

Aus der  
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie

Direktor: Prof. Dr. Uwe Wagner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit  
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

**Monozentrische retrospektive Analyse der Patientinnen mit Borderline  
Ovarialtumor für die ROBOT Studie (Retrospective Outcome Survey of  
Borderline Ovarian Tumors) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische  
Onkologie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Tobias Huber

aus Berlin

Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg  
am 26.01.2012

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund  
Referent: Prof. Dr. med. Uwe Wagner  
Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Burchert

Meinen Eltern gewidmet; für so vieles

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGO	-	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AGREE	-	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AWMF	-	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	-	Body-Mass-Index
BOT	-	Borderline Ovarian Tumor
DELBI	-	Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien
GoR	-	Grade of Recommendation (A-D)
LMP	-	Tumor of Low Malignant Potential
LoE	-	Level of Evidence (I-V)
PCO	-	polycystische Ovarien, "Stein-Leventhal-Syndrom"
RMI	-	Risk-of-Malignancy-Index

# INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung:.....	1
1.1 Tumore des Ovars .....	1
1.1.1 Epidemiologie der Ovarialtumore.....	1
1.1.2 Epidemiologie von Borderlinetumoren des Ovars .....	1
1.1.3 Risikofaktoren für ovarielle Neoplasien.....	2
1.2. Unterschiede zwischen benignen, malignen und borderline Neoplasien des Ovars.....	6
1.3 Stadieneinteilung ovarieller Neoplasien .....	6
1.4 Histologische Einteilung der Borderline Tumore .....	8
1.4.1 Seröse Borderlinetumore .....	8
1.4.2 Muzinöse Borderlinetumore .....	9
1.4.3 Endometrioides Borderlinetumore .....	10
1.4.4 Klarzellige Borderlinetumore .....	10
1.4.5 Borderline Brenner Tumore .....	10
1.4.6 Abgrenzung zum Ovarialkarzinom.....	10
1.5 Überlebensrate im Vergleich zum invasiven Karzinom .....	11
1.6 Rezidive und Progression in invasive Karzinome.....	13
1.6.1 Rezidive .....	13
1.6.2 Progression in invasive Karzinome .....	14
1.6.3 Sekundäre Tumore bei Borderlinetumor des Ovars.....	15
1.7 Diagnostik ovarieller Neoplasien vom Borderlinetyp .....	16
1.7.1 Klinische Symptome .....	16
1.7.2 Sonographie .....	17
1.7.3 Radiologische Diagnostik.....	17
1.7.4 Tumormarker .....	17
1.7.5 Risk-of-Malignancy-Index (RMI) .....	18
1.7.6 Intraoperativer Gefrierschnitt und Referenzpathologie.....	19

1.7 Therapie von Borderlinetumoren.....	20
1.7.1 Operative Therapie und Staging .....	20
1.7.2 Laparoskopische Therapie bei Borderlinetumoren.....	22
1.7.3 Re-Staging.....	23
1.7.4 Adjuvante Therapie.....	24
1.7.5 Verlaufsbeobachtung und Second-Look-Operationen .....	24
1.7.6 Therapie von Rezidiven .....	25
1.7.7 Fertilität nach konservativer Therapie .....	26
1.7.8 Einfluss von Fertilitätstherapien auf die Rezidivhäufigkeit .....	26
1.7.9 Komplettierungsoperation nach abgeschlossenem Kinderwunsch ...	27
1.8 Leitlinien für die Therapie von Borderlinetumoren in Deutschland 2000- 2011 .....	27
1.8.1 Leitlinien in Deutschland.....	28
1.8.2 Bewertung von Leitlinien.....	30
1.8.3 S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren (2007) .....	32
2. wissenschaftlicher Stellenwert der Dissertationsarbeit.....	37
3. Material und Methoden:.....	38
3.1 Grundgesamtheit.....	38
3.2 Erläuterung der Variablen und deren Erhebung.....	39
3.2.1 Allgemeine Daten:.....	39
3.2.2 Histologie: .....	40
3.2.3 Referenzpathologie:.....	40
3.2.4 Primäre Operationsdaten:.....	40
3.2.5 Operationsergebnis:.....	41
3.2.5 Re-Staging-Operation: .....	41
3.2.6 Tumormarker: .....	41
3.2.7 Adjuvante Therapien:.....	41

3.2.8 Fertilität der Patientinnen nach Therapie: .....	41
3.2.10 Rezidive: .....	42
3.2.11 Letztes Follow-up und Krankheitsstatus: .....	42
3.2.12 Zusätzlich erhobene Befunde: .....	42
3.3 Statistische Auswertung .....	43
4. Ergebnisse: .....	45
4.1 Grundgesamtheit:.....	45
4.2. Epidemiologische Daten und Risikofaktoren: .....	45
4.3 Histologie: .....	47
4.4 Referenzpathologien .....	48
4.5 Tumorstadium und Re-Staging Operation.....	49
4.6 Tumormarker CA-125 .....	51
4.7 Operative Daten: .....	51
4.8 Leitliniengerechte Operation und Staging .....	52
4.9 Adjuvante Therapie: .....	55
4.10 Follow-up und Krankheitsstatus .....	55
4.11 Rezidiv und Tumorprogression .....	56
4.12. Zweitneoplasie, Tumoren vor Erstdiagnose, Familiäre Belastung.....	57
4.12 Übersichtstabelle.....	57
5. Diskussion .....	61
5.1 Aspekte der Datenerhebung .....	61
5.1.1 Erhebung der Daten für die AGO.....	61
5.1.2 Erhebung der zusätzlich formulierten Parameter .....	61
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	62
5.2.1 Histologie .....	62
5.2.2 Referenzpathologien .....	63
5.2.3 Tumorstadium und Re-Staging Operation .....	65
5.2.4 Tumormarker CA-125 .....	65
5.2.5 Fertilität und Hormonstatus .....	66
5.2.6 Operation und Staging .....	67

5.2.7 Adjuvante Therapie.....	69
5.2.8 Second-Look Operation, Follow-up und Krankheitsstatus .....	69
5.2.9 Rezidiv und Tumorprogression .....	70
5.2.10 Zweitneoplasien und Neoplasien vor Erstdiagnose .....	71
5.2.11 Risikofaktoren .....	71
5.3 Vorstellung von ausgewählten Fällen am Universitätsklinikum Marburg	
74	
5.3.1 Patientin J.J. *1983.....	74
5.3.2 Patientin D.I. *1956.....	75
5.3.3 Patientin Z.K. *1929.....	76
5.3.4 Patientin M.M. *1950 .....	77
5.3.5 Patientin W.S. *1972.....	78
5.3.6 Patientin S.A. *1965.....	79
5.4 Bedeutung dieser Datenerhebung im Gesamtkontext.....	79
6 Zusammenfassung:.....	81
7 Abstract .....	83
Literaturverzeichnis .....	85
Anhang:.....	92
1. Bewertungsbogen der AGO für die ROBOT-Studie mit Eingabeschlüssel	92
2. Kurzfassung des DELBI-Verfahrens .....	100
Tabellarischer Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Verzeichnis Akademischer Lehrer .....	102
Danksagung .....	103
Ehrenwörtliche Erklärung .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>



## **1. EINLEITUNG:**

### **1.1 Tumore des Ovars**

#### 1.1.1 Epidemiologie der Ovarialtumore

Tumore des Ovars sind eine häufige Erkrankung der Frau. Auf Ovarialkrebs (ICD-10 C-56) entfallen 4,9 % aller bösartigen Neubildungen der Frauen und 5,7 % aller Krebssterbefälle. Etwa 5 % bis 10 % aller Ovarialkrebserkrankungen treten bereits bei unter 45-Jährigen auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren. Die Erkrankungsfälle in Deutschland lagen 2006 bei 9.670, die Neuerkrankungsrate bei 23,0 pro 100.000. Im Vergleich dazu liegt sie in Europa bei 15,8 und weltweit bei 11,4 pro 100.000. Die Zahl der Sterbefälle lag 2006 bei 5.636. In der International Classification of Diseases (ICD-10) werden benignen Tumore mit D-27, bösartige und borderline malignen Tumore mit C-56 verschlüsselt (RKI and GEKID, 2006;RKI and GEKID, 2010).

#### 1.1.2 Epidemiologie von Borderlinetumoren des Ovars

Borderlinetumore wurden 1929 zum ersten Mal durch Taylor beschrieben (Taylor HC, 1929). Sie sind mit einer Inzidenz von 1,5 - 2,5 pro 100.000 und einer gesamt Inzident von 3000 Fällen (USA), eine sehr seltene Entität der ovariellen Neoplasien und machen ca. 5% aller ovariellen Neoplasien und 15% der epithelialen Ovarialtumoren aus (Lalwani et al., 2010;Nam, 2010). Sie zeichnen sich durch eine sehr gute Prognose aus und treten im Vergleich zu invasiven Neoplasien häufiger bei jüngeren Frauen auf, das mittlere Alter bei Diagnose ist 49 Jahre, die größte Anzahl der Patientinnen ist zwischen 30 und 50 Jahre alt (Ayhan et al., 2005). Im Vergleich dazu liegt das mittlere Diagnosealter bei epithelialen Ovarialkarzinomen, dem häufigsten malignen Ovarialkarzinom bei 68 Jahren, also fast 20 Jahre nach dem Häufigkeitsgipfel der ovariellen Borderlinetumore (Lalwani et al., 2010). Zur Verteilung der histologischen Subtypen wurde eine große amerikanische Studie mit 14.699 Patientinnen durchgeführt, in der die Altersverteilung von Borderlinetumoren und Ovarialkarzinomen analysiert wurden. Über die drei Altersgruppen <45, 45-55, >55 Jahre fand sich eine gleichmäßige Altersverteilung bei

Borderlinetumoren unabhängig vom Subtyp. Es wurde hierbei allerdings nur der muzinöse und seröse Subtyp berücksichtigt. Beim serösen Ovarialkarzinom zeigte sich ein Anstieg von 6% bei unter 45-jährigen auf fast 70% bei über 55-Jährigen. Auch beim muzinösen Ovarialkarzinom zeigte sich eine höhere Fallzahl (54%) bei den über 55-Jährigen, jedoch war hier die Zahl der Patientinnen unter 45 Jahren mit 18% deutlich höher (Sherman, 2004).

### 1.1.3 Risikofaktoren für ovarielle Neoplasien

In der Literatur werden folgende Risikofaktoren für die Entstehung ovarieller Neoplasien diskutiert:

#### Rauchen

Die Inzidenz von invasiven und Borderline Ovarialtumoren steigt bei Raucherinnen insgesamt um 30%. In der Studie von Rossing war der statistische Zusammenhang bei Borderlinetumoren stärker als beim invasiven Karzinom. Die Assoziation von Rauchen und Tumorentstehung – Borderline und Invasiv - ist bei muzinöser Histologie stärker als bei seröser, OR = 1.8 und 1.4. Das Risiko steigt je mehr Zigaretten pro Tag geraucht werden und je länger geraucht wird. Die Inzidenz war auch bei Frauen, die bis zur Diagnosestellung geraucht hatten höher, als bei Frauen die vor mehr als 15 Jahren aufgehört hatten (Rossing et al., 2008).

#### Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index in kg/m<sup>2</sup> ist ein etablierter Maßstab für Übergewicht. Normalgewicht wird definiert als BMI größer 18,5 und kleiner 24,9, Übergewicht zwischen 25 und 30 und Adipositas über 30. Viele Studien haben bisher die Assoziation von Ovariellen Tumoren und Übergewicht bzw. Adipositas untersucht, da Übergewicht zu einer Veränderung des Hormonhaushaltes mit erhöhten Östrogenspiegeln führt und somit ein Tumorwachstum fördern kann (Huusom et al., 2006). Für das Endometriumkarzinom gilt Übergewicht als gesicherter Risikofaktor (Olsen et al., 2008b). Für das Ovarialkarzinom zeigten Olsen et al. insgesamt keinen Zusammenhang. Wohl aber bei Borderlinetumoren (OR 1.4; 95% CI 1.03–1.97). Bei der Analyse von

Subgruppen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Übergewicht und serösen, nicht aber muzinösen Borderlinetumoren – andere Entitäten wurden nicht berücksichtigt (Olsen et al., 2008b). Huusom errechnete eine Risikozunahme für seröse Borderlinetumore von 5% pro kg/m<sup>2</sup> (Huusom et al., 2006).

#### Alter bei Menarche

Das Alter bei Menarche hat keinen Effekt auf das Risiko einen invasiven Ovarialtumor zu entwickeln (Jordan et al., 2005). Jordan et al. stellten 2005 fest, dass muzinöse Borderlinetumore treten fast viermal so häufig bei Frauen auf, die ihre Menarche nach dem 14. Lebensjahr hatten. 2007 zeigte sich bei einer größeren Studie dieser Zusammenhang nicht. Für Seröse Borderlinetumore gab es keinen Zusammenhang zum Alter bei Menarche (Jordan et al., 2007).

#### Parität

Das Risiko für eine invasive oder borderline Malignität des Ovars steigt bei niedriger Parität und einem niedrigen Alter bei der ersten Schwangerschaft. Im Vergleich zu Frauen mit drei und mehr Kindern haben kinderlose Frauen ein 2.12-fach erhöhtes Risiko an einem invasiven Ovariakarzinom zu erkranken. Bei Borderlinetumoren steigt das Risiko bei Kinderlosigkeit ebenfalls auf den 2.09-fachen Wert an (Granstrom et al., 2008).

#### Alter bei der ersten Schwangerschaft

Beim Zusammenhang zwischen dem Alter bei der ersten Schwangerschaft und der Erkrankung zeigt sich für das invasive Ovariakarzinom bei einem Alter unter 20 Jahren eine Risikoerhöhung auf 1.13, bei unter 25 auf 1.08, bei unter 30 auf 1.06 im Vergleich zu Patientinnen über 30. Für Borderlinetumore sind hier nur Tendenzen zu diesen Zusammenhängen sichtbar (Granstrom et al., 2008).

#### Stillen

Eine Frau, die ihre Kinder stillt hat ein niedrigeres Risiko an einem Tumor des Ovars zu erkranken (RR 0,77) (Jordan et al., 2007). Bei Borderlinetumoren ist

dieser Zusammenhang nicht endgültig geklärt. Huusom et al. postulierten eine Risikoreduktion um 10% für 5 Monate Stillzeit (Huusom et al., 2006). Jordan et al. zeigten in zwei Studien keinen Zusammenhang für Borderlinetumore sondern lediglich nichtsignifikante Trends (Jordan et al., 2007; Jordan et al., 2010).

### Familiäre Belastung

Bei familiärer Belastung steigt das Risiko für Invasive und Borderline Ovarialtumoren an. Ist die Mutter oder Schwester einer Patientin von einem invasiven Ovarialkarzinom betroffen, liegt das relative Risiko für ein Invasives Ovarialkarzinom bei 2.60, für Borderlinetumoren bei 1.51, im Vergleich zu Patientinnen ohne familiäre Belastung. Für eine familiäre Belastung mit Borderlinetumoren bei Verwandten ersten Grades gibt es bisher keine Daten (Granstrom et al., 2008).

### Androgene

Risch postulierte 1998 die Hypothese, dass zirkulierende Androgene die Proliferation des ovariellen Epithels stimulieren (Risch, 1998). Diese Androgene könnten eine Rolle bei der Entstehung von Ovarialtumoren bei Polycystischen Ovarien (PCO) und Hirsutismus haben, da hier Androgene langfristig erhöht sind. Aufgrund kleiner Studienpopulationen ist die Sachlage nicht eindeutig geklärt. In einer großen Fall-Kontroll Studie mit 1276 Patientinnen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen PCO oder Hirsutismus und invasiven Ovarialtumoren. Seröse Borderlinetumore waren mit PCO assoziiert, signifikant wurde dieser Zusammenhang, wenn die Patientinnen mit PCO zusätzlich noch übergewichtig waren (OR 5.7 (95% CI: 2.1–15.7)). Die Einnahme von Testosteron war mit einem erhöhten Risiko für invasive Ovarialkarzinome verbunden (Olsen et al., 2008a).

### Orale Kontrazeptiva

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva als protektiver Faktor für Tumore des Ovars wird kontrovers diskutiert. In einer prospektiven Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva das Risiko eines

Ovarialkarzinoms um das Vierfache senkt (Hannaford et al., 2010). Bei Borderlinetumoren wurde kein signifikanter, wenn überhaupt auch nur ein tendenzieller protektiver Zusammenhang zwischen Borderlinetumoren und der Einnahme oraler Kontrazeptiva festgestellt. Auch die Dauer der Einnahme ändert an diesem Sachverhalt nichts (Hannaford et al., 2010; Huusom et al., 2006; Jordan et al., 2007).

#### Ovarielle Stimulation

Eine Fertilitätstherapie im Sinne einer ovariellen Stimulation geht nicht mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome einher (Calderon-Margalit et al., 2009). Behandelte infertile Frauen haben sogar ein statistisch niedrigeres Risiko an einem invasiven Ovarialkarzinom zu erkranken, als unbehandelte infertile Frauen (Kashyap et al., 2004).

#### Hormonersatztherapie

Der Einsatz von Östrogenen oder Kombinationspräparaten von Östrogenen und Gestagenen zur Therapie von klimakterischen Beschwerden wie Blutungsunregelmäßigkeiten oder vaginaler Atrophie ist weit verbreitet. Auch als präventive Maßnahme gegen die Osteoporose werden Östrogene eingesetzt (Mascarenhas et al., 2006). Allerdings erhöhen diese Präparate auch das Risiko für eine koronare Herzkrankheit, ein Schlaganfall oder venöse Thrombosen (Beral et al., 2002). Ebenso steigt das Risiko für das Mammakarzinom und das Endometriumkarzinom. Für das epitheliale Ovarialkarzinom erhöht sich, laut Mills et al. das OR auf 1.39 (95% CI: 1.01-1.93) im Vergleich zu Patientinnen ohne Hormonersatztherapie. Bei einer Einnahme >10 Jahre steigt das OR auf 1.62 (95% CI: 1.05-2.50) (Mills et al., 2005). Allerdings scheint die Einnahme von Östrogenpräparaten nach Diagnose eines invasiven epithelialen Ovarialkarzinoms sich protektiv auf die 5-Jahres-Überlebensrate auszuwirken (Sit et al., 2002). Für seröse Borderlinetumore erhöht sich das Odds Ratio auf 2.07 (95% CI 1.08-3.95) bei Einnahme von Östrogenen. Für muzinöse Borderlinetumore war dieser Zusammenhang nicht nachzuweisen (Riman et al., 2001).

Diese Risikofaktoren wurden an den Erhebungsbogen der AGO angefügt (siehe Kapitel 3.2.12)

## **1.2. Unterschiede zwischen benignen, malignen und borderline Neoplasien des Ovars**

Die Borderline Tumore des Ovars (BOT), im englischen Sprachraum auch als Tumors of low malignant potential (LMP) bezeichnet, befinden sich schon von ihrer Nomenklatur her zwischen benignen und malignen Tumoren des Ovars. Dies ist sowohl histologisch als auch im klinischen Verlauf erkennbar und führte zur Erstbeschreibung durch Taylor im Jahre 1929 (Taylor HC, 1929).

Borderline Tumore des Ovars unterscheiden sich von den benignen Tumoren durch ihre komplexere Zellarchitektur, eine höherstratifizierte Proliferation des Epithels und eine höhere Mitoserate. Die malignen Tumore des Ovars zeichnen sich durch Invasion des ovariellen Stromas und durch eine stark erhöhte Mitoserate sowie Kernatypien aus. Diese Stromainvasion fehlt bei Borderline Tumoren und ist das wichtigste Merkmal zur Abgrenzung von malignen Tumoren (Ouellet et al., 2008).

## **1.3 Stadieneinteilung ovarieller Neoplasien**

Die Einteilung ovarieller Neoplasien und damit auch der Borderlinitumore des Ovars erfolgt nach der TNM Klassifikation der World Health Organisation (WHO) Klassifikation von 2003. Eine weitere Stadieneinteilung erfolgt durch die 1954 gegründete International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Die Einteilung der FIGO entspricht dabei bei nodal negativen und nicht fernmetastasierten Fällen dem TNM Stadium. Zu berücksichtigen ist, dass die TNM-Klassifikation zwischen klinischem (cTNM) und pathologischen (pTNM) Klassifikationen unterscheidet. Das Stadium nach FIGO nimmt keine separate Beurteilung von Primarius und Metastasen vor. So wirkt sich ein Nachweis von Lymphknoten bzw. Fernmetastasen voll auf das Stadium aus, und verschleiert somit das Ausmaß des Primärtumors. Beispielsweise führt der Nachweis von

Lymphknotenmetastasen automatisch zu FIGO Stadium IIIC, und Fernmetastasen zu FIGO IV. Die separate Beurteilung von Primärtumor, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung ist ein Vorteil der TNM-Klassifikation (Kommoss F, 1999).

Tabelle 1 vergleicht beide Klassifikationen und deren Zuordnung zum Befund

Tab. 1 Stadieneinteilung von Ovarialtumoren [nach AWMF Leitlinie Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren sk2, Juni 2009]

WHO (TNM)	FIGO	Befundbeschreibung
<b>T1</b>	<b>I</b>	<b>Tumor begrenzt auf die Ovarien</b>
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
<b>T2</b>	<b>II</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus</b>
T2a	Ila	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
T2b	IIb	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
<b>T3</b>	<b>III</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit histologisch nachgewiesenen</b>

<b>und/oder N1</b>		<b>Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen</b>
T3a	IIIa	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIb	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung ≤ 2cm
T3c und/oder N1	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
NX	-	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	-	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	-	regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M1</b>	<b>IV</b>	<b>Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)</b>

[Fortsetzung Tab. 1 Stadieneinteilung von Ovarialtumoren nach AWMF Leitlinie Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren sk2, Juni 2009]

#### 1.4 Histologische Einteilung der Borderline Tumore

Borderline Tumore werden nach ihren epithelialen Charakteristika unterteilt in seröse, muzinöse, seromuzinöse, endometrioide, klarzellige und Brennertumore. Seröse Tumore bilden mit 50% den größten Anteil der Borderlinitumore, dicht gefolgt von muzinösen Tumoren mit 46%. Alle anderen Histologischen Entitäten zusammen machen 3,9% aus (Cadron et al., 2007).

##### 1.4.1 Seröse Borderlinitumore



Seröse Borderlinetumore sind die größte histologische Subgruppe und sind charakteristischerweise durch papilläre Proliferate, die auch rein intrazystisch vorkommen können, charakterisiert (90% der Fälle). In 10% der serösen Borderlinetumore handelt es sich um einen sogenannten mikropapillären Typ. Dieser ist häufiger mit extraovariellen Implantaten assoziiert. Es wurde auch diskutiert, diesen mikropapillären Typ nicht als Borderlinetumor zu bezeichnen, jedoch ist die Prognose wie beim typischen serösen Borderlinetumor von der Invasivität der peritonealen Implantate abhängig (Eichhorn et al., 1999) (Lalwani et al., 2010).

Seröse Borderlinetumore treten in 30% der Fälle bilateral auf. Häufig findet sich eine extraovarielle Beteiligung (35%) in Form von peritonealen Implantaten. Diese Implantate sind zu 40% benigne, zu 35% nicht-invasiv und zu 25% invasiv (Tinelli et al., 2006) (Ouellet et al., 2008). Vorstufen der serösen Borderlinetumore sind das seröse Zystadenom und Adenofibrom. Es finden sich bei serösen Borderlinetumoren Mutationen von KRAS und BRAF in ca. 67% der Fälle (Lalwani et al., 2010).

#### 1.4.2 Muzinöse Borderlinetumore

Muzinöse Borderlinetumore zeigen glanduläre, papilläre, schleimbildende und atypische Proliferate und werden nach ihrem Epithel weiterhin unterteilt in einen intestinalen (85%) und endozervikalen oder Müllerschen Typ (15%). Der Unterschied zwischen den intestinalen und Müllerschen Borderlinetumoren besteht zum Einen in der Beschaffenheit ihres Epithels, da Müllersche Tumoren ein endometrioides Epithel besitzen, und zum Anderen in ihrem Ausbreitungsmuster außerhalb des Ovars. Müllersche Tumoren breiten sich in Form von diskreten peritonealen Implantaten und Lymphknotenmetastasen aus. Sie ähneln somit in ihrem Verhalten den serösen Borderlinetumoren und werden deshalb auch als seromuzinös bezeichnet (Lalwani et al., 2010; Moriya et al., 2003; Sherman, 2004).

Muzinöse Tumoren vom Intestinalen Typ sind assoziiert mit einem histologisch ähnlichem Tumor der Appendix und mit Pseudomyxoma peritonei, einer massiven tumorzellarmen Schleimbildung im Intraperitonealraum. Hier muss

der ovarielle Tumor eher als Metastase gesehen werden, und nicht als Primärtumor (Tinelli et al., 2006). Es finden sich bei Muzinösen Borderlinetumoren Mutationen von KRAS in 50% der Fälle (Lalwani et al., 2010).

#### 1.4.3 Endometrioides Borderlinetumore

Bei endometrioiden Borderlinetumoren ist die Histologie der von Tumoren des Endometriums ähnlich. Sie entstehen entweder aus dem Oberflächenepithel des Ovars oder aus einer Endometriose. Hier finden sich Mutationen von CTNNB1 ( $\beta$ -Catenin) in über 50%, PTEN Mutationen (20%) und Mikrosatelliteninstabilität (13–50%) (Lalwani et al., 2010).

#### 1.4.4 Klarzellige Borderlinetumore

Die Histologie dieses Subtyps ist charakterisiert durch die Anwesenheit von klaren Zellen, die auch hobnail cells genannt werden, in einem dichten fibrosierten Stroma. Auch hier ist das charakteristische Merkmal der Borderlinetumore, die fehlende Stromainvasion, gegeben. Bei klarzelligen Borderlinetumoren finden sich Mutationen in KRAS bei 3-16% und Mikrosatelliteninstabilität bei 13% (Lalwani et al., 2010).

#### 1.4.5 Borderline Brenner Tumore

Dieser Subtyp zeichnet sich durch seinen Ursprung aus der Transitionalzone aus. Die Zellen zeichnen sich durch Kernatypien und andere Malignitätskriterien sowie eine fehlende Stromainvasion aus. Charakteristische Mutationen wurden für Brenner Tumore noch nicht identifiziert (Lalwani et al., 2010).

#### 1.4.6 Abgrenzung zum Ovarialkarzinom

##### Stromainvasion

Für die Patientinnen von großer Bedeutung ist immer die sichere Abgrenzung der Borderlinetumore von malignen Ovarialkarzinomen. Hierfür steht als klares Diagnosekriterium die Stromainvasion zur Verfügung. Es zeigt sich jedoch eine

Untergruppe mit sogenannter Mikroinvasion. Diese besteht aus kleinen Foci eines invasiven Karzinoms von drei Millimetern Durchmesser und einem Flächenmaximum von 10 mm<sup>2</sup>, wird bei 10-15% der Fälle beschrieben. Die Mikroinvasion scheint keinen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen zu haben (Ouellet et al., 2008).

#### P21 Expression

Immunhistochemische Untersuchungen zeigten eine abnehmende Expression von p21 bei invasiven peritonealen Implantaten sowie bei Borderlinetumoren mit Mikroinvasion. p21 wird durch p53 reguliert und spielt selbst eine Rolle bei der Regulierung des Zellzyklus (Ouellet et al., 2008). Niedrige Expressionen zeigen sich beim invasiven Ovarialkarzinom und sind ein Marker für die Invasivität und Aggressivität des Tumors sowie ein prognostischer Faktor im Bezug auf schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie und Gesamtüberleben (Buchynska et al., 2007; Ouellet et al., 2005; Vassilopoulos et al., 2003).

Zur Progression von Borderlinetumoren in invasive Karzinome, siehe Kap. 1.7

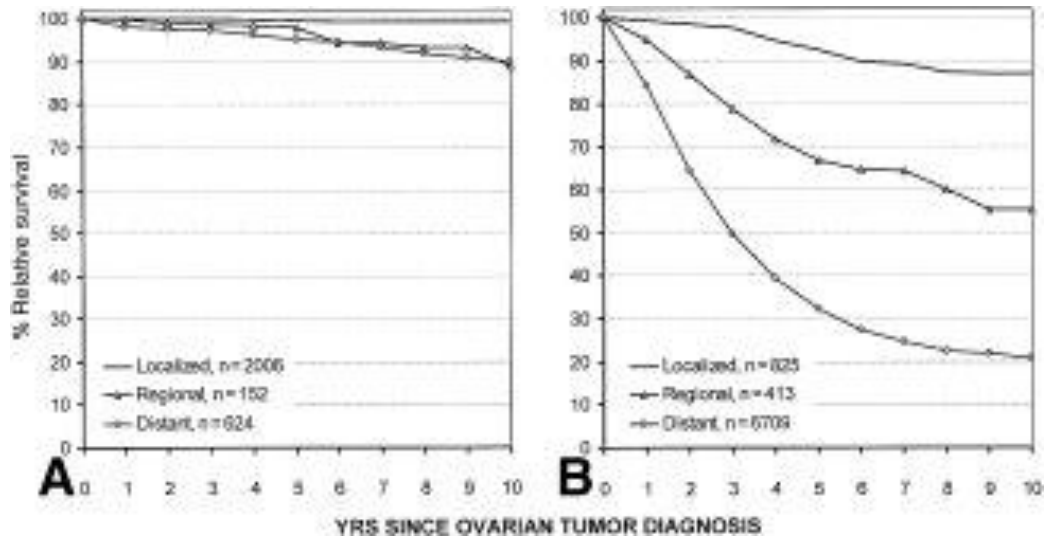
### **1.5 Überlebensrate im Vergleich zum invasiven Karzinom**

Die Überlebensrate von Patientinnen mit Borderlinetumoren ist sehr viel besser, als beim invasiven Karzinom, selbst in fortgeschrittenem Stadium. Dies war historisch der Grund für die initiale Einführung der histologischen Diagnose „Borderlinetumor“ bzw. „Tumor mit niedrig-malignem Potential (LMP)“ durch Taylor im Jahr 1929 (Taylor HC, 1929).

Graphiken 1 und 2 zeigen die Überlebensraten bei Patientinnen mit Borderlinetumoren (A) im Vergleich zu Patientinnen mit Karzinom (B) Grafik 1 für seröse, Grafik 2 für muzinöse Tumoren.

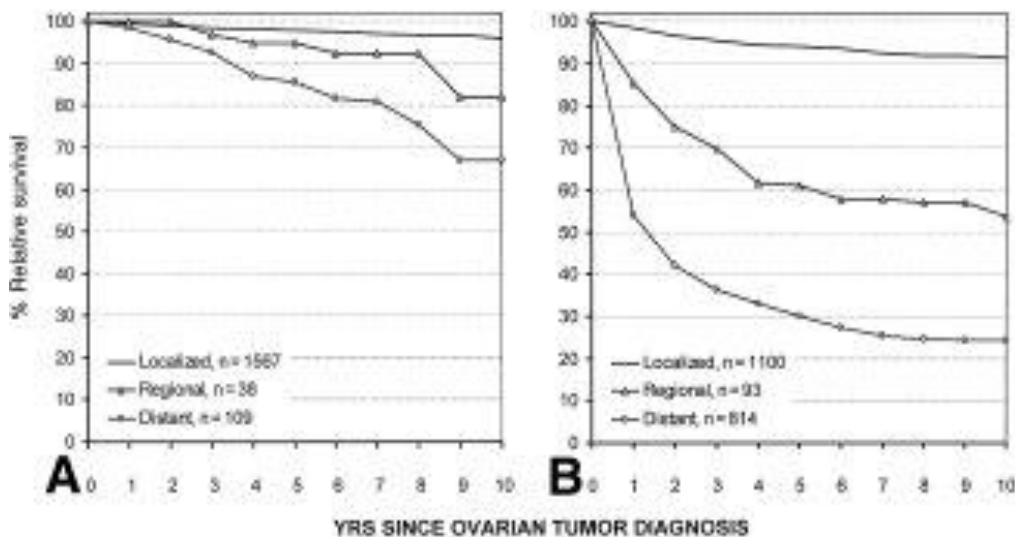
Die Einteilung erfolgte bei dieser Studie nicht nach der FIGO-Klassifikation, sondern nach der historischen Einteilung A (Local), B (Regional), C (Distant) des SEER- Program (Surveillance, Epidemiology, and End Results)

Übertragen in die FIGO Stadien ergibt sich dadurch: SEER Gruppe A entspricht FIGO IA und IB; SEER B, dem FIGO Stadium IC, IIA, IIB und IIC; und SEER Stadium C entspricht FIGO III and IV.



[Graphik 1 Überlebensraten bei Patientinnen mit serösen Borderlinetumoren (A) und serösen Karzinomen (B)] aus (Sherman, 2004)

Die Überlebensraten von muzinösen Borderlinetumoren (A) bzw. muzinösem Karzinom (B) zeigt Graphik 2.



[Graphik 2 Überlebensraten von muzinösen Borderlinetumoren (A) bzw. muzinösem Karzinom (B)] aus (Sherman, 2004)

Bei beiden Graphiken ist die deutlich bessere Prognose bei Patientinnen mit Borderlinetumor ersichtlich. Die kumulativen 5- bzw. 10-Jahres Überlebensraten lagen bei serösen LMP-Tumoren bei 98,4% und 96,8% im Vergleich zu 40,5% und 30,4% bei invasivem Karzinom. Die Prognose ist bei Borderlinetumoren in allen Altersgruppen gleich, bei invasivem Karzinom nimmt die Prognose mit dem Alter der Erstdiagnose ab. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen mit LMP-Tumor Stadium C (SEER)/FIGO III+IV gleicht der Überlebensrate von Frauen mit invasivem Karzinom Stadium A (SEER)/FIGO IA+B (Sherman, 2004).

Muzinöse Tumore zeigten eine kumulative 5- bzw. 10 Jahres-Überlebensraten von 97,0% und 94,0% bei LMP-Tumoren und 67,4% und 64,7% bei muzinösem Karzinom. Auch bei muzinöser Histologie zeigt sich eine Verschlechterung der Prognose mit zunehmendem Alter nur bei muzinösem Karzinom. (Sherman, 2004)

Zusammenfassend kann man die Prognose von Borderlinetumoren nicht von Histologie und Alter abhängig machen, wohl aber vom Tumorstadium.

## **1.6 Rezidive und Progression in invasive Karzinome**

### **1.6.1 Rezidive**

Silva et al. fanden in ihrem Patientengut, dass 44% der Patientinnen mit seröser Histologie im Stadium II–IV ohne invasive Implantate ein Rezidiv innerhalb von 5 bis 31 Jahren entwickeln (Silva et al., 2006).

Wovon das Risiko für ein Rezidiv abhängt, wird stark diskutiert. Propagiert werden als Risikofaktoren die konservative Operationsmethode, Zystenruptur, das Stadium nach FIGO, Microinvasion, peritoneale Implantate und DNA Aneuploidität (Wu et al., 2009). Fast immer findet sich ein Zusammenhang zwischen der Histologie und der Rezidivhäufigkeit. Histologisch zeigt sich eine erhöhte Rate an Rezidiven bei mikropapillärem Tumortyp und peritonealen Implantaten (Ayhan et al., 2005). Unumstritten ist der Einfluss der primären Operationsmethode auf das Risiko eines Rezidivs. Die Rezidivrate steigt von

15.2% bei konservativer Therapie und 2,5% bei radikaler Therapie im Stadium I auf 40% bzw. 12,9% im Stadium II oder III (Zanetta et al., 2001a).

Wu et al. propagieren einen Zusammenhang der Rezidivhäufigkeit mit primärer Therapie, Tumorstadium und CA125 und haben diese Faktoren zu einem Score zusammengefasst.

TABELLE 2 [prognostischer Score nach (Wu et al., 2009)]

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt
Primäre Therapie	Adnexektomie	Zystektomie
Tumorstadium	FIGO I	FIGO II/III
CA 125	<144 u/ml	>144 u/ml

Bei der Anwendung dieses Scores wird in drei Gruppen unterschieden, minimal- (0 Punkte), low- (1 Punkt) und high-risk (2 oder mehr Punkte). Die 5 Jahres Überlebensraten lagen für die drei Gruppen bei 97.8%, 88.8% und 46.3%. Die Wahrscheinlichkeit für die Progression zur Malignität war in der high-risk Gruppe mit einer odds ratio von 113,3 weit höher als in der low-risk Gruppe mit einem odds ratio von 14,9 (Wu et al., 2009).

#### 1.6.2 Progression in invasive Karzinome

Neben dem Rezidiv ist für die Prognose und Psyche der Patientinnen das Risiko einer Progression in ein invasives Karzinom von großer Bedeutung. Seit ihrer Beschreibung werden Borderlinetumore als Vorstufe bzw. Zwischenstufe zum invasiven Karzinom gesehen. Sowohl Seröse, als auch muzinöse Borderlinetumore bergen das Risiko einer solchen Progression. Der Hauptfokus in der Literatur liegt jedoch bei serösen Tumoren. Die Rate liegt relativ unabhängig von Histologie und Studie bei ca. 2%. Diese Rate mag klein sein, aber rechtfertigt eine gute Nachsorge der Patientinnen mit Borderlinetumoren (Zanetta et al., 2001a).

Warum bei einigen Patientinnen eine Progression in ein invasives Karzinom stattfindet, ist bisher unklar. Aufgrund molekulargenetischer Eigenschaften wurde folgende Theorie entwickelt: Es gibt zwei verschiedene Arten der invasiven Karzinomentstehung. Einen Typ I über Vorläuferstufen mit spezifischen Mutationen zu low-grade invasiven Karzinomen und einen Typ II zu invasiven Karzinomen (Bell, 2005;Kurman and Shih, 2008;Lalwani et al., 2010).

Für Seröse Karzinome kann durch Mutationen von KRAS und BRAF eine Typ I Tumorentstehung vom serösen Adenom, über seröse Borderlinetumore und mikropapilläre Borderlinetumore zum Low-Grade-Karzinom angenommen werden. Low-Grade muzinöse Karzinome würden nach dieser Theorie durch Mutationen im KRAS-Signalweg aus muzinösen Adenomen und muzinösen Borderlinetumoren entstehen (Ho et al., 2004). Das endometrioides Karzinom zeigt Mutationen in PTNNB1 und PTEN. Diese Mutationen sind auch in endometrioiden Borderlinetumoren zu finden und legen eine Typ I Karzinom Entstehung aus einer Endometriose über den Borderlinetumor zum invasiven Karzinom nahe. Für Klarzellige und Brenner Borderlinetumore gibt es noch keine richtungsweisenden Daten, die eine Typ I Tumorgenese unterstützen würden (Lalwani et al., 2010).

Die Typ II Tumorgenese definiert sich über frühe Mutationen des Tumorsupressorgens TP53. Diese führt zu high-grade serösen Karzinomen, Karzinosarkomen und undifferenzierten Karzinomen (Gross et al., 2010).

Zusammenfassend können Borderlinetumore zu low-grade invasiven Karzinomen über eine Typ I Tumorgenese führen und sind somit als Vorstufen/Präkanzerosen zu werten. Allerdings entstehen nach molekulargenetischen Untersuchungen die überwiegende Mehrheit der Ovarialkarzinome durch eine Typ II Tumorgenese und nur 25% durch eine Typ I Tumorgenese (Kurman and Shih, 2008).

### 1.6.3 Sekundäre Tumore bei Borderlinetumor des Ovars

Bei invasiven Tumoren des Ovars gibt es viele Studien zu sekundären primären Tumoren, die dem Ovarialkarzinom folgen. Mit Ovarialkarzinomen assoziiert sind zum einen das kolorektale Karzinom und das Mamma Karzinom. Weiterhin beschrieben sind Nieren-, Blasen-, Zervix- und Hauttumoren. Beim epithelialen Ovarialkarzinom erleiden 4-5% der Patientinnen einen zweiten malignen Tumor (Sanci et al., 2010). Beim Borderlinetumor fanden Bouchardy et. al eine Risikoerhöhung von 1.85 im Vergleich zur Normalbevölkerung für Zweitneoplasien vor allem bei Kolorektalen- und Mammakarzinomen (Bouchardy et al., 2008). Levi et al. vergleichen in ihrer Studie das Risiko einer Zweitneoplasie bei Borderlinetumoren verglichen mit dem Risiko bei invasiven Ovarialkarzinomen. Beim invasiven Ovarialkarzinom zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für Brustkrebs, Karzinome des Korpus Uteri und Leukämien bei Borderlinetumoren gab es signifikante Risikoerhöhungen für Ovarial-, Kolorektale- und Uteruskarzinome (Levi et al., 2009). Sanci et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv kein erhöhtes Risiko für sekundäre Neoplasien bei Borderlinetumoren, obwohl es bei der guten Prognose von Patientinnen mit BOT durch die hohe Lebenserwartung wahrscheinlich ist im Verlauf eine Zweitneoplasie zu entwickeln (Sanci et al., 2010).

## **1.7 Diagnostik ovarieller Neoplasien vom Borderlinetyp**

### **1.7.1 Klinische Symptome**

Die klinischen Symptome ovarieller Neoplasien sind wenn überhaupt nur unspezifisch. 16% der Patientinnen sind zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch (Lalwani et al., 2010). Da Borderlinetumore keine klassischen Karzinome sind, entfällt hier auch die sogenannte B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Gotlieb et al. analysierten die klinischen Symptome bei 82 Patientinnen. Schmerzen im Unterbauch sind in 50% der Fälle das initiale Symptom. Acht Patientinnen präsentