du Bois et al., 2013) und andere Prognosefaktoren mit Mikroinvasion assoziiert zu sein scheinen (Longacre et al., 2005). Ob Mikroinvasion als unabhängiger Prognosefaktor herangezogen werden kann, ist demnach weiter ungeklärt.

Mikropapilläres Wachstum tritt ausschließlich in serösen BOT auf (Kurman et al., 2005). Es ist ein histologisches Merkmal, das durch durch Stroma-arme Erhebungen an der Oberfläche von fadenförmigen Papillen gekennzeichnet ist (Tavassoli and Devilee, 2003, Hart, 2005a). S-BOT mit einem solchen Wachstumsmuster weisen häufiger einen bilateralen Befund, Oberflächenbeteiligung sowie eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit auf (Eichhorn et al., 1999, Buttin et al., 2002, Smith Sehdev et al., 2003). *Slomovitz et al.* identifizierten die mikropapilläre Struktur als Prädiktor von Rezidiven in fortgeschrittenen s-BOT (Slomovitz et al., 2002).

Ein signifikanter Zusammenhang von mikropapillärem Wachstum und invasiven Implantaten wurde bereits früh postuliert (Burks et al., 1996, Eichhorn et al., 1999). Einige Autoren fordern daher, s-BOT mit mikropapillärem Wachstumsmuster in einer neuen Kategorie als ‚mikropapilläre seröse Karzinome‘ zusammenzufassen

(Seidman and Kurman, 2000). Die WHO-Klassifikation hat diese Terminologie jedoch aufgrund unzureichender Überlebensdaten nicht übernommen (Tavassoli and Devilee, 2003, Denkert and Dietel, 2005, Cusido et al., 2007) und auch in der aktuellen FIGO-Klassifikation erhielt diese Kategorie unter Berücksichtigung neuer molekulargenetischer Erkenntnisse keinen Eingang (Prat, 2014).

Pseudomyxoma peritonei (PMP) ist gekennzeichnet durch diffusen intra-abdominellen zellarmen Mukus und muzinöse Absiedlungen auf der Oberfläche des Peritoneum oder Omentum (Trope et al., 2000, Moran and Cecil, 2003, Bevan et al., 2010) und wird klinisch als gallerartiger Aszites beschrieben (Bradley et al., 2006). PMP stellt insofern ein Syndrom dar und wird verschiedenen Tumorentitäten zugeordnet, die als indolente und aggressive muzinöse Neoplasien des Abdomens und Beckenraums auftreten (Ronnett et al., 2004).

PMP verschlechtert die Prognose von Patientinnen mit muzinösem BOT (Trope et al., 2000). Jedoch tritt PMP ebenso in muzinösen intestinalen Neoplasien auf und kann deshalb im Einzelfall nicht endgültig einer Tumorentität zugeordnet werden. Somit bestehen Hinweise, dass die ungünstigen prognostischen Effekte des PMP von anderen Tumoren als BOT ausgehen (Bevan et al., 2010). Studien zur Klärung der prognostischen Bedeutung von PMP für BOT mit pathologischer Zweitbegutachtung liegen bis dato nicht vor. Die Genese von PMP in muzinösen BOT ist unzureichend verstanden, unterscheidet sich histologisch aber von echten Implanten (Trope et al., 2000).

1.2.4 Implantate

Borderline-Tumore können extraovariale Läsionen im Abdomen entwickeln, die als Implantate bezeichnet werden (Cadron et al., 2007). Implantate werden nach invasivem und nicht-invasivem Wachstum unterschieden (Anfinan et al., 2010). Obwohl ein bedeutender Teil der BOT diese intra-abdominellen Absiedlungen entwickelt, unterscheidet sich die Prognose und der klinische Verlauf entscheidend vom Ovarialkarzinom (Seidman and Kurman, 2000). Implantate auf der Serosa des Peritoneums, Uterus, Eileiters oder Omentums werden in 17-25% der Fälle in der Primär-OP gefunden (Lenhard et al., 2009, Anfinan et al., 2010). Nachdem lange eine Kontroverse über die Pathogenese der Läsionen geführt wurde, konnten

Autoren neuerer Studien belegen, dass Implantate fast ausschließlich multifokale Manifestationen des BOT sind und nur selten direkte Absiedlungen des Ovarialtumors darstellen (Benedet et al., 2000, Slomovitz et al., 2002).

Nicht-invasive Implantate entstehen aus gutartigen Drüsen der Serosa des Peritoneum (Trope et al., 2000) und können im Falle eines s-BOT weiter in den epithelialen und desmoplastischen Typ unterteilt werden (Baltzer, 2005). Beide können einzeln und nebeneinander vorliegen (Bell et al., 1988).

In größeren Studien wurden in 14-22% der eingeschlossenen Fälle invasive Implantate gefunden (Prat and De Nictolis, 2002, Morice et al., 2003a, Longacre et al., 2005, Du Bois et al., 2009). Bei BOT mit peritonealer Beteiligung (FIGO Stadium \geq II) liegen in ca. einem Drittel der Fälle invasive Implantate vor (Cusido et al., 2007, Lenhard et al., 2009).

Invasive Implantate wurden in mehreren Studien als negativer Prognoseparameter identifiziert (Seidman and Kurman, 2000, Prat and De Nictolis, 2002, Lenhard et al., 2009). *Morice et al.* konnten zeigen, dass 31% der Patienten mit fortgeschrittenen s-BOT und invasiven Implantaten innerhalb von 5 Jahren eine maligne Neoplasie entwickeln (Morice et al., 2003a). Der Einfluss der nicht-invasiven Implantate auf die Prognose von BOT fällt geringer aus und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei über 90% (Trope et al., 2000, Morice et al., 2003a). Eine epitheliale Stromainvasion ist mit einer höheren Rezidivrate und limitiertem Überleben assoziiert (Seidman and Kurman, 2000).

Implantate sind häufig makroskopisch nicht sichtbar und nur in der histopathologischen Befundung erkennbar. *Seidman et al.* weisen darauf hin, dass die Unterscheidung von invasiven und nicht-invasiven Implantaten im Einzelfall schwierig sein kann und teils unterschiedliche Kriterien herangezogen werden (Seidman and Kurman, 2000). Eine sorgfältige Probengewinnung aus allen Quadranten des Peritoneums und Omentums ist entscheidend für eine histologische Unterscheidung insbesondere für m-BOT sowie generell für das operative Staging. Das Omentum muss in s-BOT Fällen besonders gründlich beurteilt werden, da es eine typische Lokalisation für Implantate darstellt (McCluggage, 2010). In der Literatur liegen nur wenige Berichte über Implantate muzinöser BOT vor (Tavassoli and Devilee, 2003). Diese zeigten einen vergleichsweise günstigen klinischen Verlauf (Rutgers and Scully, 1988b).

1.3 THERAPIEMANAGEMENT UND PROGNOSE

1.3.1 Therapie

Die operative Standard-Therapie umfasst eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Omentektomie und die maximale Zytoreduktion im Falle von abdominellen Absiedlungen (AGO, 2013). Ein komplettes Staging erfordert zudem die Exploration des gesamten Abdomens mit Gewinnung einer Douglaszytologie und systematischen Biopsien des Peritoneums. Eine Appendektomie sollte zusätzlich durchgeführt werden, wenn ein m-BOT vorliegt oder vermutet wird (Cadron et al., 2007, AGO, 2013).

Eine inkomplette Tumorresektion stellt einen etablierten negativen Prognosefaktor dar (Tinelli et al., 2006). In den Fällen, in denen eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht wird, liegt eine 5-Jahres-PFS von nahezu 100% vor, während eine inkomplette Tumorresektion in einigen Studien das PFS im gleichen Zeitraum auf bis zu 78% erniedrigt (Romeo et al., 2013).

Da BOT häufig im Frühstadium und innerhalb des gebärfähigen Alters diagnostiziert werden, spielt der Wunsch nach Fertilitätserhalt für das Therapiemanagement eine wichtige Rolle (Morice et al., 2003b). Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen mit Erhalt von zumindest Anteilen eines gesunden Ovars sowie des Uterus kann nach entsprechender Aufklärung intraoperativ verfolgt werden. Ein adäquates operatives Staging mit Omentektomie, peritonealen PEs sowie Douglaszytologie wird jedoch unabhängig von einem bestehenden Kinderwunsch empfohlen (AGO, 2013). Die Wahrscheinlichkeit für ein Tumorrezidiv nach einem fertilitätserhaltenden Prozedere ist um das zwei- bis vierfache erhöht (Yokoyama et al., 2006). Eine einfache Zystektomie von BOT sollte aufgrund der hohen Rezidivrate nur in Einzelfällen im Zustand nach einseitiger Adnektomie oder bei beidseitigen BOT erfolgen (Du Bois et al., 2009). Wenn eine fertilitätserhaltende Operation gewählt wird, muss die Patientin bei weiteren Risikofaktoren über die Frage nach Komplettierungsoperation nach abgeschlossener Familienplanung aufgeklärt werden, auch wenn der Nutzen dieser Prozedur insgesamt unklar ist (Morice et al., 2011).

Allgemein ist die Gesamtprognose auch nach fertilitätserhaltendem Vorgehen nach aktueller Datenlage weiterhin als günstig einzuschätzen (Tinelli et al., 2006). Selbst im Falle eines Rezidivs präsentiert sich dieses meist erneut als BOT und ist einer

chirurgischen Entfernung zugänglich und scheint somit das Gesamtüberleben nicht wesentlich zu beeinflussen (Morice et al., 2012). .

In einer deutschen Multizenterstudie mit 323 teilnehmenden Kliniken wurde retrospektiv gezeigt, dass in jeweils 19% und 7% der BOT Patientinnen eine pelvine oder para-aortale Lymphknotenresektion durchgeführt wurde (Coubos et al., 2009). Jedoch gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Rezidivrate im Gegensatz zum Ovarialkarzinom durch eine Lymphadenektomie günstig beeinflusst wird (Lenhard et al., 2009). Eine systematische Lymphadenektomie wird entsprechend in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen (AGO, 2013).

Der chirurgische Zugang für ein Staging und die operative Therapie erfolgt in klassischer Weise per Mittellinien-Laparotomie (Cadron et al., 2007). Eine Laparoskopie mit äquivalentem Staging kann als adäquate Alternative betrachtet werden (Querleu et al., 2003), obwohl eine höhere Rate von Zystrupturen und postoperativen Tumorresiduen beobachtet werden (Fauvet et al., 2005a, Vandenput et al., 2005). Über dieses Risikopotential muss die Patientin bei ansonsten kürzerer Rekonvaleszenz und besserem kosmetischem Ergebnis aufgeklärt werden (Trillsch et al., 2010). *Camatte et al.* kommen in ihrer Analyse zu dem Schluss, dass eine laparoskopische Behandlung eine sichere Option für junge Patientinnen im Frühstadium ist, wenn keine peritonealen Implantate vorliegen (Camatte et al., 2004a). Ein prospektiver Vergleich der Ergebnisse durch Laparoskopie und Laparotomie bei BOT liegt bis dato nicht vor (Faluy et al., 2010).

Das initiale Staging ist häufig inkomplett, da die Diagnose regelmäßig postoperativ gestellt wird und einzelne Prozeduren beim Ersteingriff nicht durchgeführt werden wie zahlreiche Studien zeigen konnten (Trope et al., 2000, Fauvet et al., 2004, Romeo et al., 2013). Nach einer Komplettierung in der Restaging-OP wird in 16-33% der s-BOT eine Höherstufung des FIGO-Stadiums meist aufgrund positiver Proben aus dem pelvinen Peritoneum notwendig (Zapardiel et al., Querleu et al., 2003).

Dennoch wird bisher die Indikation einer Restaging-OP teils kritisch diskutiert, da ein zusätzlicher chirurgischer Eingriff in einigen Studien keine Verbesserung des Überlebens zeigt (Fauvet et al., 2004).

Ein Second-Look Eingriff wurde in der Vergangenheit bei Patientinnen mit ovariellen Neoplasien durchgeführt, um die therapeutischen Effekte der Operation und/oder Chemotherapie zu reevaluieren. Residuales Tumorgewebe und frühe Rezidive in

meist asymptomatischen Patienten konnten frühzeitig erkannt und entfernt werden. Obwohl Second-Look Prozeduren heute noch eine methodische Funktion in klinischen Studien einnehmen (Kane et al., 2009), konnte für sie kein prognostischer Nutzen in der Standardtherapie nachgewiesen werden (Bristow and Karlan, 2006). In einer Studie des University of Michigan Medical Center wurde 1989 die Bedeutung eines sorgfältigen Stagings und vernachlässigbare Rolle der Second-Look-Operation für BOT herausgestellt (Hopkins and Morley, 1989). In der Folge wurden routinemäßige Second-Look-Eingriffe schrittweise aus den Richtlinien der BOT Algorithmen entfernt (Benedet et al., 2000).

Laut einem in 2010 veröffentlichten Cochrane-Review besteht keine Evidenz, die eine adjuvante Therapie bei BOT unterstützt (Faluyi et al., 2010). *Du Bois et al.* demonstrierten in ihrer Meta-Analyse, dass eine adjuvante Therapie ineffektiv ist und aufgrund von Behandlungskomplikationen in einigen Studien gar zu einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens führte (Du Bois et al., 2009). Eine Platin-basierte Chemotherapie, wie sie in low-grade Ovarialkarzinomen angewandt wird, hat in retrospektiven Erhebungen keinen Einfluss auf die Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittenem BOT gezeigt. Entsprechend empfehlen aktuelle Richtlinien, unabhängig vom Tumorstadium keine postoperative Chemo- oder Radiotherapie durchzuführen (AGO, 2013). Jedoch fehlen prospektive Studien, um deren Effekt auf BOT mit invasiven Implantaten zu klären (Smith Sehdev et al., 2003).

1.3.2 Klinisches Follow-up

Ein kontinuierliches und regelmäßiges Follow-up stellt eine Herausforderung für retrospektive Studien dar. Aufgrund der günstigen Prognose der BOT und rein chirurgischen Therapie sind langjährige Wiedervorstellungen der Patientinnen in der initial behandelnden Klinik selten. Die medizinische Nachsorge und Weiterbehandlung in Deutschland erfolgt üblicherweise durch einen ambulanten Gynäkologen, der der Klinik nicht angeschlossen ist. Das Intervall und die Dauer der Nachsorge für BOT sind nicht allgemein definiert. *Silva et al.* fordern, dass ein klinisches Follow-up für mehr als 10 Jahre der BOT im Stadium I und mehr als 5 Jahre für die Stadien II und III erfolgen sollte (Silva et al., 1996).

Die deutsche 'Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie' empfiehlt eine regelmäßige Nachsorge von BOT Patientinnen für wenigstens 10-15 Jahre aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufs und Berichten von Rezidiven nach über 10 Jahren (Kaern et al., 1993a, Seidman and Kurman, 2000, Sieben et al., 2006).

1.3.3 Tumormarker

Zahlreiche serologische Tumormarker wurden hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Erkennung von Ovarial-Karzinomen evaluiert (Bast et al., 2005). Die Messung eines tumorspezifischen Metaboliten, der mit der malignen Tumormasse eines Patienten korreliert, würde das Ideal für ein frühzeitiges und kostengünstiges Therapiemanagement darstellen. Im Gegensatz zu EOC wurde die Bedeutung des cancer antigen 125 (CA-125) für BOT nur unzureichend untersucht. Ein erhöhter CA-125-Wert liegt in 80% der Fälle eines fortgeschrittenen EOC und nur in 2% der Gesamtbevölkerung vor (Bast et al., 1983). In den letzten drei Jahrzehnten stellte CA-125 den zentralen Tumormarker für die Diagnostik sowie Progression des EOC dar und spielt weiterhin eine wichtige Rolle in dem Therapiemanagement (Benedet et al., 2000).

Allerdings überschreitet die Serumkonzentration der EOC im Stadium I die Grenzwerte von CA-125 in weniger als 50% der Fälle (Woolas et al., 1993), so dass die Sensitivität für den präklinischen Nachweis durch einen einzigen CA-125-Wert bei lediglich 62% liegt (Skates et al., 2003). Darüber hinaus ist der positiv prädiktive Wert in prämenopausalen Frauen signifikant niedriger (Einhorn et al., 1992). Andere Tumormarker zeigen keine eindeutige Korrelation, könnten aber zukünftig in Kombination mit CA-125 die diagnostische Sensitivität verbessern (Clarke-Pearson, 2009).

Zwei retrospektive Studien aus Japan fanden erhöhte CA-125-Spiegel in 51% bis 68% der BOT-Patientinnen (Tamakoshi et al., 1996, Ochiai K, 1998). Diese Raten sind im Einklang mit den Ergebnissen von *Rice et al.* zu sehen, die zudem eine ansteigende Tendenz bei fortgeschrittenem Tumorstadium beschrieben haben (Rice et al., 1992).

Neuere Untersuchungen fanden präoperativ erhöhte CA-125-Werte in 56% der 97 eingeschlossenen BOT Patientinnen. Dabei waren die Grenzwerte bei

fortgeschrittenen s-BOT doppelt so häufig überschritten (Buttin et al., 2002). Der Nutzen für die klinische Praxis ist jedoch eingeschränkt. Ähnlich wie in Fällen von EOC kann CA-125 nicht als zuverlässiger Prädiktor von BOT dienen, aber möglicherweise eine begleitende Rolle in der Verlaufskontrolle nach Ersttherapie von fortgeschrittenen BOT spielen.

1.3.4 Zielsetzung und Fragestellung

Die Therapieempfehlungen von BOT befinden sich aufgrund neueren Studienergebnissen im Wandel. Während sich die Standardtherapie in den letzten Jahrzehnten stark an der von low-grade Ovarialkarzinomen orientierte, ist heute ein fertilitätserhaltendes Vorgehen bei Patientinnen mit Kinderwunsch nach entsprechender Aufklärung möglich. Adjuvante Therapieansätze, eine systematische Lymphadenektomie und die Hysterektomie sind in den aktuellen Therapieempfehlungen nicht mehr enthalten, da bisherige Studien keinen Vorteil für das Gesamtüberleben zeigen konnten, im Gegenzug dafür eine Erhöhung der operationsbedingten Komplikationen begingen. Das im Vergleich zum EOC vergleichsweise junge Erkrankungsalter der BOT-Patientinnen und ein möglicher Kinderwunsch verlangen eine differenzierte Auseinandersetzung und Abwägung eines konservativen oder radikalen Behandlungsmanagements. Dies setzt eine genaue Kenntnis der Therapierisiken voraus, um Patientinnen ausreichend aufzuklären und Behandlungsempfehlungen auszusprechen. Bisher fehlt ein eindeutiges Profil von Tumoreigenschaften, das Patientinnen mit BOT ein erhöhtes Risiko zuweist oder eine angepasste Therapie erforderlich macht. Durch die Option eines fertilitätserhaltenden Vorgehens ergeben sich für die Primäroperation verschiedene Strategien für ein operatives Staging, dessen einzelne chirurgische Teilprozeduren bis dato jedoch nicht hinreichend auf ihren prognostischen Einfluss untersucht worden sind. Deshalb ist es das Ziel dieser Arbeit, zur Anpassung des operativen Therapieumfangs an das tatsächliche Risiko eines BOT-Patienten beizutragen.

Zunächst sollen in der Analyse die histologischen und klinischen Charakteristika auf ihren prognostischen Einfluss hin überprüft werden, da die Identifizierung eines in der pathologischen und klinischen Diagnostik zugänglichen Risikoprofils einen entscheidenden Beitrag bei der Etablierung eines individuellen Behandlungsregimes darstellen könnte. Anschließend soll der prognostische Einfluss der verschiedenen operativen Therapieansätze untersucht werden, um der Frage dieser Arbeit nachzugehen, wie stark die chirurgischen Teilprozeduren die Prognose der BOT-Patientinnen beeinflussen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Das retrospektiv untersuchte Kollektiv umfasste Patientinnen mit der Erstdiagnose BOT im Zeitraum zwischen Januar 1993 und Januar 2009. Die Therapie erfolgte entweder in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) oder an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Albertinen-Krankenhauses (Hamburg).

2.2 DATENERHEBUNG UND EINSCHLUSSKRITERIEN

Die Datenbank des Instituts für Pathologie des UKE 'PathTB' wurde nach den Begriffen "Borderline", "BOT", "Tumor of low malignant potential" und "LMP" in dem Zeitraum zwischen Januar 1993 und Januar 2009 durchsucht. Die resultierenden 1469 Einträge wurden um Mehrfacheinträge und Konsilleistungen für externe Krankenhäuser, ausschließlich der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am UKE und der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Albertinen-Krankenhauses, reduziert. Von 132 verbleibenden Fällen wurden benigne und maligne Endbefunde ausgeschlossen. Nach diesen Selektionsschritten ergab sich ein Kollektiv von 105 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines BOT.

2.3 REFERENZPATHOLOGIE

Im Fall von weiter verfügbaren Gewebeproben im Pathologie-Archiv des UKE (n=81; 77%) wurde die bestehende Diagnose im Rahmen einer referenzpathologischen Untersuchung re-evaluiert und, falls korrekt, bestätigt (Professor Dr. Steffen Hauptmann, ehem. Direktor des Instituts für Pathologie an der Universität Halle, jetzt Laboratory of Pathology am Maastricht University Medical Center). Insgesamt wurden die histologischen Befunde von 73 der 81 (90%) Patientinnen mit BOT-Diagnose durch die Referenzpathologie bestätigt (Tab. 2) und bildeten somit die Studiengruppe für die weitere Arbeit.

Treffer in der UKE Pathologie-Datenbank Suchtermini: "BOT", "Borderline", "Tumor of low malignant potential" und "LMP"	1409
BOT Fälle zwischen Jan. 1993 und Jan. 2009 (UKE, AlbertinenKH) andere Tumore, Doppeleinträge und Konsilbefunde externer Patienten	105 1304
Verfügbare Tumorproben im Pathologie-Archiv fehlende Tumorproben	81 24
Bestätigte BOT-Proben durch Referenzpathologie anders klassifizierte Tumorproben	73 8

Tab. 2 Selektionsprozess: Anzahl der verfügbaren und ausgeschlossenen Fälle bei Datenerhebung

Die als seromuzinös klassifizierten Tumore wurden nach Rücksprache mit dem Institut für Pathologie des UKE und dem Referenzpathologen Prof. Dr. Stefan Hauptmann der Kategorie der *endocervicalen* (Müller) m-BOT zugeordnet, da diese Nomenklatur in der Literatur überwiegt.

2.4 DOKUMENTATION

Die klinischen Daten der eingeschlossenen Patientinnen wurden aus archivierten Patientenakten oder der elektronischen Patientenverwaltung des UKE (Soarian, ixserv) erhoben und in Microsoft Office Excel© 2007 pseudonymisiert tabellarisiert. Chirurgische Parameter wurden aus OP-Berichten und aus dem Anästhesie-Protokoll entnommen. Die gesammelten Parameter des Patientenkollektivs aus dem Albertinen-Krankenhaus wurden dort auf Wunsch der Institution primär anonymisiert und erst dann in die Gesamtdatenbank integriert. Für alle eingeschlossenen Patientinnen liegt eine schriftliche Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Auswertung vor.

Die Datenbank beinhaltet somit detaillierte chirurgische und histologische Spezifikationen sowie Laborparameter, das FIGO-Stadium (jeweils überprüft durch Prof. Dr. Sven Mahner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU, und Dr. Fabian Trillsch, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie des UKE), und den Follow-up Status. Insgesamt erfolgte die Stadieneinteilung der

BOT anhand der zum Diagnosezeitpunkt gültigen FIGO-Klassifikation (FIGO, 2009). Der ASA-Status wurde anhand der ‚American Society of Anesthesiologists‘ bewertet (Haynes and Lawler, 1995).

Die Primär-OP wurde definiert als erste chirurgische Intervention, die zur histopathologischen Befundung eines BOT führte. Das chirurgische Ergebnis wurde nach makroskopischer Tumorfreiheit und intraoperativer Zystenruptur bewertet. Die Einschätzung von Aszites erfolgte anhand von präoperativen Ultraschalluntersuchungen oder dem intraoperativen Befund.

2.5 FOLLOW-UP

Das klinische Follow-up der Patientinnen mit aktuellem Tumor-Status erfolgte idealerweise klinisch im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung und wurde alternativ telefonisch oder schriftlich durchgeführt, um möglichst vollständige klinische Informationen zu erhalten. Falls notwendig wurden fehlende Befunde und Verlaufsberichte nach Zustimmung der Patientinnen bei den behandelnden Hausärzten und Gynäkologen angefragt.

2.6 STATISTIK

Die statistische Auswertung wurde mit dem Software-Analyseprogramm PASW Statistics© Version 18.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. P-Werte ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

Das Signifikanzniveau wurde im Falle einer Normalverteilung der Variablen mit Fisher's exact Test (F) oder Pearson's Chi-Quadrat Test (X^2) berechnet.

Statistische Unterschiede von stetigen Werten wurden mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U) oder Student's t-Test (T) kalkuliert. Das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven (KM) veranschaulicht. Log-Rank-Tests (LogR) wurden zur Beurteilung des Zusammenhangs von nominalen Variablen auf das OS und PFS herangezogen. Cox Regressions-Modelle waren Grundlage für Multivarianzanalysen (Einschluss-Methode), der Wald-Test (Wa) wurde hierfür zur Berechnung der statistischen Signifikanz angewandt.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENEIGENSCHAFTEN

Für diese Studie wurden insgesamt 105 Patientinnen identifiziert, davon 81 mit verfügbaren Tumorproben und 73 mit bestätigter Referenzpathologie. Das Kollektiv von 73 Patientinnen mit einem bestätigten BOT wurde gewählt, um möglichst verlässliche Informationen zu generieren. In den 8 Fällen (10%) mit einer abweichenden Diagnose durch die Referenzpathologie wurden die Gewebeproben als benigne (n=4) oder maligne Tumore (n=2) sowie als Metastasierung eines unbekanntem Primärtumors extraovarielen Ursprungs (n=2) reklassifiziert. Eine Patientin, bei der initial ein s-BOT diagnostiziert wurde, entwickelte ein Erst- und Zweitrezidiv innerhalb von drei Jahren. Referenzpathologe Prof. Dr. Hauptmann stufte die zugehörigen Gewebeschnitte als seröses high-grade Karzinom ein. Die übrigen drei aberranten Fälle entwickelten kein Rezidiv. Alle übrigen Fälle wurden für die weiteren Analysen eingeschlossen.

Die mittlere Follow-up Zeit betrug 57 Monate (Range 1-193 Monate). Das progressionsfreie Überleben (PFS) lag in gleicher Zeit bei 52 Monaten. Das 3-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben ergab 91% und jeweils 86%. Das mediane Erkrankungsalter der Patientinnen lag bei 53 Jahren (Tab. 3).

Die BOT wurden in 85% der Fälle im FIGO Stadium I und davon zur Hälfte im Stadium IA diagnostiziert. 11% der Patientinnen präsentierten klinisch größere Mengen von Aszites (fünf s-BOT, drei m-BOT). Die serologische CA-125 Konzentration lag bei Erstdiagnose in einem Drittel der Fälle innerhalb des Referenzbereiches (<35kU/L). Die eingeschlossenen Patientinnen waren im Mittel normgewichtig (BMI 23.4) und in 62% der Fälle lag keine oder eine leichte systemische Grunderkrankungen (ASA 1-2) vor.

	n	Prozent
Bestätigte Fälle der Referenzpathologie	73	
Alter, median (Jahre)	53	
<i>Range</i>	17-86	
< 40	18	25%
40-54	24	33%
55-65	10	13%
> 65	21	29%
FIGO Stadium		
IA	37	49%
IB	2	3%
IC	21	29%
IIA/B/C	1	1%
IIIA	1	1%
IIIB	8	11%
IIIC	2	3%
IV	0	0%
Aszites		
kein	30	41%
<500ml	23	32%
>500ml	8	11%
n.a.	12	16%
CA-125		
erhöht	32	44%
in der Norm	24	33%
n.a.	17	23%
BMI, median	23,4	
<i>Range</i>	17,7-43,0	
<19	4	5%
19-24	25	34%
25-30	13	18%
>30	8	11%
n.a.	23	32%
ASA, median	2	
<i>Range</i>	1-3	
1	13	18%
2	32	44%
3	9	12%
n.a.	19	26%

Tab. 3 Klinische Daten des Patientenkollektivs

3.2 HISTOLOGIE

3.2.1 Histologische Subtypen

Anhand der histologischen Befunde des Instituts für Pathologie des UKE wurden drei Subtypen unterschieden: seröse, muzinöse und endometrioid Borderline-Tumore.

Seröse BOT stellten mit 42 Patientinnen (58%) die größte Gruppe von Patientinnen, gefolgt von muzinösen BOT (48%; Tab. 4). Endometrioid BOT und andere histologische Charakteristika wie Mikroinvasion (3%) und Pseudomyxoma peritonei (1%) waren selten. Im Vergleich von histologischen Subtypen fanden sich Implantate überwiegend bei serösen BOT (12 s-BOT vs. 1 m-BOT; $p=0,011$; F). Die allgemeinen Patientencharakteristika zeigten keine signifikanten Subgruppen-Unterschiede und auch Adipositas war gleichmäßig über alle histologischen Subtypen verteilt (23/42 s-BOT vs. 17/30 m-BOT vs. 0/1 e-BOT; $p=0,449$; F).

	n	Prozent
Serös	42	58%
Implantate	12	29%
Mikroinvasion	2	3%
Mikropapilläre Typ	2	3%
Muzinös	30	41%
Implantate	1	3%
Mikroinvasion	1	3%
Intraepitheliales Karzinom	1	3%
Pseudomyxoma peritonei	1	1%
<i>Intestinaler Subtyp</i>	20	67%
<i>Endocervicaler Subtyp</i>	3	10%
<i>n.a.</i>	7	23%
Endometrioid	1	1%

Tab. 4 Histopathologische Befunde nach Primär- und Restaging-OP

3.2.2 Implantate

Implantate eines BOT wurden in 13 der 73 Patientinnen (18%) dokumentiert (Tab. 5). In 12 von 13 Fällen (92%) waren diese vom nicht-invasiven Typ. Dabei überwog der desmoplastische Subtyp deutlich die epithelialen Implantate (9 vs. 2; 1 n.a.; 75%/17%/8%). Bei der Verteilung auf die histologischen Subtypen wurde beobachtet, dass 11 der 12 nicht-invasiven Implantate sowie die einzigen invasiven Implantate bei serösen BOT gefunden wurden (Tab. 4).

In 7 von 13 Fällen (54%) wurden Implantate erst durch eine Restaging-OP gesichert.

	Primär-OP	Restaging-OP
Gesamt OPs	73	21
Nicht-invasive Implantate	6 8%	6 29%
desmoplastisch	5 7%	4 19%
epithelial	1 1%	1 5%
n.a.	-	1 5%
Invasive Implantate	-	1 5%
Gesamt Implantate	6 8%	7 34%

Tab. 5 Histologische Eigenschaften der Implantate in Primär- und Restaging-OP

3.3 THERAPIE

3.3.1 Primär-OP

Den Einschlusskriterien nach wurde die Diagnose des BOT bei allen eingeschlossenen Patienten histologisch nach chirurgischer Therapie bestätigt (Tab. 6). Der operative Zugangsweg wurde mittels Laparotomie (47; 64%) (Lap) oder Laparoskopie (26; 36%) (LSC) gewählt, wobei letzterer in einem Drittel der Fälle zur Laparotomie erweitert wurde (LSC→Lap). Gründe lagen hierfür überwiegend in den intraoperativen Gegebenheiten (75%). In einem Viertel der Fälle waren die intraoperative Diagnose des BOT im Rahmen der Schnellschnittuntersuchung Auslöser für die Konversion zur Laparotomie. Der chirurgische Zugangsweg war unabhängig vom Alter (54 vs. 47 Jahre; $p=0,080$; U) und BMI der Patientin (25,1 vs. 24,0; $p=0,486$; U). Da der Umfang der chirurgischen Therapie sich aufgrund der vielfältigen Kombinationen nicht in wenige Kategorien zusammenfassen ließ, wurden die OP-Prozeduren einzeln erfasst. Dabei stellte die bilateral Adnektomie mit 74% die am häufigsten durchgeführte Teilprozedur dar.

Die komplette Tumorentfernung gelang insgesamt bei 89% der Patientinnen in der Primär-OP. Das zum OP-Zeitpunkt leitliniengerechte Staging eines Borderline-Tumors erfolgte in der Primär-OP signifikant häufiger mittels Laparotomie (29/47 vs. 2/26; $p<0,001$). Nach Primär-OP und Restaging-OP konnte in 64% der Fälle ein Staging mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie totaler Hysterektomie und maximaler Zytoreduktion registriert werden. Der operative Zugangsweg hatte in dem bestätigten BOT-Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer intraoperativen Zystraktur (15% vs. 27%; $p=0,230$). Eine Laparotomie dauerte im Mittel 31 Minuten länger als eine Laparoskopie ($p=0,026$). Der perioperative Abfall der Hämoglobin-Konzentration lag für beide Zugangswege auf vergleichbarem Niveau.

Die perioperative Morbidität und andere chirurgische Eigenschaften wurden in einer getrennten Arbeit für dieses Patientenkollektiv analysiert (Trillsch et al., 2013). Darin zeigten sich moderate Komplikationsraten für das chirurgische Staging von BOT. Die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen war für den Zugang mittels Laparoskopie und Laparotomie vergleichbar (19,7% vs. 18,2%; $p=0,848$). Intraoperativ erfolgten keine Komplikationen im Rahmen einer Laparoskopie (0% vs. 11,5%; $p=0,020$).

3.3.2 Restaging-OP

In 29% der Fälle ($n=21$) wurde eine Restaging-OP durchgeführt. Diese erfolgte überwiegend (81%) innerhalb von 4 Wochen nach der Primär-OP. In zwei Fällen, in denen die Patientinnen nach Primär-OP zur selbstständigen Wiedervorstellung an das UKE überwiesen wurden, lagen mehr als drei Monate zwischen den Eingriffen. Die häufigsten Gründe für ein Restaging waren fehlende oder abweichende Schnellschnittbefunde, Komplettierung des Stagings gemäß den geltenden Richtlinien und der Patientenwunsch nach einem zweizeitigen Vorgehen. Die Restaging-OP erfolgte in 90% per Laparotomie. In den übrigen zwei Eingriffen via Laparoskopie wurde keine Konvertierung notwendig. Das zweizeitige Vorgehen durch Restaging erforderte in 7 von 21 Fällen (35%) eine Anpassung des FIGO-Stadiums. Implantate wurden signifikant häufiger durch die Restaging-OP als durch die Primär-OP bestimmt (7/21 vs. 6/73; $p=0,022$) (Tab. 5). Ein leitliniengerechtes Staging lag nach der Restaging-OP in 64% der Fälle vor und wurde bei Patientinnen über 40 Jahre häufiger durchgeführt (78% vs. 22%; $p<0,001$). Ein Vergleich der beiden Alterskohorten von Patientinnen jünger und älter 40 Jahre (Tab. 7) zeigt, dass eine fertilitätserhaltene Therapie deutlich häufiger für Patientinnen unter 40 Jahren gewählt wurde (72% vs. 7%; $p<0,001$). Gleichzeitig waren jüngere Patientinnen häufiger von fortgeschrittenen BOT betroffen (33% vs. 11%; $p=0,028$).

		≤ 40 Jahre		> 40 Jahre		p
		n=18		n=55		
Fertilitätserhaltende OP	Ja	13	72%	4	7%	<0,001
	Nein	5	28%	51	93%	
Radikal-OP (HE+BSO)	Ja	4	78%	43	78%	<0,001
	Nein	14	22%	12	22%	
FIGO Stadium	I	12	67%	49	89%	0,028
	II-III	6	33%	5	11%	

Tab. 7 Therapiemanagement und FIGO-Stadium für Alterskohorten ≤/ > 40 Jahre

3.3.3 Rezidive

In 10% der Fälle (n=7) trat nach Therapieabschluss im Beobachtungszeitraum von im Median 76 Monaten ein Rezidiv auf. Alle Patientinnen wurden einer chirurgischen Behandlung unterzogen. Laparotomie war der häufigste Zugangsweg (n=6; 86%), die einzige laparoskopisch eingeleitete Operation führte zur Konversion. Ein spezifisches Verteilungsmuster der Tumorlokalisierung ließ sich dabei in Abhängigkeit vom Staging-Status und residualem Tumor nicht ableiten (Tab. 8). Die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit korrelierte mit der postoperativen Tumorfreiheit (p=0,025). In Fällen mit rezidivierendem BOT war zudem seltener ein komplettes Staging erzielt worden (29% vs. 68%; p=0,051). Zweitrezidive traten nicht auf.

Outcome nach Restaging-OP	Staging			Tumorfreiheit		
	inkompl	kompl	p	ja	nein	p
Rezidive (n=7)	5	2	0,051	4	3	0,025
gesamt	26	47		65	8	
Prozent	19%	4%		6%	38%	
Tumorlokalisierung						
ipsilaterales Ovar	3	0	0,429	1	2	0,486
kontralaterales Ovar	3	0	0,400	2	1	0,414
pelvines Peritoneum	2	2	0,467	2	2	0,800
mittleres/oberes Peritoneum	1	2	0,400	2	1	0,500
Omentum	1	1	0,100	1	1	0,700
Lymphknoten	0	1	0,333	1	0	0,333

Tab. 8 Inzidenz der Rezidive im Vergleich zwischen Staging-Status (inkomplett/komplett) und Tumorfreiheit nach abgeschlossener Ersttherapie (Mehrfachnennungen möglich)

3.4 PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

3.4.1 Univariate Analyse

Um einzelne Einflussgrößen der Gesamtprognose zu identifizieren, wurden histologische und therapeutische Charakteristika hinsichtlich ihrer Effekte auf das progressionsfreie Überleben univariat analysiert. Als Endpunkt galt das Rezidiv eines histologisch gesicherten BOT innerhalb des größtmöglichen gemeinsamen Follow-up-Zeitraums. Angesichts der exzellenten Gesamtprognose ist dagegen das Gesamtüberleben kein sinnvoller Endpunkt für prognostische Analysen.

Patientinnen mit den vorherrschenden histologischen Subtypen eines serösen oder muzinösen BOT zeigten einen ähnlichen zeitlichen Verlauf bezüglich der Rezidivinzidenz (Abb. 2A). Das 10-Jahres-Überleben seröser und muzinöser Borderline-Tumore lag bei 91,0% und 83,0%. Im Vergleich der Gruppen mit und ohne Implantaten (2B) ergab sich kein statistischer Unterschied der Rezidivrate ($p=0,875$).

Erhöhte Ca-125-Konzentrationen bei Erstdiagnose (2C) waren unabhängig vom FIGO-Stadium ($p=0,172$) und vom späteren Rezidivrisiko.

Eine histopathologisch gesicherte Mikroinvasion (2D) stand hingegen im vorliegenden Kollektiv im Zusammenhang mit frühzeitigen Rezidiven ($p=0,036$), wobei einschränkend festzustellen ist, dass zahlenmäßig lediglich ein Rezidiv in der Kohorte mit Mikroinvasion auftrat.

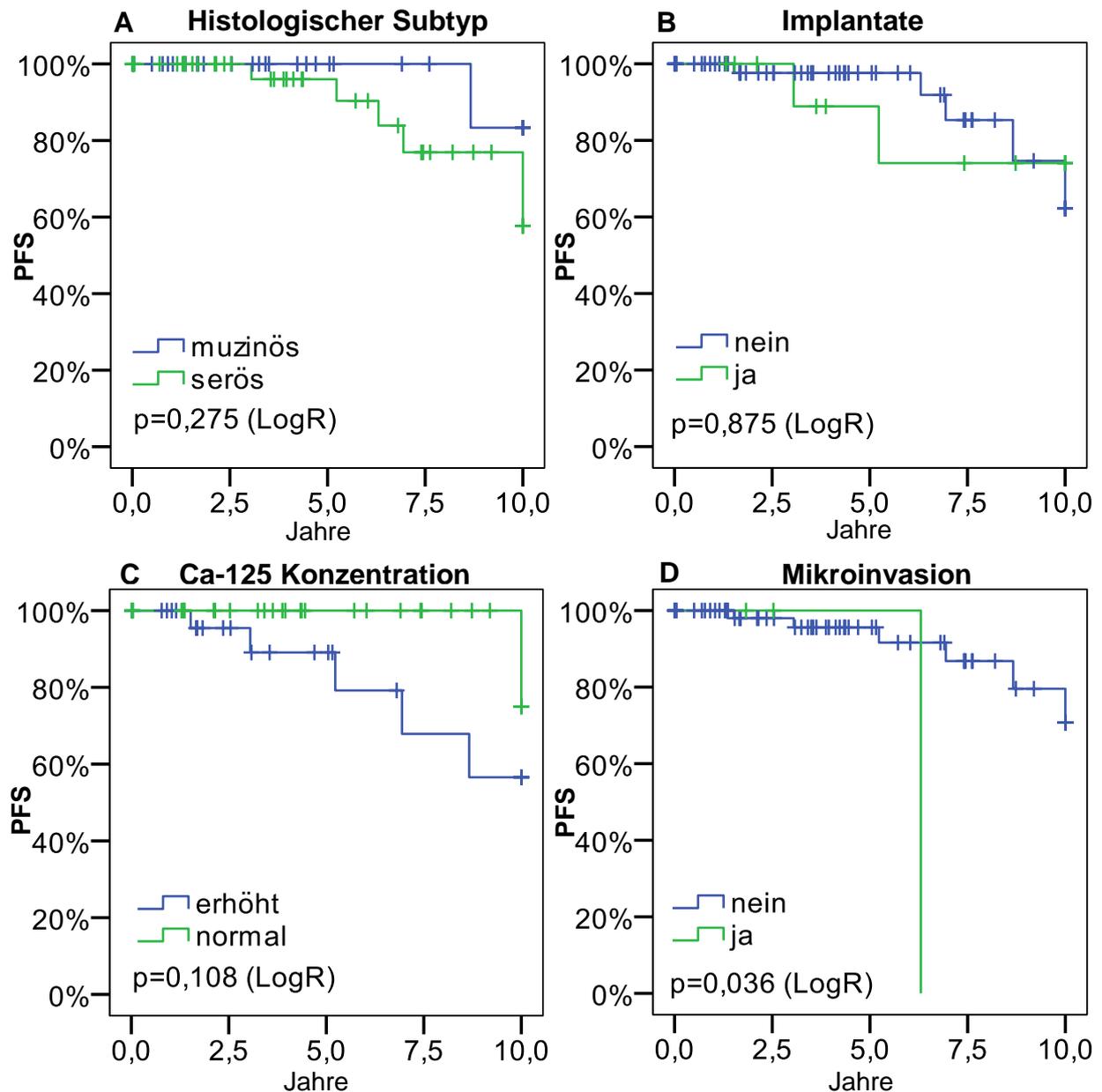


Abb. 2 Effekt von histologischen und laborchemischen Eigenschaften im Vergleich auf das progressionsfreie Überleben (n=73)

Der bei Primär-OP gewählte Zugangsweg hatte insgesamt keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (Abb. 3A). Eine fertilitätserhaltende Therapie (3B) reduzierte das rezidivfreie Überleben (HR 5.260; 95%-KI 1,16-23,87; $p=0,017$), eine intraoperative Zystruptur (3D) hatte in dieser Studie keinen alleinigen Effekt auf die Rezidivwahrscheinlichkeit. Jedoch zeigte sich bei Patientinnen mit makroskopischen Tumorresiduen (3C) eine signifikant erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit (37,5% vs. 6,2%; $p=0,025$) nach Ersttherapie.

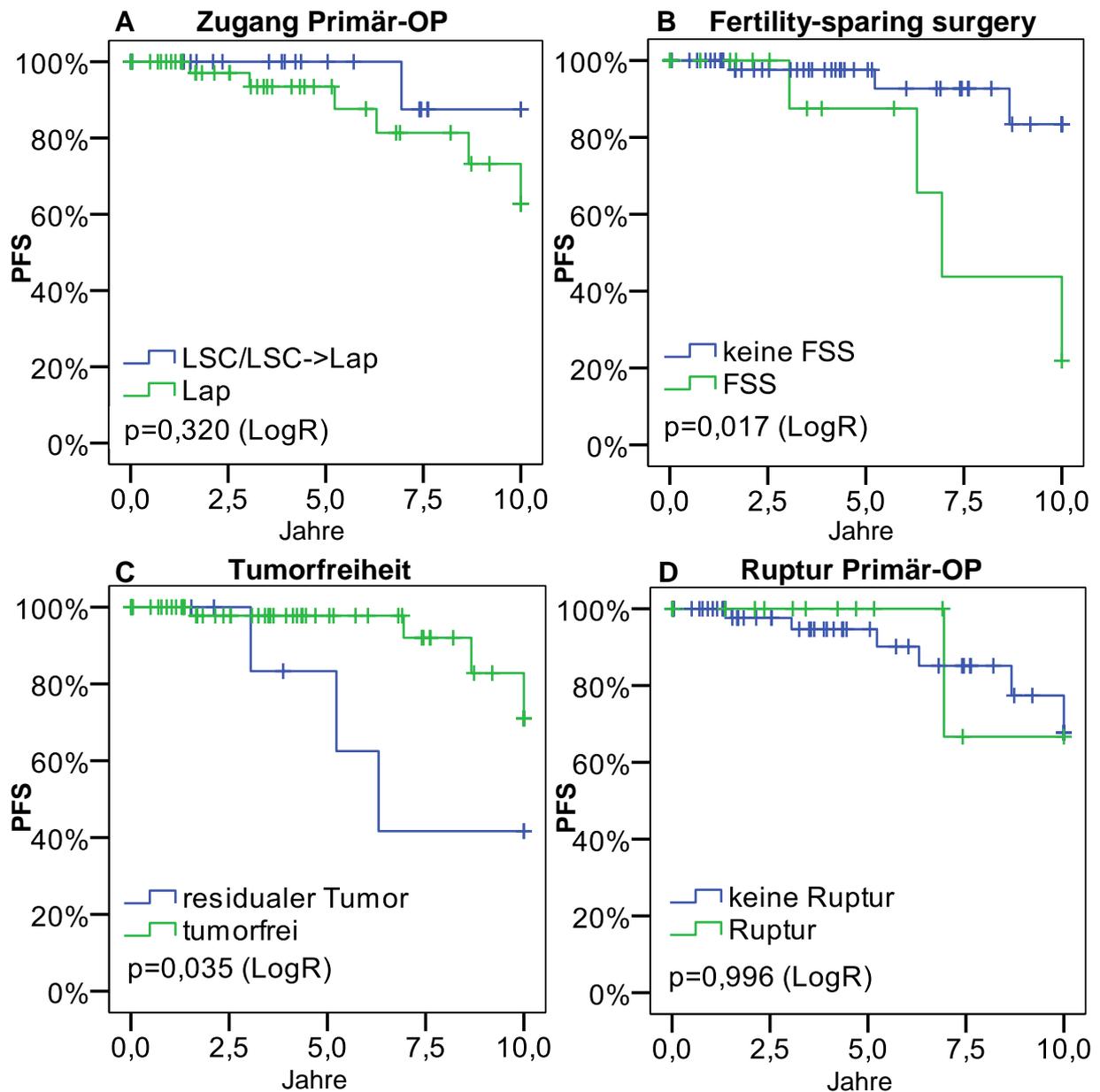


Abb. 3 Effekt der chirurgischen Charakteristika und Ergebnisse auf das PFS (n=73)

In Anlehnung an die prognostische Bedeutung bei Ovarialkarzinomen wurde das Erreichen eines kompletten chirurgischen Stagings in Bezug auf dessen Einfluss auf das Rezidivrisiko betrachtet. Dabei korrelierte der Staging-Status mit dem Auftreten eines Rezidivs (23,8% inkomplett vs. 4,3% komplett; $p=0,037$), stellte jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (Abb. 4E) dar.

Zur Klärung der prognostischen Bedeutung einzelner OP-Prozeduren wurden diese in Abb. 4 gegenüber gestellt. Dabei zeigte sich über alle Ereigniskurven nach fünf Jahren ein günstiger Verlauf, wenn die jeweilige Organresektion oder ein komplettes

Staging durchgeführt wurde. Statistische Signifikanz erreichten dabei die für muzinöse BOT empfohlene Appendektomie und die Hysterektomie hinsichtlich einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Patientengruppe ohne Hysterektomie betrug 86%, für Patientinnen mit Hysterektomie hingegen 95% ($p=0,011$, LogR). Der gesamte Staging-Status zeigte diesbezüglich eine vergleichbare Überlebenskurve, jedoch grenzwertig außerhalb statistischer Signifikanz.

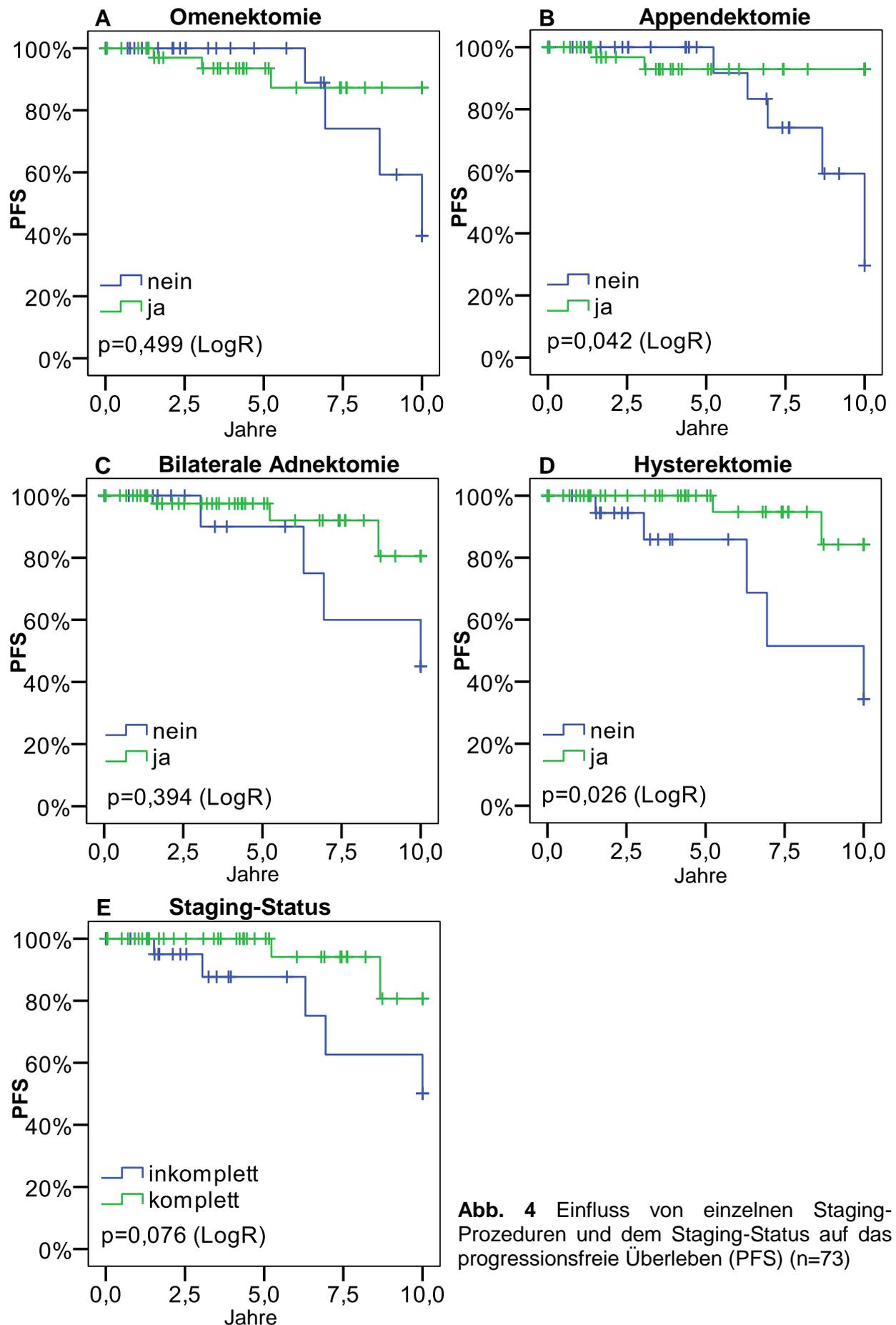


Abb. 4 Einfluss von einzelnen Staging-Prozeduren und dem Staging-Status auf das progressionsfreie Überleben (PFS) (n=73)

3.4.2 Multivariate Analyse

Mittels einer multivariaten Analyse sollten unabhängige Prognosefaktoren für BOT-Patientinnen bestätigt werden. Dazu wurden mögliche histologische, klinische und chirurgische Einflussgrößen aus den zuvor genannten Teilanalysen herangezogen. Es wurden in der Literatur weithin bekannte Faktoren mit neuerlichen Therapieoptionen wie der fertilitätserhaltenden Operation in einer Berechnung zusammengefasst. Ziel war die Charakterisierung unabhängiger Marker für eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit. Dazu mussten die Parameter ‚Fertilitätserhaltende OP‘, ‚Staging-Status‘, ‚Implants‘ und ‚FIGO Stadium‘ aufgrund von gegenseitigen Abhängigkeiten auf drei Modelle verteilt werden (Tab. 9).

Demnach wurde durch ein fertilitätserhaltendes Prozedere das Risiko für ein Erstrezidiv um das 22fache erhöht (HR 22,04; 95%-KI 1,32-368,35; $p=0,031$) (Modell 1). Makroskopische Tumorfreiheit zeigte in den Modellen 2 und 3 ein um den Faktor 18 (HR 18,97; 95%-KI 1,30-277,78; $p=0,032$) und 9 (HR 9,93; 95%-KI 1,31-75,52; $p=0,027$) erhöhtes Risiko. Kombiniert mit der ‚Fertilitätserhaltenden OP‘ in dem Model 1 waren Tumorresiduen kein statistisch unabhängiger Prognosefaktor.

Der Erhalt der Appendix nach Restaging-OP erhöhte die Rezidivwahrscheinlichkeit erheblich (HR 151,20; 95%-KI 1,04-22834,61; $p=0,048$). Der Verzicht auf Hysterektomie oder das Vorhandensein von Mikroinvasion und Implanten stellte in der Multivarianzanalyse keinen alleinstehenden Prognosefaktor dar.

Faktoren	Ausprägung	HR	KI 95%	p
Modell 1: Fertilitätserhaltende OP und FIGO Stadium eingeschlossen, Staging-Status/Prozeduren und Implantate ausgeschlossen				
Fertilitätserhaltende OP	nein ja	1,00 22,04	1,32-368,35	0,031
Tumorfreiheit makroskop. nach Primär-/Restaging-OP	ja nein	1,00 656431,24	0,01-2,11e ⁺¹⁷⁴	0.946
FIGO Stadium	I II,III,IV	1,00 65450,31	0,01-2,09e ⁺¹⁷³	0.955
Histologie	serös muzinös	1,00 1,24	0,08-20,07	0.880
Mikroinvasion	nein ja	1,00 187195,07	0,01-6,08e ⁺¹⁷³	0.951
Modell 2: Staging-Status/Prozeduren und Implantate eingeschlossen, FIGO Stadium und Fertilitätserhaltende OP ausgeschlossen				
Tumorfreiheit makroskop. nach Primär-/Restaging-OP	ja nein	1,00 18,97	1,30-277,78	0,032
Hysterektomie bei Primär-/Restaging-OP	ja nein	1,00 41,87	0,49-3573,97	0.100
Appendektomie bei Primär-/Restaging-OP	ja nein	1,00 151,20	1,04-22834,61	0,048
Histologie	serös muzinös	1,00 8,76	0,15-499,96	0.293
Implantate	nein ja	1,00 27,95	0,20-3927,43	0.187
Modell 3: Staging-Status und Alter eingeschlossen, Fertilitätserhaltende OP und Implantate ausgeschlossen				
Staging-Status	komplett inkomplett	1,00 1,12	0,11-11,41	0,925
Tumorfreiheit makroskop. nach Primär-/Restaging-OP	ja nein	1,00 9,93	1,31-75,52	0,027
Alter	>=40J <40J	1,00 4,66	0,41-52,59	0.213
Histologie	serös muzinös	1,00 2,31	0,23-23,18	0.475
FIGO Stadium	I II,III,IV	1,00 2,22	0,27-18,41	0.462

Tab. 9 Multivariate Analysen von möglichen Prognosefaktoren der Borderline-Tumore des Ovar im Cox-Regressionsmodell.

4 DISKUSSION

Diese Arbeit analysiert die prognostische Bedeutung des operativen Therapiemanagements von BOT unter Berücksichtigung histologischer Tumoreigenschaften und unterschiedlicher Therapieumfänge in einer Kohorte von insgesamt 105 Patientinnen mit der Diagnose BOT an der Klinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und des Albertinenkrankenhauses Hamburg im Zeitraum von 1993 bis 2009. Während der Einfluss der Stagingqualität und der makroskopische Tumorrest zunehmend anerkannte Einflussfaktoren auch in BOT darstellen, sind einzelne, operative Teilprozeduren hinsichtlich ihrer Bedeutung auf Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben kaum erforscht. Da diese Teilprozeduren jedoch über den Umfang einer chirurgischen Therapie entscheiden, ist deren prognostischer Einfluss für den Operateur und die Patientin von großer Relevanz. Nur vereinzelte Studien, die in den letzten drei Jahrzehnten zu der Gesamtzahl von 7589 publizierten Fällen bis 2009 beigetragen haben und in einer Meta-Analyse von du Bois et al. analysiert wurden (Du Bois et al., 2009) umfassten eine Kohorte von mehr als 100 Patientinnen mit allen histologischen Subgruppen. Lediglich zwei Studien bis 2013 beinhalteten eine systematische Zweitbegutachtung durch einen externen Referenzpathologen (Creasman et al., 1982, Sutton et al., 1991). Durch ein prospektives Follow-up konnten die retrospektiv erhobenen Daten dieser Arbeit ergänzt und im Mittel ein relevanter Beobachtungszeitraum von fünf Jahren erzielt werden. Die Daten der vorliegenden Arbeit trugen im Verlauf zu dem derzeit größten veröffentlichten BOT Kollektiv mit 1.042 begutachteten BOT Fällen bei (du Bois et al., 2013). In der Vergangenheit lag der Fokus prognostischer Faktoren zumeist auf histologischen Eigenschaften der BOT. In jüngster Zeit legten *Fauvet et al.* (2010), *Palomba et al.* (2010, 2011) und andere Autoren den Schwerpunkt auf klinische Aspekte und insbesondere das fertilitätserhaltende Therapiemanagement. Die Ermöglichung von konservativen Operationsansätzen wirft dabei jedoch für die Risikoabwägung und Patientenaufklärung neue Fragen auf. Die vorliegende Arbeit soll daher einen Beitrag zur Klärung dieser prognostischen und therapeutischen Unsicherheiten leisten.

Im Vergleich wiesen die Fälle des Gesamtkollektivs (n=105) im Vergleich zu den Fällen mit pathologischer Zweitbegutachtung (n=73) in Bezug auf Altersverteilung, Histologie und FIGO Stadium keinen signifikanten Unterschied auf. Die Mehrheit der

Patientinnen (57%) war jünger als 55 Jahre und jede Vierte war unter 40 bei Erstdiagnose. Diese Verteilung ist deckungsgleich mit repräsentativen Studien von *Kaern et al. (1993)* und *Lenhard et al. (2009)*.

Die Verteilung der FIGO Stadien war im untersuchten Kollektiv dieser Arbeit ebenfalls für BOT typisch: Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen dieser Studie (53%) beschränkte sich die Tumorausbreitung auf die Ovarien. Bei fast jeder dritten Patientin (32%) wurde das FIGO Stadium IC diagnostiziert, überwiegend aufgrund iatrogenen Zystruptur oder Tumorwachstum auf der Ovaroberfläche. Das FIGO Stadium II war selten (1%) und Stadium IV im Gesamtkollektiv nicht vorhanden. In nur 15% der Fälle wurde extraovariales Tumorwachstum (FIGO III) bei Erstdiagnose gefunden. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Autoren (*Hart, 2005a*) und stellt einen wesentlichen Unterschied zu invasiven Ovarialkarzinomen dar, die überwiegend in fortgeschrittenen Stadien (III und IV) diagnostiziert werden (*Ries, 2007*). Betrachtet man jedoch die Gruppe von Patientinnen unter 40 Jahre, trat hier signifikant häufiger ein BOT im fortgeschrittenen Stadium auf als bei älteren Patientinnen ($p=0,028$). Vergleichbar dazu lag in dem American SEER Register das durchschnittliche Alter von BOT Patientinnen mit Lymphknotenbefall 8 Jahre unterhalb derer ohne Lymphknotenbeteiligung (40,4y vs. 48,2y; $p<0,001$) (*Lesieur et al., 2011*). Dieses mögliche Zusammenfallen von fortgeschrittenem Tumorstadium und jüngerem Patientenalter bedeutet eine Herausforderung für das Therapiemanagement, da diese Patientinnen häufiger aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches für ein fertilitätserhaltendes Verfahren berücksichtigt werden.

4.1 HISTOLOGISCHE RISIKOFAKTOREN

In 10% der Fälle zeigte sich eine Diskrepanz zwischen der internen Diagnose und der Referenzpathologie. Somit waren jeweils 5% der Patientinnen ($n=8$) initial über- bzw. unterdiagnostiziert. Diese Abweichung entspricht den Ergebnissen der von *du Bois et al. (2013)* durchgeführten deutschen Multizenterstudie mit 1042 Patientinnen. Ein muzinöser BOT mit Pseudomyxoma peritonei wurde als muzinöses Karzinom reklassifiziert. Der Anteil der zehnpromtigen Fehldiagnosen verdeutlicht die Herausforderung in der Differenzierung der Borderline-Tumore des Ovars von anderen Tumorentitäten. Die Befundung von BOT erfordert ein hohes Maß an Erfahrung des Pathologen, um einen sicheren Ausschluss von Malignität zu

erreichen. Im Zeitraum 1993 bis 2009 zeigte sich im UKE insgesamt eine niedrige jährliche Fallzahl mit ein bis elf diagnostizierten BOT pro Jahr, so dass BOT selbst an größeren akademischen Zentren wie dem UKE eine seltene Diagnose darstellen. Die niedrige Inzidenz von BOT lässt eine systematische Zweitbegutachtung von neudiagnostizierten Fällen besonders sinnvoll erscheinen, um eine größere Behandlungssicherheit zu erreichen. Einerseits gilt es, eine extensive Überbehandlung zu verhindern, die zu frühzeitiger Sterilität junger Frauen führen kann. Andererseits muss die Möglichkeit der Fehldiagnose eines EOC auf ein Minimum reduziert werden, da dieses zu einem wahrscheinlichen malignen Progress mit Mortalität führen kann.

In einer Analyse von Kommoss et al. wurden 19 von 321 Ovarialkarzinomen als BOT reklassifiziert (AGO, 2011). Diese Häufigkeit entspricht derer in der vorliegenden Studie des UKE-Kollektivs. Jedoch belegen Daten von *Trope et al.* (2000) und aktuelle Bemühungen der AGO-Ovar um eine systematische Zweitbegutachtung von Ovarialkarzinomen (AGO, 2011), dass Gewebeproben maligner und semimaligner Ovarialtumore nicht regelhaft einer zentralen Referenzpathologie zugeführt werden. Die Daten von *du Bois et al.* (2013) identifizierten die Zweitbegutachtung einer Referenzpathologie mit abweichender Diagnose als starken negativen Prognosefaktor. 43% der Fälle mit abweichender Diagnose wurden als Malignome eingestuft und zeigten dementsprechend im weiteren Verlauf eine signifikant schlechtere Gesamtprognose.

Um eine adäquate Behandlung eines BOT zu gewährleisten, ist eine sichere histopathologische Befundung essentiell. Hierfür erscheint es nach neuesten Studien sinnvoll, dass jeder BOT durch eine zentrale Referenzpathologie überprüft wird (AGO, 2013). Eine systematische Zweitbegutachtung, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, kann Fehldiagnosen von BOT und EOC verhindern und Patientinnen vor den prognostischen und psychologischen Auswirkungen einer potentiell lebensbedrohlichen Fehldiagnose schützen. In dem vorliegenden Kollektiv hätte dies zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 5% der Patientinnen zu einer Erweiterung der Therapie mit entsprechender Prognoseverbesserung geführt. Weiteren 5% der Kohorte mit benignem Tumor hätte ein reduziertes, konservatives Regime mit vermindertem perioperativen Risiko empfohlen werden können.

Die Verteilung auf die verschiedenen histologischen Subtypen war in dieser Studie vergleichbar mit der Meta-Analyse von *Du Bois et al.* (2009). Seröse Tumoren traten 15% häufiger auf als muzinöse und beide zusammen bildeten 95% der BOT ab. Patientinnen mit s-BOT präsentierten in 20% der Fälle Implantate, was die besondere Relevanz dieses histologischen Subtypen unterstreicht. Im Vergleich dazu traten bei muzinösen BOT nur in der Hälfte der Fälle Implantate auf. (Hart, 2005b). Das vergleichbar hohe Gesamtüberleben beider histologischer Subtypen deckt sich mit den Ergebnissen neuerer Literatur. Die jüngste Multicenter-Studie der AGO-Ovar sah keine prognostischen Unterschiede bzgl. PFS zwischen s-BOT und m-BOT (du Bois et al., 2013). Aufgrund des günstigen Gesamtüberlebens nimmt in der klinischen Praxis die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs eine zentrale Rolle für die betroffenen Patientinnen ein. Im Vergleich der histologischen Subtypen zeigte sich diesbezüglich in der vorliegenden Studie ein unterschiedliches Verteilungsmuster. Während s-BOT einen kontinuierlichen Abfall des progressionsfreien Überlebens zwischen dem dritten und zehnten postoperativen Jahr aufzeigte, traten in der Gruppe der m-BOT in den ersten acht Jahren keine Rezidive auf, bevor sich die Rezidivrate dann stark dem Verlauf der s-BOT näherte (Abb. 2). Diese Abweichung ist jedoch am ehesten der natürlichen Schwankung bei geringer Fallzahl muzinöser Tumor mit Langzeit-Follow-up geschuldet. Hinweise für eine geringere Rezidivrate oder Spätrezidive muzinöser BOT liegen in der Literatur mit größerer Fallzahl nicht vor. Der einzige Fall eines seltenen endometrioiden BOT präsentierte in dieser Studie einen gutartigen Verlauf passend zu der günstigen Einschätzung des e-BOT durch *Trope et al.* (2000).

Lediglich 3% des vorliegenden Kollektivs erfüllten jeweils die histologischen Kriterien für Mikroinvasion oder mikropapilläres Wachstum, die als Marker für eine ungünstige Prognose kontrovers diskutiert werden. Damit lag die Rate nach Zweitbegutachtung unterhalb den allgemein publizierten 5-9% für Mikroinvasion (*Hart et al.* (2005); *du Bois et al.* (2013)) und 8-16% für mikropapilläres Wachstum in s-BOT (*Prat et al.* (2002); *Longacre et al.* (2005); *Uzan et al.* (2014)). Dennoch konnte der Effekt einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit von Mikroinvasion statistisch nachgewiesen werden (Abb. 2). Trotz des teils kurzen Follow-up Zeitraums blieb keine der betroffenen Patientinnen über 6 Jahre rezidivfrei. Somit konnte die intuitive Annahme bestätigt werden, dass selbst limitiert invasives Wachstum wie im Falle von Mikroinvasion mit einer schlechten Prognose hinsichtlich Rezidivhäufigkeit

einhergeht. Histologische Charakteristika des m-BOT wie ein intraepitheliales Karzinom oder Pseudomyxoma peritonei waren erwartungsgemäß selten und konnten für statistische Analysen nicht herangezogen werden. Dennoch wird Pseudomyxoma peritonei bei BOT eine besondere Rolle zugeschrieben. Da es mit anderen, extraovariellen Tumorentitäten einhergeht, zumeist Karzinome der Appendix, kann teilweise keine eindeutige Zugehörigkeit angenommen werden. In dem hier berücksichtigten Gesamtkollektiv von 105 Patienten vor Zweitbegutachtung befanden sich drei Fälle mit PMP, von denen in einem Fall der BOT nachträglich als Metastase extraovariellen Ursprungs reklassifiziert wurde. Die Patientin entwickelte kein Rezidiv während des Follow-up über 76 Monate. Bereits in dieser kleinen Stichprobe bestätigt sich aber somit die oben erwähnte diagnostische Unsicherheit des PMP in Verbindung mit BOT. Einige Studien schließen deshalb Fälle mit PMP grundsätzlich aus (Nomura and Aizawa, 2000, Yokoyama et al., 2006). Da PMP aus klinischer Sicht jedoch regelmäßig bei muzinösen Ovarialtumoren angetroffen wird, sollten diese Fälle zur Verbesserung der Behandlungssicherheit in Studien nicht unberücksichtigt bleiben und die Bemühungen einer histologisch eindeutigen Befundung verstärkt werden. *Sherman et al. (2004)* weisen anhand der SEER Daten darauf hin, dass hinter einem m-BOT mit PMP, ein nicht diagnostizierter Primarius extraovariellen Ursprungs mit metastatischer Streuung stehen kann. Entsprechend ist es insbesondere bei BOT mit PMP essentiell, dass ein gastrointestinaler Ursprung ausgeschlossen wird. Durch die Durchführung einer Appendektomie im Staging eines m-BOT wird dieser Forderung Folge geleistet, ggf. kann bei sonst unauffälligem OP-Situs eine ergänzende Koloskopie in Erwägung gezogen werden. Sollte der Primarius kein Borderline-Tumor der Ovarien sein, könnte das Therapiemanagement evidenzbasiert angepasst werden und selbst eine zytostatische Therapie, die nachgewiesenermaßen keine effektive Therapie der BOT darstellt, könnte zu einer besseren Heilungsrate führen (Faluyi et al., 2010).

Die prognostische Rolle eines mikropapillären Wachstums wird in der Literatur uneinheitlich bewertet. Während *Prat et al. (2002)* diesbezüglich keinen Zusammenhang mit fortschreitender Erkrankung sehen, fanden *Longacre et al. (2005)* der Stanford Universität in einem BOT-Kollektiv von 276 Patientinnen eine Korrelation von invasiven Implantaten mit reduziertem Gesamtüberleben. Aufgrund der wenigen Fälle mit mikropapillärem Wachstumsmuster in dem vorliegenden Kollektiv konnte keiner der beiden Standpunkte verlässlich bestärkt werden. Auch die

Abwesenheit von invasiven Implantaten mit gleichzeitigem papillärem Wachstum, wie sie in einigen Studien zu s-BOT gefunden wurde (Eichhorn et al., 1999), stellt eine Limitation dieser Analyse dar. In einer kürzlich veröffentlichten Analyse von 191 fertilitätserhaltend behandelten Patientinnen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für einen invasiven Progress bei muzinösen BOT mit mikropapillärem Muster (Uzan et al., 2014). Für s-BOT bestand hingegen in demselben Kollektiv kein Zusammenhang mit einem rezidivierenden Verlauf. Ob diese Beobachtung allerdings gänzlich auf das Vorliegen des mikropapillären Wachstumsmusters zurückzuführen ist oder vielmehr Ausdruck einer insuffizienten Therapie oder primärmaligner Tumore ist, bleibt offen. Eine multivariante Analyse wurde von den französischen Forschern nicht durchgeführt. Zur letztendlichen Klärung der prognostischen Auswirkung von Mikroinvasion und mikropapillärem Wachstum wären letztlich prospektive Studien erforderlich, die in der Literatur der BOT bis dato nicht in ausreichendem Umfang vorliegen.

Der Anteil invasiver (1%) und nicht-invasiver Implantate (18%) war geringfügig niedriger als in vergleichbaren Kohorten, die zugehörige Fallzahl in der Gesamtheit jedoch ausreichend für statistische Analysen. Dabei wurde mehr als die Hälfte der Implantate erst durch ein Restaging gesichert, darunter der einzige Fall mit invasiven Implantaten. Entsprechend führte eine Restaging-OP überzufällig zu einer Höherstufung des initialen FIGO-Stadiums. Dies verdeutlicht die Relevanz von Restaging-Operationen nach der häufig laparoskopischen Erstoperation mit Probengewinnung und zeitversetzten histopathologischen Diagnose. Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass sich Implantate deutlich häufiger bei s-BOT (85%) finden lassen. In dem bisher größten veröffentlichten BOT-Kollektiv zeigte sich eine ähnliche Verteilung zugunsten des serösen Subtyps (92%), die sich gleichermaßen über invasive und nicht-invasive Implantate erstreckte (du Bois et al., 2013). Die von *Silva* (2006) und *Rollins et al.* (2006) beobachtete Assoziation mit einer erhöhten Rezidivrate stellte sich in dieser Studie nicht dar. Lediglich zwei von dreizehn Patienten entwickelten ein Rezidiv. In der übergeordneten Multizenterstudie war das progressionsfreie Überleben der serösen BOT *mit* Implantaten signifikant erniedrigt. Ein unterschiedlicher Effekt auf die PFS bestand zwischen invasiven und nicht-invasiven Implantaten nicht (du Bois et al., 2013). Andere Autoren fanden in ihren Analysen invasiver Implantate einen prognostischen Einfluss nicht nur auf die Rezidivrate, sondern auch auf die maligne Transformation und das Gesamtüberleben

(Seidman and Kurman, 1996, Gershenson et al., 1998). Diese pathologischen Studien aus den 1990er Jahren sind methodisch jedoch insofern eingeschränkt, als dass sie für eine hinreichende Kohortengröße Patienten aus einem Zeitraum von über 40 Jahren seit 1956 mit entsprechend uneinheitlicher Therapie einschlossen oder eine nur sehr geringe Anzahl von Fällen mit invasiven Implantaten aufweisen. Somit bleibt die Datenlage hinsichtlich der prognostischen Bedeutung invasiver Implantate ambivalent.

Ob Tumormarker einen zusätzlichen Beitrag in der Diagnostik und Therapiemanagement der BOT leisten können, wurde ebenfalls untersucht. Etwa die Hälfte der Patientinnen (44%) präsentierte einen erhöhten CA-125 Spiegel bei Aufnahme im Krankenhaus. Dabei fand sich im Gegensatz zu den Daten von *Rice et al.* (1992) keine Korrelation mit der Höhe des Tumorstadiums, unabhängig vom histologischen Subtyp. Koreanische Radiologen konnten kürzlich die Genauigkeit der Differenzierung von BOT und EOC (FIGO I) mittels CT-Bildgebung erfolgreich steigern, indem die CA-125 Konzentration einbezogen wurde (Lee et al., 2011). In einer ähnlichen Studie konnte die Sensitivität von 48% (CT) auf 83% (CT+CA-125) gesteigert werden bei gleichzeitiger Verminderung der Spezifität von 87% auf 71% (Shin et al., 2011). Während die diagnostische Sensitivität von CA-125 für Karzinome des Ovars bei 74-78% liegt und mit dem Tumorstadium korreliert (Thomas, 2007), konnte bisher kein eindeutiger Zusammenhang mit BOT nachgewiesen werden. Die Sensitivität diesbezüglich wurde bis dato nicht systematisch ermittelt und dürfte unterhalb der des EOC liegen, betrachtet man die Diskrepanz erhöhter Werte bei Erstdiagnose (44% BOT vs. 81% EOC) (vgl. Tab. 3) (Menczer et al., 2015).

Ob dieser Unterschied aufgrund eines insgesamt früheren Tumorstadiums (FIGO I: 25% BOT vs. 81% EOC) (vgl. Tab. 3) (Menczer et al., 2015) bei Diagnosestellung oder durch genetische CA-125 Schwankungen zustande kommt, bleibt unklar. CA-125 ist lediglich bei 50-60% der EOC im Frühstadium erhöht, das der Häufigkeit beim BOT entspricht (Sasaroli et al., 2009). Der Tumormarker kann jedoch als diagnostisches Hilfsmittel während der onkologischen Verlaufskontrollen dienen (Gocze and Vahrson, 1993, Thomas, 2007). Im Fall des BOT scheint CA-125 jedoch die Prognose nicht abzubilden. Weder die absoluten Werte noch ein spezifischer Grenzwert korrelieren mit der Rezidivrate. Auch wenn die CA-125-Serumkonzentration in einigen Fällen von fortgeschrittenem BOT erhöht sein kann,

eignet sich dieser Tumormarker nicht als prognostischer Parameter oder zur zuverlässigen Unterscheidung zwischen BOT, benignen oder malignen Tumoren. Würde man das präoperative Diagnoseverfahren mittels Kombination von CT und CA-125-Konzentration aus der von *Shin und Lee et al.* durchgeführten Studie auf ein virtuelles Kollektiv von 980 Patienten mit potentiell EOC oder BOT anwenden, würden 88 Frauen mit Ovarialkarzinom präoperativ als BOT und 133 BOT Patienten fälschlicher Weise als EOC klassifiziert werden. Unter Berücksichtigung der gravierenden Unterschiede der Therapie und Prognose dieser beiden Tumorentitäten, erscheinen die Sensitivität und Spezifität der Methode für die klinische Praxis nicht akzeptabel, zumal peritoneale Implantate nur selten detektiert wurden (*Shin et al.*, 2011). Insgesamt können Tumormarker aktuell nur einen sehr geringen Beitrag zur Abgrenzung von Borderline-Tumoren des Ovars leisten. Die klinische Erfahrung und Diagnostik scheint hingegen eine größere Bedeutung zu haben als apparative Untersuchungen (*Schem et al.*, 2007). Der geringe Nutzen von CA-125 im BOT Management spiegelt somit dessen klinische Eigenschaften eines semimalignen Tumors wider.

Als Teil der Patientencharakteristika wurden auch Risikofaktoren des Lebensstils im vorliegenden Kollektiv beleuchtet. In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Ovarialkarzinomen berichtet (*Olsen et al.*, 2007). Ob darüber hinaus der histologische Subtyp mit dem Gewichtsstatus in Zusammenhang steht, ist umstritten. Einige Forscher fanden einen erhöhten BMI bei Patienten mit endometrioider Histologie (*Yang et al.*, 2011). Nur wenige epidemiologische Studien haben das Körpergewicht von BOT Patientinnen analysiert. Zwei skandinavische Studien (*Riman et al.*, 2001, *Huusom et al.*, 2006) stellten ein Risiko bei erhöhtem BMI für s-BOT fest. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Kohorte nicht bestätigt werden, die BMI-Verteilung war zudem über alle histologischen Subtypen gleich. Da das Körpergewicht im Allgemeinen bei Krankenhausaufnahme gemessen wird, bildete es jedoch nicht präzise den Gewichtsstatus der vorangehenden Jahre ab. *Huusom et al.* verwendeten darum das Durchschnittsgewicht der letzten 5 Jahre vor Erstdiagnose eines BOT und fanden einen positiven Zusammenhang. Zukünftige Studien müssen klären, ob BMI einen unabhängigen Risikofaktor zumindest für einzelne histologische Subtypen darstellt. Eine eindeutige Korrelation bestand darüber hinaus zwischen einem erhöhten BMI und arteriellem Hypertonus ($p=0,002$),

wodurch ein evidenter Zusammenhang (Powers et al., 2011) die Beständigkeit dieser Daten bestätigte.

In der Zusammenfassung lässt sich festhalten, dass Mikroinvasion als Marker einer erhöhten Rezidivrate in dieser Analyse bestätigt wurde. Für eine sichere Diagnosestellung sollte eine systematische Zweitbegutachtung eines pathologischen Referenzzentrums etabliert werden. Ein Restaging trägt entscheidend dazu bei, dass Implantate detektiert werden und das FIGO-Stadium eines BOT korrekt eingestuft wird.

4.2 THERAPIEMANAGEMENT UND PROGNOSE

Die Verhinderung von Rezidiven und Tumorprogress sowie die Wahl der angemessenen chirurgischen Therapie markieren die gegenläufigen Herausforderungen für das Therapiemanagement von BOT. Ein gutartiges Erscheinungsbild und günstige Verläufe der meisten Fälle implizieren, dass ein konservatives und fertilitätserhaltendes Prozedere eine suffiziente Behandlung darstellen kann. Kaum vorhersehbare Fälle mit progredientem Verlauf, peritonealen Implanten und späten Rezidiven erfordern möglicherweise jedoch einen radikaleren Therapieansatz von BOT (Palomba et al., 2010, Darai et al., 2013).

Residuales Tumorgewebe nach Primär-OP stellte einen starken Prädiktor für einen rezidivierenden Verlauf in dieser Studie dar ($p=0,025$). Das progressionsfreie Überleben bei Tumorresiduen war in der Multivarianzanalyse unabhängig vom FIGO-Stadium mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dieser Zusammenhang deckt sich mit den Beobachtungen von *Ewald-Riegler* (2012) und *Tinelli* (2006) und ist ein anerkannter Prognosefaktor analog zum Ovariakarzinom (Vergote et al., 2011). Im Gegensatz zum epithelialen Ovariakarzinom konnte eine vollständige Tumorentfernung in der Mehrheit dieses Kollektivs im Rahmen des Ersteingriffs (89%) erreicht werden. Aufgrund eines begrenzten Tumorwachstums und frühen Stadiums zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (81% FIGO Stadium I), waren die Voraussetzungen günstiger als beim EOC, das in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird (Stashwick et al., 2011).

Eine Tumerruptur konnte in vier von fünf Fällen sowohl in der Primär-OP als auch in der Restaging-OP vermieden werden und war unabhängig vom gewählten Zugang.

Das Ereignis einer Tumorruptur erreichte in dieser Studie keinen statistischen Einfluss auf die Rezidivrate oder das Gesamtüberleben. Dies deckt sich mit einer im gleichen Zeitraum durchgeführten Multicenter-Studie aus Italien, die in der Analyse von 113 Patientinnen keinen Zusammenhang zwischen operativem Zugangsweg und der Rezidivrate fanden (Romagnolo et al., 2006). *Cadron et al.* (2007) kamen in ihrer Meta-Analyse zu dem Schluss, dass ein laparoskopischer Zugang mit intraoperativer Zystruptur assoziiert ist. In größeren Studien einer deutschen und französischen Forschergruppe mit jeweils 158 und 313 eingeschlossenen Patientinnen wurde zudem die Rezidivrate durch das Ereignis einer Zystruptur beeinflusst (Poncelet et al., 2006, Ewald-Riegler et al., 2012). Somit liegen deutliche Hinweise vor, dass eine akzidentelle Zystruptur die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöht. In dem Kollektiv des UKE fand sich dafür jedoch keine Bestätigung, was möglicherweise auf eine zu geringe Fallzahl zurückzuführen ist. Die Frage, ob zudem das Gesamtüberleben nach Zystruptur variiert, wurde in der Literatur bisher nicht hinreichend untersucht. Da letztlich nicht geklärt ist, ob eine Zystruptur einen risikosteigernden Effekt auf die Prognose der BOT hat, sollte sie analog zum EOC nach Möglichkeit durch den Operateur verhindert werden. Ein Verzicht auf einen laparoskopischen Zugang in der BOT-Therapie ist durch obige Daten allein nicht gerechtfertigt. Einerseits treten in Operationen via Laparotomie in vermindertem Maße ebenfalls Zystrupturen auf (15% vs. 27%; $p=0,230$), andererseits sind Rezidive häufig chirurgisch suffizient therapierbar und Auswirkungen auf die Langzeitprognose nicht geklärt. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten ist es von Bedeutung, Patientinnen über die Risiken der verschiedenen Therapieoptionen ausführlich aufzuklären, um das informierte Einverständnis der Patientin zu gewährleisten. Dabei sind neben der durchschnittlich 30 Minuten längeren Operationsdauer einer Laparotomie ($p=0,026$) auch häufigere intraoperative Komplikationen zu erwähnen.

Für das Behandlungsmanagement der BOT wird ein komplettes Staging angestrebt. Der chirurgische Zugangsweg hat dabei einen deutlichen Einfluss darauf, ob ein komplettes Staging erreicht werden kann (Trillsch et al., 2013).

Im vorliegenden Kollektiv wurde in der Primär-OP signifikant häufiger ein leitliniengerechtes Staging durchgeführt, wenn der OP-Zugang via Laparotomie gewählt wurde. Daraus ließe sich schließen, dass eine adäquate Therapie des BOT durch eine offene Operation eher gewährleistet ist als durch minimalinvasive

Verfahren. Somit wäre das chirurgische Ergebnis insgesamt besser, wenn initial bereits eine Laparotomie durchgeführt würde. Diese Einschätzung ist jedoch vor dem Hintergrund zu relativieren, dass die Primär-OP häufig ein diagnostischer Eingriff ohne eindeutigen Anhalt für BOT oder Malignität ist. Der Zugang mittels abdomineller Laparotomie wäre in den meisten Fällen insofern nicht gerechtfertigt. Hier ist ein großer Bias zu sehen, da in der Vergangenheit bei fortgeschrittenen Tumoren und bei BOT generell eine Laparotomie durchgeführt wurde. Die präoperative Einschätzung eines BOT ist aufgrund fehlender spezifischer Marker und variabler Morphologie erschwert. In der Praxis wird das chirurgische Management meist durch Hinweise auf Malignität und die Evaluation des Operateurs bestimmt (Trope et al., 2000). Häufig wird die Diagnose eines BOT erst nach histologischer Aufarbeitung der laparoskopischen Zysten- oder Tumorentfernung gestellt, die dann die Überweisung zu einem regionalen Kompetenzzentrum wie dem UKE zur Folge hat. Lediglich in einem Drittel der Laparoskopien dieser Kohorte wurde ein histologischer Schnellschnitt durchgeführt und nur bei zwei Patientinnen führte das Ergebnis zur Konversion auf eine Laparotomie. In anderen Fällen wurde auf Wunsch der Patientin und zwecks Fertilitätserhaltung ein geplant zweizeitiges, zunächst minimal-invasives Vorgehen durchgeführt. Anhand der retrospektiven Daten lässt sich somit nicht sicher schlussfolgern, ob allein der operative Zugangsweg oder diagnostische und patienteneigene Gründe zu einem unterschiedlichen Ergebnis des primären Stagings geführt haben. Einen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit zeigte der bei Primär-OP gewählte Zugangsweg nicht und das progressionsfreie Überleben war vergleichbar. *Fauvet et al.* (2005a) stellten in der Analyse ihres Patientenkollektivs darüber hinaus fest, dass für ältere Patientinnen häufiger eine Laparotomie gewählt wird. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich ebenfalls in der Gesamtkohorte des UKE, erreichte jedoch, anders als in der Gesamtkohorte, nach Zweitbegutachtung keine statistische Signifikanz. Die klinische Erfahrung lehrt, dass vorausgehende Abdominaleingriffe, eine größere Bereitschaft seitens der Patienten und eine höhere Wahrscheinlichkeit für maligne Tumore die Wahl einer Laparotomie bei älteren Patientinnen begünstigen. Insgesamt wurde durch ein operatives Restaging in einem Drittel der Fälle der operative Umfang erweitert und somit den übrigen Patienten angeglichen. In dem ausschließlich am UKE durchgeführten Restaging stellte sich ein einheitlicheres Bild der therapeutischen Verfahren als bei Primär-OP dar. In 90% der Fälle wurde eine Laparotomie zumeist innerhalb von vier Wochen durchgeführt. Da

während des Beobachtungszeitraums des Studienkollektivs eine Hysterektomie integraler Bestandteil eines kompletten Stagings war und ein fertilitätserhaltendes Prozedere in den Leitlinien nicht abgebildet wurde, erfüllten auch nach Restaging-OP nur 64% aller Patientinnen die Kriterien eines kompletten Stagings. Dadurch erklärt sich, warum der Anteil der unter 40-jährigen mit komplettem Staging relativ gering (22%) ausfiel und selbst die Gesamtquote mit 64% unzureichend erscheint. Eine norwegische Studie von 75 Patientinnen registrierte mit 61% zudem einen ähnlich geringen Anteil mit komplettem Staging (Kristensen et al., 2014). Würden die aktuellen Leitlinien (AGO, 2013) auf den Behandlungszeitraum angewandt, wäre formal mit einer höheren Stagingqualität zu rechnen und in einem größeren Anteil der Kohorte als hinreichend einzustufen. Um eine retrospektive Verzerrung der vorliegenden Daten zu vermeiden, wurde jedoch die jeweilige zum Behandlungszeitpunkt aktuelle Therapierichtlinie als Referenz herangezogen.

Die Multicenter-Studie von *du Bois et al. (2013)* stellte im Gegensatz zu *Anfinan et al. (2010)* ebenfalls einen Zusammenhang von Patientenalter und organerhaltendem Prozedere fest. Diese beobachtete Korrelation lässt sich durch eine Behandlungsoption im Therapiemanagement der BOT erklären, die insbesondere jüngere Patientinnen betrifft: die fertilitätserhaltende Therapie.

Das mittlere Lebensalter für ein fertilitätserhaltendes Prozedere lag im UKE-Kollektiv mit 29 Jahren im Einklang mit anderen publizierten Studien (Yinon et al., 2007). In diesem Lebensabschnitt ist die Familienplanung vieler Frauen und Paare noch nicht abgeschlossen. In Deutschland lag im Jahr 2010 das Alter von Frauen bei Erstgeburt bei 30,5 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2010). Folglich spielt eine fertilitätserhaltende Therapie für einen relevanten Anteil der BOT Patientinnen eine wichtige Rolle. Nach der Diagnose eines BOT wünschen sich viele junge Frauen ihren Kinderwunsch vor Komplettierung des chirurgischen Stagings zu erfüllen. Der deutlich höhere Anteil von Laparoskopien und inkomplettem Staging jüngerer Patientinnen spiegelt diese Gegebenheit statistisch wider. Demgegenüber streben ältere Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung eine größtmögliche Therapiesicherheit an und befürworten in der Regel einen umfangreichen chirurgischen Eingriff.

Ob eine fertilitätserhaltende Therapie eine sichere und adäquate Behandlung für Patientinnen im gebärfähigen Alter darstellt, wird kontrovers diskutiert. Prospektive

Langzeitstudien fehlen auch in Bezug auf diese Frage. Laut *Palomba et al.* (2007, 2010) ist ein fertilitätserhaltendes Prozedere eine akzeptable Behandlungsoption mit günstigem Überleben, wenn sich im Falle eines Erstrezidivs dann eine radikale Operation anschließt. Dazu verglich die italienische Forschergruppe 32 randomisierte Patienten mit bilateralem BOT im Frühstadium. Die Patientinnen mit Kinderwunsch erhielten entweder eine bilaterale Zystenexstirpation oder eine unilaterale Oophorektomie mit kontralateraler Zystenexstirpation. Nach einem Follow-up von durchschnittlich 130 Monaten lag kein Unterschied der Rezidivraten vor, jedoch eine kürzere Zeit bis zum Erstrezidiv nach kontralateraler Zystenexstirpation. Eine höhere Schwangerschaftsquote wurde dagegen nach beidseitiger Zystenexstirpation beobachtet. Idealerweise liegt in solchen Fällen ein unilateraler BOT im Frühstadium vor, der mittels fertilitätserhaltender OP entfernt wird und anschließend eine Schwangerschaft ermöglicht. Nach Erfüllung des Kinderwunsches könnte die Komplettierung des Stagings mittels bilateraler Adnektomie durchgeführt werden. Eine evidenzbasierte Empfehlung besteht in diesem Punkt aufgrund insuffizienter Datenlage nicht (AGO, 2013). Der Anstieg der Rezidivrate nach konservativem Prozedere liegt unter 20% (Trillsch et al., 2010). In einer jüngeren Studie mit vergleichbarem Patientenkollektiv betonen *Ewald-Riegler et al.* (2012) die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung, wenn ein inkomplettes Staging zugunsten eines fertilitätserhaltenden Prozederes erwogen wird, da der behandelnde Arzt dadurch das Rezidivrisiko erhöht. Der Nutzen muss genau abgewogen und mit der Patientin abgestimmt werden. Dann gilt dies laut aktueller Datenlage und klinischer Praxis als ein vertretbares Prozedere (Tinelli et al., 2006, Cadron et al., 2007, Palomba et al., 2010). Die bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren angestrebte Komplettierung der leitliniengerechten Behandlung wird jedoch regelmäßig verzögert, da die Lebensumstände der Patientin keinen Nachwuchs ermöglichen oder nach einem komplikationsfreien Intervall seitens der Patientin das Gefühl der Heilung besteht.

In der vorliegenden Studie bestätigt die erhöhte Rezidivrate nach fertilitätserhaltender Therapie den zentralen Einfluss der chirurgischen Therapie auf die Prognose der BOT. Bisherige Studien konzentrieren sich dabei meist auf den Vergleich einer fertilitätserhaltenden Therapie oder einem inkompletten Staging mit dem leitliniengerechten Staging (Camatte et al., 2004b, Fauvet et al., 2004, Anfinan et al., 2008, Ewald-Riegler et al., 2012). Einzelne chirurgische Prozeduren des Stagings wurden dabei nicht hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das PFS und die

Rezidivrate analysiert. Die historisch aus der Behandlung des Ovarialkarzinoms entwickelte Therapie des BOT ist somit im Einzelnen nicht hinreichend untersucht. Trotz der eingeschränkten Fallzahl können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ggf. einen Beitrag zur Klärung dieser Problematik leisten. Mit der Analyse einzelner OP-Prozeduren auf das rezidivfreie Überleben und einer weitergehenden Überprüfung mittels multivariater Analyse wurden Teilaspekte eines inkompletten Stagings differenziert und einer statistischen Auswertung zugeführt.

Dadurch konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass durch die einzelnen Staging-Prozeduren Omenektomie, Appendektomie, bilaterale Adnektomie und Hysterektomie die Häufigkeit eines BOT-Rezidivs nach fünf bis zehn Jahren verringert wird. Die Effekte fielen dabei im untersuchten Kollektiv unterschiedlich stark aus. Während Omenektomie oder bilaterale Adnektomie keinen signifikanten Einfluss auf das PFS hatten, verbesserten Appendektomie oder Hysterektomie das PFS über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren signifikant.

Die Gruppe der Patientinnen, deren Staging eine Hysterektomie beinhaltete, entwickelte seltener und signifikant später ein Rezidiv. Die daraus resultierende Schlussfolgerung, dass die 33% des Kollektivs ohne Hysterektomie einem höheren Risiko ausgesetzt waren, bestätigte sich in der Multivarianzanalyse jedoch nicht, da Hysterektomie statistisch keinen unabhängigen Faktor für das rezidivfreie Überleben darstellte. In diesem Kontext bezweifeln *Menczer et al.* (2012) die Notwendigkeit der Hysterektomie im BOT-Management, da eine Organbeteiligung zum Einen sehr selten ist (2%) und das Gesamtüberleben in ihrer Analyse von 225 israelischen Patientinnen nicht beeinflusst wurde. Die Rezidivrate wurde nicht gesondert berücksichtigt. Methodisch ist kritisch anzumerken, dass die israelischen Forscher ihre Argumentation auf den fehlenden Einfluss einer Hysterektomie auf das Gesamtüberleben stützen. Dabei kann der ermittelte p-Wert ($p=0,08$) nicht das Fehlen eines Zusammenhangs belegen, sondern benennt lediglich eine höhere Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese. Die gutartige Erscheinung eines BOT minimiert den Unterschied des Zielparameters ‚Gesamtüberleben‘ und stellt somit hohe Anforderungen an den Studienaufbau, der im Allgemeinen durch die Follow-up Zeit limitiert ist. Insofern können die Ergebnisse von *Menczer et al.* nur als Indiz gewertet werden und müssen idealerweise durch prospektive Studien bestätigt werden. Die übrige Datenlage ist schwach. Nur die norwegische Forschergruppe um

Kristensen (2014) analysierte bisher neben *Menczer et al.* und der vorliegenden Studie den spezifischen Einfluss der Hysterektomie. Keine Studie konnte eine Verbesserung des PFS (*Kristensen et al.*, 2014) oder Gesamtüberlebens (*Menczer et al.*, 2012) belegen. Dementsprechend wurde die Hysterektomie jüngst als obligatorische Staging-Prozedur aus der deutschen S3-Leitlinie maligner Ovarialtumore entfernt. Mit Verweis auf die dünne Datenlage gilt ein intraoperativ unauffälliger Befund des Uterus bei entsprechendem Patientenwunsch als Voraussetzung für den Verzicht auf eine Hysterektomie (AGO, 2013). Einschränkend muss bei der Analyse der einzelnen OP-Prozeduren eine Abhängigkeit zum grundsätzlichen OP-Umfang, also auch dem Staging-Status und einer fertilitätserhaltenden Therapie angenommen werden. Zudem werden einige Prozeduren häufig kombiniert, wodurch eine unabhängige Beurteilung nur eingeschränkt möglich ist. In dem UKE-Kollektiv zeigte sich ein derartiger Bias von bilateraler Adnektomie und Hysterektomie ($p < 0,001$) (s. Anhang). In den Fällen ohne Hysterektomie handelte es sich zumeist um fertilitätserhaltende Prozedere, die durch den Erhalt zumindest eines Ovars bekanntermaßen zu einer erhöhten Rezidivrate führen (*Poncelet et al.*, 2006).

Die Appendektomie ist seit Jahrzehnten etablierter Bestandteil der chirurgischen Therapie eines muzinösen BOT. Da m-BOT regelmäßig mit gastrointestinalen Neoplasien, insbesondere der Appendix, einhergehen und zumindest teilweise dort ihren Ursprung haben, wird eine präventive Wirkung durch die Resektion der Appendix angenommen (*Seidman et al.*, 1993, *Hart*, 2005b, *Cadron et al.*, 2006). Interventionsstudien zu dieser Fragestellung wurden bisher nicht durchgeführt. Eine niederländische Studie kommt zu dem Ergebnis, dass ein Nutzen der Appendektomie im Rahmen des Stagings nur gegeben ist, wenn makroskopische Veränderungen der Appendix bestehen (*Kleppe et al.*, 2014). In der Studie des UKE konnte allerdings grundsätzlich ein positiver Effekt einer Appendektomie auf das Rezidivrisiko in der Multivarianzanalyse bestätigt werden. Dabei zeigte sich der prognostische Nutzen trotz Einschluss aller histologischen Subgruppen. Dies könnte auf den deutlichen Nutzen für m-BOT und auch für die Detektion von Tumoren extraovariellen Ursprungs zurückzuführen sein. Im grafischen Verlauf stellt sich zudem eine gesteigerte Rezidivinzidenz im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren dar, während sich das PFS der Patienten mit Appendektomie auf hohem Niveau stabilisierte. Dies könnte ein Hinweis auf die beschriebenen Spätrezidive der BOT

sein (Kaern et al., 1993a). Die aktuelle Datenlage zeigt bisher nur einen Nutzen der Appendektomie für m-BOT auf (Kleppe et al., 2014).

Anhand dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass eine Restaging-OP entscheidend zur Bestimmung des letzten FIGO-Stadiums beiträgt. In Einklang mit anderen Studien (Zapardiel et al., Querleu et al., 2003, Fauvet et al., 2005a) wurde in rund einem Drittel der UKE-Fälle das FIGO-Stadium hochgestuft. Daraus lässt sich folgern, dass das Tumorstadium in einem beträchtlichen Teil ohne Restaging-OP falsch eingestuft worden wäre. Teilweise kann diese Beobachtung dadurch erklärt werden, dass die behandelnden Kliniken dieser Studie regionale Referenzzentren sind, die gleichsam Diagnostik und Therapie nach auswärtiger Vorbehandlung komplettierten. Patienten wurden häufig aus regionalen Krankenhäusern nach meist laparoskopischer Primär-OP zur operativen Weiterbehandlung überwiesen. Da unter gynäkologischen Chirurgen keine Einigkeit besteht, welche Patientinnen einem Restaging zugeführt werden sollten, könnte zudem die tatsächliche Verteilung der FIGO-Stadien von der beobachteten abweichen (Querleu et al., 2003).

Das Vorliegen von Aszites wurde im Unterschied zum EOC nur in wenigen Arbeiten bezüglich m-BOT berichtet. Eine Ausnahme bilden Fälle mit Pseudomyxoma peritonei, die durchweg gelatinösen Aszites präsentieren (Lee and Scully, 2000, Hart, 2005b, Ferreira et al., 2008). *Fauvet et al.* (2005a) führten die Abwesenheit von Aszites gar als Eigenschaft des BOT in Abgrenzung zum EOC an. Zudem gilt Aszites grundsätzlich als suspekt hinsichtlich Malignität (Le et al., 2009). Zusätzlich sollte der intraoperative Befund von muzinösem Aszites oder PMP den Operateur auf die Möglichkeit eines muzinösen Adenoms hinweisen (Riopel et al., 1999).

In der vorliegenden Kohorte wurde regelmäßig intraperitoneale Flüssigkeit gefunden, auch wenn größere Mengen selten waren (11%). Klinische Studien vergleichbarer Größe quantifizierten das Vorliegen von Aszites bisher nicht. Eine kleine kanadische Untersuchung fand Aszites in fünf von sechzehn Patientinnen (31%) (Lackman et al., 2003). Anhand der vorliegenden Daten müsste Aszites als Unterscheidungsmerkmal zwischen BOT und EOC neu bewertet werden. Aszites scheint bei BOT häufiger vorzuliegen, als in der Literatur suggeriert wird, auch wenn der Umfang meist gering ist. Somit kann der präoperative Nachweis von Aszites nicht nur als Indikator für ein Ovarialkarzinom, sondern auch für Borderline-Tumore herangezogen werden.

4.3 AUSBLICK

In dieser explorativen retrospektiven Arbeit wurden chirurgische Einflussgrößen im Kontext von klinischen Parametern und bekannten histologischen Eigenschaften des BOT analysiert. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Mikroinvasion, Tumorresiduen und fertilitätserhaltender Therapie auf das progressionsfreie Überleben. Im Hinblick auf einzelne OP-Prozeduren wurde die Appendektomie in der Multivarianzanalyse als unabhängiger Prognosefaktor bei m-BOT bestätigt. Uneinheitliche Ergebnisse ergaben sich bei der Analyse der Einflussgröße einer Hysterektomie, die insgesamt keinen unabhängigen Prognosefaktor darstellte. Der retrospektive Charakter und eine nicht-randomisierte Selektion von Patienten limitiert die Aussagekraft dieser Studie. Dennoch kann diese Arbeit zur Hypothesengenerierung einen wichtigen Beitrag liefern, deren Überlegungen in zukünftigen Untersuchungen weiterverfolgt werden können. Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen erhöhte ebenso wie ein inkomplettes Staging die Rezidivrate in der vorliegenden Kohorte. Die Langzeiteffekte solcher organerhaltenden Strategien müssen zukünftig erforscht werden. Ebenfalls sollten die in dieser Arbeit beschriebenen Risikofaktoren besser verstanden werden, um aggressive Erkrankungsverläufe voraussagen zu können. Der meist gutartige und langsame klinische Verlauf dieser seltenen Tumorerkrankung erfordert dabei große Patientenkohorten, um aussagekräftige Ergebnisse zu generieren.

Die vorliegenden Daten waren signifikanter Bestandteil der kürzlich veröffentlichten multizentrischen ROBOT-Studie mit einem deutschen Kollektiv von über 1000 Patientinnen. Erste Ergebnisse der bisher größten Fall-Kontroll-Studie konnten in dieser Arbeit bereits berücksichtigt werden (du Bois et al., 2013). Zukünftige Sub-Analysen des untersuchten Patientenkollektivs können einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, die uneinheitliche Datenlage einiger Risikomarker sowie therapeutischer Einflussgrößen neu zu bewerten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Borderline-Tumore des Ovars bilden 8-20% aller epithelialen Ovarialtumore und treten häufig im gebärfähigen Alter auf. Die Gesamtprognose der BOT ist günstig, jedoch neigen sie zu Rezidiven. Die Standard-Therapie umfasst eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Omentektomie und die maximale Zytoreduktion. Das therapeutische Management variiert dennoch in der klinischen Praxis regelmäßig in Abhängigkeit vom Tumorstadium, bestehendem Kinderwunsch und Alter der Patientin.

Die vorliegende Arbeit umfasst eine retrospektive Analyse von 105 Patientinnen, bei denen ein BOT in den Jahren 1993-2009 im UKE diagnostiziert und nachträglich durch einen Referenzpathologen bestätigt wurde. Zusätzlich wurde ein postoperatives Follow-up der Patientinnen über durchschnittlich 57 Monate erhoben. Untersucht wurden histologische und klinische Prognosefaktoren sowie der Einfluss des therapeutischen Umfangs auf die Rezidivrate. Eine univariate Analyse der Prognosefaktoren wurde durchgeführt und diese anschließend in einer Multivarianzanalyse auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

In 10% der Fälle (n=8) wurde die histologische Diagnose durch den Referenzpathologen korrigiert. 64% der Primär-OPs erfolgten per Laparotomie und wurden in einem Drittel der Fälle durch ein Restaging ergänzt. Nach einer Restaging-OP kam es regelmäßig zu einer Höherstufung des FIGO-Stadiums (35%). Eine fertilitätserhaltende Therapie wurde deutlich häufiger für junge Patientinnen unter 40 Jahren gewählt (72% vs. 7%; $p < 0,001$). Gleichzeitig waren Patientinnen unter 40 Jahren häufiger von BOT in fortgeschrittenen Stadien betroffen (33% vs. 11%, $p = 0,028$). Insgesamt trat im Beobachtungszeitraum in 10% aller Fälle ein Rezidiv auf. In der univariaten Analyse waren das Auftreten von Mikroinvasion ($p = 0,036$), makroskopische Tumorresiduen ($p = 0,035$), eine fertilitätserhaltende Therapie ($p = 0,017$), fehlende Appendektomie ($p = 0,042$) oder fehlende Hysterektomie ($p = 0,026$) Prognosefaktoren für eine erhöhte Rezidivrate.

In der anschließenden multivariaten Analyse wurden der postoperative Tumorrest (HR 18,97; 95%-KI 1,30-277,78; $p = 0,032$), die fertilitätserhaltende Therapie (HR 22,04; 95%-KI 1,32-368,35; $p = 0,031$) sowie die fehlende Appendektomie (HR 151,20; 95%-KI 1,04-22834,61; $p = 0,048$) als unabhängige Prognosefaktoren bestätigt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen den Nutzen einer systematischen Zweitbegutachtung für die sichere Diagnosestellung von BOT. Das operative Restaging trägt entscheidend dazu bei, dass extraovariale Implantate detektiert werden und das FIGO-Stadium eines BOT korrekt eingestuft wird. Das Zusammenfallen von fortgeschrittenem Tumorstadium und jüngerem Patientenalter stellt eine besondere Herausforderung für das Therapiemanagement der BOT dar. Durch eine restriktive Anwendung von fertilitätserhaltenden Strategien könnte das Rezidivrisiko reduziert werden. Der Verzicht auf eine Hysterektomie und das Vorhandensein von Mikroinvasion oder Implanten stellten in dieser multivariaten Analyse keine unabhängigen Risikofaktoren dar. Die insgesamt hohe Rate an fertilitätserhaltenden Operationen unterstreicht die Notwendigkeit einer ausführlichen Patientenberatung und einer individuellen Therapieentscheidung vor dem Hintergrund bekannter Prognosefaktoren.

ABSTRACT

Borderline ovarian tumors (BOT) constitute 8-20% of all epithelial ovarian tumors and often occur during fertile age of women. The overall outcome of BOT is favorable, but recurrent disease is frequent. Standard treatment includes bilateral adnectomy, omentectomy and total cytoreduction. However, treatment management often varies depending on tumor stage, fertility aspects and the patient's age.

The following study includes a retrospective analysis of 105 patients diagnosed with BOT in the years 1993 to 2009 in the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE). All included cases were subsequently confirmed by reference pathologist. The average follow-up period was 57 months. The focus of investigation was the determination of histological and clinical prognosis factors as well as the impact of therapeutic approach on the recurrence rate. The results of the univariate analysis were subsequently verified by multivariate analysis.

In 10% of the cases (n=8) histological diagnosis were revised by reference pathologist. 64% of all primary surgeries were performed via laparotomy and complemented by restaging surgery in one third of the cases. FIGO stage was regularly upstaged (35%) after restaging surgery.

Fertility-sparing treatment was performed significantly more frequent in patients under 40 years (72% vs. 7%; $p < 0.001$). Concurrently patients under 40 years faced more commonly advanced disease (33% vs. 11%, $p = 0.028$). Recurrence occurred in 10% of the cases during follow-up period. Univariate analysis identified the incidence of microinvasion ($p = 0.036$), macroscopic tumor residuals ($p = 0.035$), fertility-sparing treatment ($p = 0.017$), absence of appendectomy ($p = 0.042$) and absence of hysterectomy ($p = 0.026$) as prognostic factor for recurrence.

The multivariate analysis confirmed macroscopic tumor residuals (HR 18.97; 95%-KI 1.30-277.78; $p = 0.032$), fertility-sparing treatment (HR 22.04; 95%-KI 1.32-368.35; $p = 0.031$) and absence of appendectomy (HR 151.20; 95%-KI 1.04-22834.61; $p = 0.048$) as independent prognostic factor.

The results of this study underline the importance of systematic revision by reference pathologist for safe diagnosis of BOT. Restaging surgery contributes significantly to the detection of extraovarian implants and proper classification of FIGO stage. Advanced BOT in younger patients represent a challenging concurrence in treatment management of BOT. The restrictive use of fertility-sparing strategies can reduce the risk of recurrence. The absence of hysterectomy and the presence of microinvasion or implants did not show independent impact on prognosis in multivariate analysis. The relatively high rate of fertility-sparing surgery emphasizes the necessity of informed patients' consent and individual treatment management in consideration of established risk factors of BOT.

6 ABKÜRZUNGEN

AFIP	Armed forces institute of pathology
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Borderline-Tumor des Ovars
BSO	Bilaterale Salpingo-Oophorektomie
CR	Complete remission
EK	Erythrozytenkonzentrat
EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom
F	Fisher's exact Test
FFP	Fresh frozen plasma (Gefrorenes Frischplasma)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique / International Federation of Gynecology and Obstetrics
HE	Hysterektomie
HR	Hazard ratio
inkompl	inkomplett
IVF	In-vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier-Plot
kompl	komplett
Lap	Laparotomie
LSC	Laparoskopie
LSC→Lap	Laparoskopie konvertiert zu Laparotomie
LogR	Log-Rank-Test
Mon	Monat(e)
m-BOT	Muzinöser Borderline-Tumor des Ovars

min	Minute(n)
n.a.	nicht angegeben
NC	No change
OR	Odds ratio
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival (Rezidivfreies Überleben)
PMP	Pseudomyxoma peritonei
PR	Partial remission
s-BOT	Seröser Borderline-Tumor des Ovars
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
T	Student´s t-Test
Tuk	Tukey-HSD Test
U	Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test)
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USO	Unilaterale Salpingo-Oophorektomie
w	Woche(n)
Wa	Wald-Test
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
X ²	Pearson´s Chi-Quadrat Test
y	year(s), Jahr(e)

7 QUELLENVERZEICHNIS

- AGO (2011a): Empfehlungen für Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Kommission Ovar. München
- AGO (2013): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
- AGO AGOKO (2011b): Vision Ovarialkarzinom. , Protokoll Version 0.11 vom 31.05.2011
- Aguirre P, Scully RE, Dayal Y, DeLellis RA* (1984): Mucinous tumors of the ovary with argyrophil cells. An immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 8: 345-356
- Anfinan N, Sait K, Ghatage P, Nation J, Chu P* (2010): Ten years experience in the management of borderline ovarian tumors at Tom Baker Cancer Centre. *Arch Gynecol Obstet*
- Anfinan NM, Sait KH, Al-Maghrabi JA* (2008): Primitive neuroectodermal tumor of the ovary. *Saudi Med J* 29: 444-446
- Baker P, Oliva E* (2008): A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 27: 353-365
- Baltzer J, Löhning, T., Riethdorf, L.* (2005): Klassifikation maligner Tumoren der weiblichen Genitalorgane. Springer-Verlag, p. 410
- Bast RC, Jr., Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, Baggerly KA, Atkinson EN, Skates S, Zhang Z, Lokshin A, Menon U, Jacobs I, Lu K* (2005): New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 15 Suppl 3: 274-281
- Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Jr., Knapp RC* (1983): A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 309: 883-887
- Beiner ME, Gotlieb WH, Davidson B, Kopolovic J, Ben-Baruch G* (2001): Infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors. *Cancer* 92: 320-325
- Bell DA, Scully RE* (1990): Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 21: 397-403
- Bell DA, Weinstock MA, Scully RE* (1988): Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 62: 2212-2222

- Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S* (2000): FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 70: 209-262
- Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ* (2010): Pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Oncol* 2: 44-50
- Böcker W, Denk, H., Heitz, P.U., Moch, H.* (2008): Pathologie. Urban & Fisher Verlag/Elsevier GmbH, p. 1392
- Bradley RF, Stewart JHt, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR* (2006): Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol* 30: 551-559
- Bristow RE, Karlan BY* (2006): Surgery for ovarian cancer : principles and practice. Taylor & Francis, Abingdon
- Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ* (1996): Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 20: 1319-1330
- Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, Rader JS, Mutch DG* (2002): Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 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: 488-493
- Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I* (2007): Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 25: 2928-2937
- Caduff RF, Svoboda-Newman SM, Ferguson AW, Johnston CM, Frank TS* (1999): Comparison of mutations of Ki-RAS and p53 immunoreactivity in borderline and malignant epithelial ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 23: 323-328
- Camatte S, Morice P, Atallah D, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D* (2002): Lymph node disorders and prognostic value of nodal involvement in patients treated for a borderline ovarian tumor: an analysis of a series of 42 lymphadenectomies. *J Am Coll Surg* 195: 332-338
- Camatte S, Morice P, Atallah D, Thoury A, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D* (2004a): Clinical outcome after laparoscopic pure management of borderline ovarian tumors: results of a series of 34 patients. *Ann Oncol* 15: 605-609
- Camatte S, Morice P, Thoury A, Fouchotte V, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D* (2004b): Impact of surgical staging in patients with macroscopic

- "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 40: 1842-1849
- Campos SM, Berlin S, Matulonis UA, Muto MG, Pereira L, Mosquera MM, Horowitz N* (2012): Young women diagnosed with early-stage ovarian cancer or borderline malignancy of the ovary: a focus on fertility and sexual function. *J Psychosoc Oncol* 30: 387-401
- Chuaqui RF, Cole KA, Emmert-Buck MR, Merino MJ* (1998): Histopathology and molecular biology of ovarian epithelial tumors. *Ann Diagn Pathol* 2: 195-207
- Clarke-Pearson DL* (2009): Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 361: 170-177
- Coumbos A, Sehouli J, Chekerov R, Schaedel D, Oskay-Oezcelik G, Lichtenegger W, Kuehn W* (2009): Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer* 100: 1731-1738
- Creasman WT, Park R, Norris H, Disaia PJ, Morrow CP, Hreshchyshyn MM* (1982): Stage I borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 59: 93-96
- Cusido M, Balaguero L, Hernandez G, Falcon O, Rodriguez-Escudero FJ, Vargas JA, Vidart JA, Zamora L, Monera M, Alonso A* (2007): Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* 104: 617-622
- Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P* (2013): Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 19: 151-166
- Denkert C, Dietel M* (2005): Borderline tumors of the ovary and peritoneal implants. *Verh Dtsch Ges Pathol* 89: 84-91
- Dietel M, Hauptmann S* (2000): Serous tumors of low malignant potential of the ovary. 1. Diagnostic pathology. *Virchows Arch* 436: 403-412
- Du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, Kommoss F, Schmalfeldt B, Hilpert F, Fehm T, Burges A, Meier W, Hillemanns P, Hanker L, Hasenburg A, Strauss HG, Hellriegel M, Wimberger P, Keyver-Paik MD, Baumann K, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D,*
- Pfisterer J, Schroder W, Munstedt K, Richter B, Kommoss S, Hauptmann S* (2013): Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 49: 1905-1914
- Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P* (2009): Borderline Tumors of the Ovary - A Systematic Review [German]. *Geburtsh Frauenheilk* 69: 807-833

- Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE* (1999): Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 23: 397-409
- Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE, Bast RC, Jr., Zurawski VR, Jr.* (1992): Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 80: 14-18
- 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 HO* (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, Darai E* (2004): Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer* 100: 1145-1151
- Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E* (2005a): Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 16: 403-410
- Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, Descamps P, Fondrinier E, Darai E* (2005b): Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* 83: 284-290; quiz 525-286
- Ferreira CR, Carvalho JP, Soares FA, Siqueira SA, Carvalho FM* (2008): Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosi type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. *Int J Gynecol Cancer* 18: 59-65
- FIGO* (2009): Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 105: 3-4
- Gershenson DM* (2002): Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 16: 513-527
- Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C* (1998): Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 82: 1096-1103
- Gocze P, Vahrson H* (1993): [Ovarian carcinoma antigen (CA 125) and ovarian cancer (clinical follow-up and prognostic studies)]. *Orv Hetil* 134: 915-918
- Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Hirsh-Yechezkel G, Lubin F, Friedman E, Modan B, Ben-Baruch G* (2005): Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 97: 780-783

- Hannibal CG, Huusom LD, Kjaerbye-Thygesen A, Tabor A, Kjaer SK* (2011): Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978-2006. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90: 305-312
- Hart WR* (2005a): Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 18 Suppl 2: S33-50
- Hart WR* (2005b): Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 24: 4-25
- Hart WR, Norris HJ* (1973): Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 31: 1031-1045
- Hata K, Hata T, Manabe A, Kitao M* (1992): Ovarian tumors of low malignant potential: transvaginal Doppler ultrasound features. *Gynecol Oncol* 45: 259-264
- Haynes SR, Lawler PG* (1995): An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia* 50: 195-199
- Hendrickson MR, Kempson RL* (1993): Well-differentiated mucinous neoplasms of the ovary. *Pathology (Phila)* 1: 307-334
- Hopkins MP, Morley GW* (1989): The second-look operation and surgical reexploration in ovarian tumor of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 74: 375-378
- Huusom LD, Frederiksen K, Hogdall EV, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, Blaakaer J, Kjaer SK* (2006): Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: a Danish case-control study. *Cancer Causes Control* 17: 821-829
- John EM, Whittemore AS, Harris R, Itnyre J* (1993): Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of seven U.S. case-control studies. Epithelial ovarian cancer in black women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *J Natl Cancer Inst* 85: 142-147
- Kaern J, Trope C, Kjorstad KE, Abeler V, Pettersen EO* (1990): Cellular DNA content as a new prognostic tool in patients with borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 38: 452-457
- Kaern J, Trope CG, Abeler VM* (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: 1810-1820
- Kaern J, Trope CG, Kristensen GB, Abeler VM, Pettersen EO* (1993b): DNA ploidy; the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 3: 349-358

- Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Morice P* (2009): Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist* 14: 591-600
- Kennedy AW, Hart WR* (1996): Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 78: 278-286
- Kleppe M, Bruls J, Van Gorp T, Massuger L, Slangen BF, Van de Vijver KK, Kruse AJ, Kruitwagen RF* (2014): Mucinous borderline tumours of the ovary and the appendix: a retrospective study and overview of the literature. *Gynecol Oncol* 133: 155-158
- Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Morice P* (2011): Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Ann Surg Oncol* 18: 40-48
- Kottmeier HL* (1952): The classification and treatment of ovarian tumours. *Acta Obstet Gynecol Scand* 31: 313-363
- Koutlaki N, Dimitraki M, Zervoudis S, Sofiadou V, Grapsas X, Psillaki A, Nikas I, Galazios G, Liberis V, Voiculescu S, Burcos T* (2011): Conservative surgery for borderline ovarian tumors--emphasis on fertility preservation. A review. *Chirurgia (Bucur)* 106: 715-722
- Kristensen GS, Schledermann D, Mogensen O, Jochumsen KM* (2014): The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 24: 874-879
- Kurman RJ, Seidman JD, Shih IM* (2005): Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathology* 47: 310-315
- Lackman F, Carey MS, Kirk ME, McLachlin CM, Elit L* (2003): Surgery as sole treatment for serous borderline tumors of the ovary with noninvasive implants. *Gynecol Oncol* 90: 407-412
- Le T, Giede C, Salem S, Lefebvre G, Rosen B, Bentley J, Kupets R, Power P, Renaud MC, Bryson P, Davis DB, Lau S, Lotocki R, Senikas V, Morin L, Bly S, Butt K, Cargill YM, Denis N, Gagnon R, Hietala-Coyle MA, Lim KI, Ouellet A, Raciot MH* (2009): Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. *J Obstet Gynaecol Can* 31: 668-680
- Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenshein NB* (1991): Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 42: 124-130

- Lee EJ, Kim SH, Kim YH, Lee HJ* (2011): Is CA-125 an additional help to radiologic findings for differentiation borderline ovarian tumor from stage I carcinoma? *Acta Radiol* 52: 458-462
- Lee KR, Nucci MR* (2003): Ovarian mucinous and mixed epithelial carcinomas of mullerian (endocervical-like) type: a clinicopathologic analysis of four cases of an uncommon variant associated with endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 22: 42-51
- Lee KR, Scully RE* (2000): Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 24: 1447-1464
- Lenhard MS, Mitterer S, Kumper C, Stieber P, Mayr D, Ditsch N, Friese K, Burges A* (2009) Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 145: 189-194
- Lesieur B, Kane A, Duvillard P, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Morice P, Uzan C* (2011): Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol* 204: 438 e431-437
- Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR* (2005): Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 29: 707-723
- Lutz AM, Willmann JK, Drescher CW, Ray P, Cochran FV, Urban N, Gambhir SS* (2011): Early diagnosis of ovarian carcinoma: is a solution in sight? *Radiology* 259: 329-345
- Massad LS, Jr., Hunter VJ, Szpak CA, Clarke-Pearson DL, Creasman WT* (1991): Epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 78: 1027-1032
- McCluggage WG* (2010): The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumours. *Curr Opin Oncol* 22: 462-472
- McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA* (2006a): Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 30: 614-624
- McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA* (2006b): Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *Am J Surg Pathol* 30: 1209-1221
- Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S* (2012): The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 125: 372-375

- Moran BJ, Cecil TD* (2003): The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am* 12: 585-603
- Morice P, Camatte S, Rey A, Atallah D, Lhomme C, Pautier P, Pomel C, Cote JF, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D* (2003a): Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Ann Oncol* 14: 592-598
- Morice P, Camatte S, Wicart-Poque F, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D* (2003b): Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours. *Hum Reprod Update* 9: 185-192
- Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E* (2012): Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 13: e103-115
- Nomura K, Aizawa S* (2000) Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 89: 1541-1546
- Ochiai K SH, Takada A* (1998) A retrospective study of 1069 epithelial borderline malignancies of the ovary treated in Japan. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology* 17: A1429
- Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM* (2007): Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 43: 690-709
- 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: 1966-1972
- 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: 578-585
- Poncelet C, Fauvet R, Boccara J, Darai E* (2006): Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol* 13: 565-571
- Powers B, Greene L, Balfe LM* (2011): Updates on the treatment of essential hypertension: a summary of AHRQ's comparative effectiveness review of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and direct renin inhibitors. *J Manag Care Pharm* 17: S1-14
- 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: 1111-1128

- Prat J* (2014) Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 124: 1-5
- Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, Sonoda Y, Narducci F, LeBlanc E* (2003): Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. *BJOG* 110: 201-204
- Ren J, Peng Z, Yang K* (2008): A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 110: 162-167
- Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS, Goodman A, Muto MG, Knapp RC, Bell DA* (1992): Preoperative serum CA-125 levels in borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 46: 226-229
- Ries LAG* (2007): Cancer survival among adults : U.S. SEER program, 1988-2001, patient and tumor characteristics. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, MD
- Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR* (2001): Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol* 83: 575-585
- Rioped MA, Ronnett BM, Kurman RJ* (1999): Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 23: 617-635
- Rodriguez IM, Irving JA, Prat J* (2004): Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 28: 1311-1318
- 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: 255-260
- Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, Merino MJ, Silva E, Werness BA, Young RH* (2004): Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 35: 949-960
- Rutgers JL, Scully RE* (1988a): Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 61: 546-554
- Rutgers JL, Scully RE* (1988b): Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 61: 340-348
- Sachs L* (2003): *Angewandte Statistik*. Springer Berlin Heidelberg

- Sasaroli D, Coukos G, Scholler N* (2009): Beyond CA125: the coming of age of ovarian cancer biomarkers. Are we there yet? *Biomark Med* 3: 275-288
- Schem C, Bauerschlag DO, Meinhold-Heerlein I, Fischer D, Friedrich M, Maass N* (2007): [Benign and borderline tumors of the ovary]. *Ther Umsch* 64: 369-374
- Scully RE, Serov SF, Sobin LH* (1999): *Histological typing of ovarian tumours*. Springer, Berlin; London
- Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA* (1993): Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 17: 22-34
- Seidman JD, Kurman RJ* (1996): Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 20: 1331-1345
- Seidman JD, Kurman RJ* (2000): Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 31: 539-557
- Serov SF, Scully RE, Sobin LH* (1973): *Histological typing of ovarian tumours*. WHO, Geneva
- Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ* (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: 1529-1541
- Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, Devesa S* (2004): Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 100: 1045-1052
- Shih le M, Kurman RJ* (2004): Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 164: 1511-1518
- Shin JE, Choi HJ, Kim MH, Cho KS* (2011): The serum CA-125 concentration data assists in evaluating CT imaging information when used to differentiate borderline ovarian tumor from malignant epithelial ovarian tumors. *Korean J Radiol* 12: 456-462
- Silva EG, Kurman RJ, Russell P, Scully RE* (1996): Symposium: ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 15: 281-302
- Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih le M* (2002): HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 26: 914-920

- Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC, Jacobs IJ* (2003): Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 21: 206s-210s
- Slomovitz BM, Caputo TA, Gretz HF, 3rd, Economos K, Tortoriello DV, Schlosshauer PW, Baergen RN, Isacson C, Soslow RA* (2002): A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *Am J Surg Pathol* 26: 592-600
- Smith Sehdev AE, Sehdev PS, Kurman RJ* (2003): Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 135 cases. *Am J Surg Pathol* 27: 725-736
- Stashwick C, Post MD, Arruda JS, Spillman MA, Behbakht K, Davidson SA, Kelly MG* (2011): Surgical risk score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 21: 1422-1427
- Statistisches Bundesamt* (2010): Bevölkerung. Geburten. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutteralter.html> 21/04/2012. Wiesbaden, Germany
- Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, Yordan EL, Beecham JB, Bonfiglio T* (1991): Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 41: 230-233
- Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, Tomoda K, Obata NH, Wakahara F, Tokuhashi Y, Ishikawa H, Kawai M, Tomoda Y* (1996): Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 62: 67-72
- Tavassoli FA* (1988): Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1: 407-414
- Tavassoli FA, Devilee P* (2003): Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon
- Taylor Jr. HC* (1929): Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 48: 204-230
- Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK, Reinthaller A, Hefler LA* (2007): Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 107: 248-252
- Thomas L* (2007): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books
- Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A* (2006): Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol* 100: 185-191

- Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, du Bois A* (2010): Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 10: 1115-1124
- Trillsch F, Ruetzel JD, 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 CG, Kristensen G, Makar A* (2000): Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 19: 69-75
- Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, Rey A, Duvillard P, Darai E, Morice P* (2014): Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol* 25: 1312-1319
- Vandenput I, Amant F, Vergote I* (2005): Peritoneal recurrences might be less common in advanced stage serous borderline ovarian tumors that were treated by laparotomy. *Gynecol Oncol* 98: 523; author reply 524-525
- Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, 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
- Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Oram DH, Bast RC, Jr.* (1993): Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1748-1751
- Yang HP, Trabert B, Murphy MA, Sherman ME, Sampson JN, Brinton LA, Hartge P, Hollenbeck A, Park Y, Wentzensen N* (2011): Ovarian cancer risk factors by histologic subtypes in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer*
- Yinon Y, Beiner ME, Gotlieb WH, 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: 479-484
- Yokoyama Y, Moriya T, Takano T, Shoji T, Takahashi O, Nakahara K, Yamada H, Yaegashi 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. *Br J Cancer* 94: 1586-1591
- Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G, Landoni F, Bocciolone L, Colombo N, Maggioni A* (2010): The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol* 119: 274-277

8 DANKSAGUNG

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Sven Mahner für die Möglichkeit zur Promotion und die herzliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Die Zusammenarbeit war zu jeder Zeit sehr angenehm und durch eine enge Abstimmung gekennzeichnet.

Mein ganz besonderer Dank gilt zudem Herrn Dr. Fabian Trillsch für die intensive Betreuung dieser interessanten und vielseitigen Promotionsarbeit. Seine kontinuierliche wissenschaftliche Begleitung und freundschaftliche Art hat das Entstehen dieser Arbeit erst ermöglicht.

Herrn Professor Dr. Steffen Hauptmann danke ich für die umfängliche Zweitbegutachtung der vorliegenden Gewebeproben. Weiterhin möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. Matthias Choschzick bedanken, der mir im Institut für Pathologie am UKE stets ein hilfreicher Ansprechpartner war. Prof. Dr. Guido Sauter danke ich für den Zugang zu den pathologischen Arbeitsräumen und die Einbindung in die dortige Promotionsbetreuung.

Weiterhin bin ich Herrn Dr. Uwe Herwig aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Albertinen-Krankenhauses für die reibungslose Kooperation zu Dank verpflichtet.

Herrn Jan Felix Kersten möchte ich für die Schulung und Erläuterungen zur statistischen Datenauswertung und Anwendung von SPSS am Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE danken.

Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt und Herrn Professor Dr. Fritz Jänicke gilt mein jeweiliger Dank für die Möglichkeit zur Promotion in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie des UKE.

Außerdem möchte ich mich auch ganz besonders bei meiner Familie für ihre bedingungslose Unterstützung in all den Jahren meiner Arbeit bedanken.

Elif danke ich für ihre stete Motivation und liebevolle Begleitung.

9 LEBENS LAUF

Name Jan-David Rützel
 Geburtsdatum 10.10.1984
 Geburtsort Hannover

Beruf

seit 02/2016 Weiterbildungsassistent, Praxis Fr. Dr. S. Lenz, Itzehoe (SH)
 08/2015 – 01/2016 Assistenzarzt, Medizinische Klinik, Klinikum Itzehoe (SH)
 01/2015 – 07/2015 Assistenzarzt, Chirurgische Gemeinschaftspraxis Osterstr., HH
 12/2012 – 12/2014 Assistenzarzt, Geriatrische Klinik, Marienkrankenhaus Hamburg

Studium

04/2012 – 06/2012 Staatsexamen der Humanmedizin
 02/ 2011 – 01/2012 Praktisches Jahr : Hamburg, Curitiba (Brasilien)
 03/2008 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 04/2006 – 06/2012 Medizin-Studium an der Universität Hamburg
 10/2005 – 03/2006 Medizin-Studium an der Universität Leipzig

Schulbildung

07/2002 – 06/2004 Gymnasiale Oberstufe an der KKS Itzehoe (SH), Abitur
 07/2001 – 06/2002 11. Jahrgang, Austausch: Salem High School, MA, USA
 07/1995 – 06/2001 Gymnasium KKS, Itzehoe (SH)
 07/1991 – 06/2001 Grundschule Julianka, Heiligenstedten (SH)

Publikationen

Surgical management and perioperative morbidity of patients with primary borderline ovarian tumor (BOT).

Trillsch F, Ruetzel JD, Herwig U, Doerste U, Woelber L, Grimm D, Choschzick M, Jaenicke F, Mahner S. J Ovarian Res. 2013 Jul 9;6(1):48. doi: 10.1186/1757-2215-6-48.

Clinical management of borderline ovarian tumors.

Trillsch, F., Mahner, S., Ruetzel, J., Harter, P., Ewald-Riegler, N., Jaenicke, F. & du Bois, A. 2010. Expert Rev Anticancer Ther, 10, 1115-24.

Ort, Datum, Unterschrift:

10 ANHANG

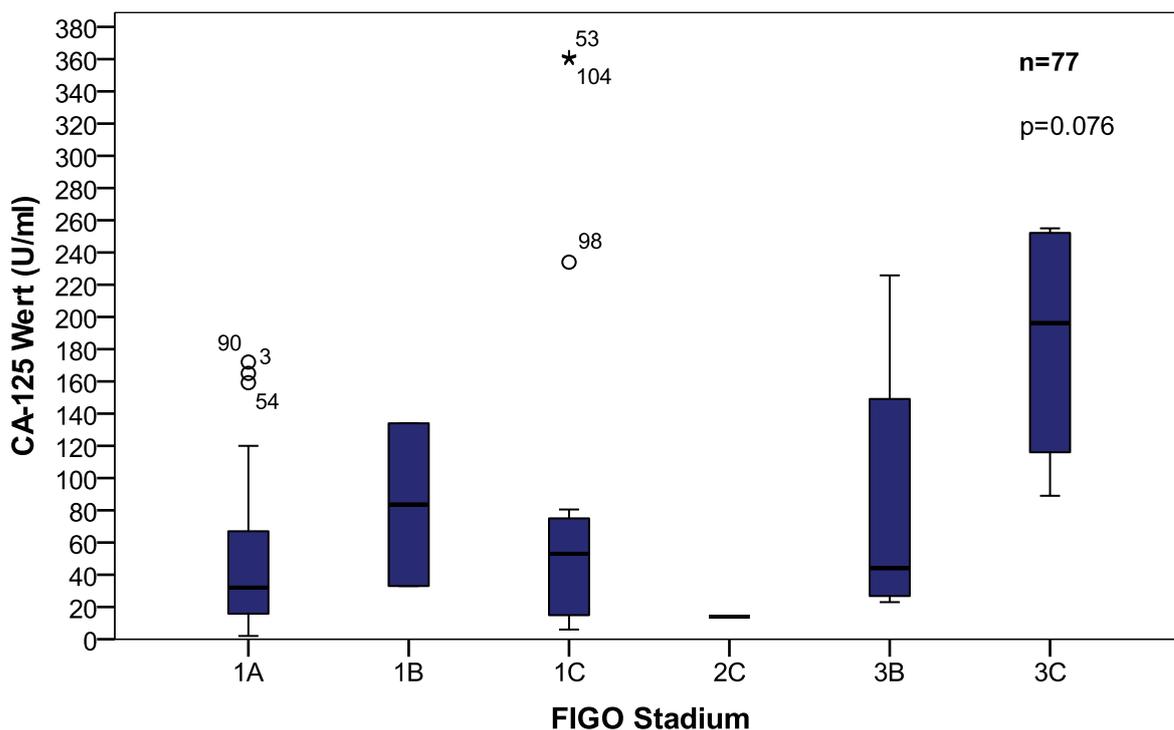


Abb. 5 Verteilung der CA-125-Werte nach FIGO-Stadium (vier Ausreißer außerhalb der Skala, alle FIGO IA)

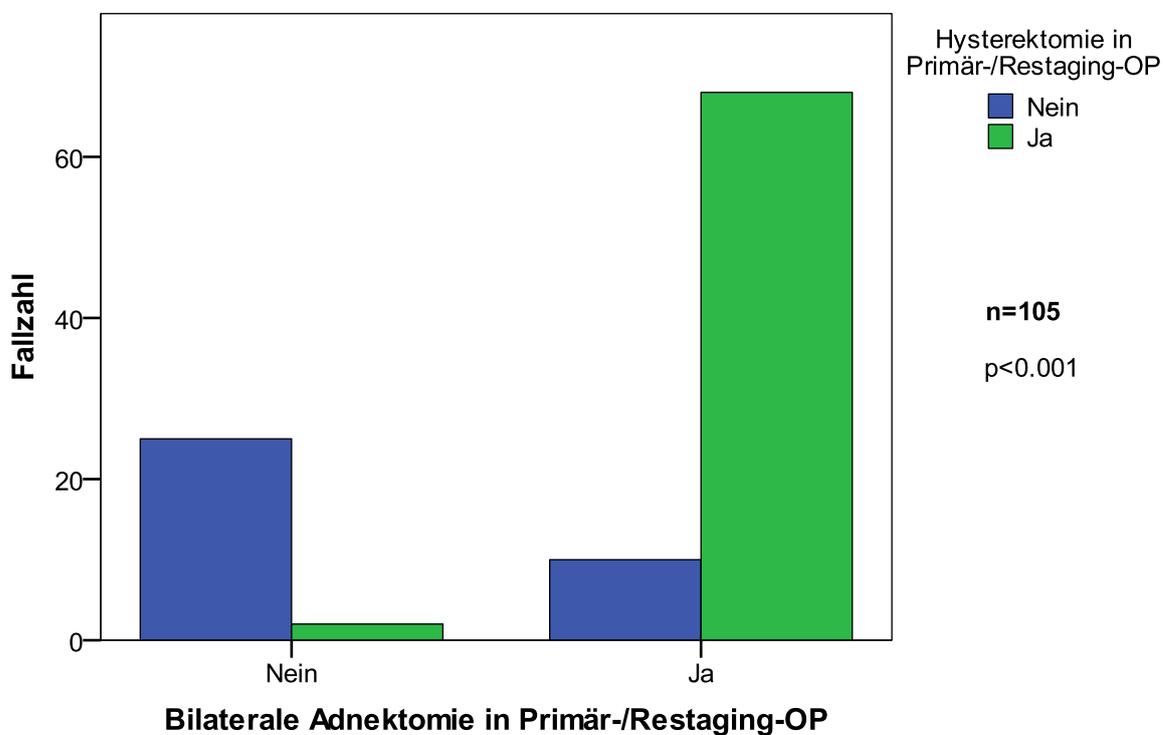


Abb. 6 Korrelation der chirurgischen Teilprozeduren bilateraler Adnektomie und Hysterektomie

11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort, Datum, Unterschrift: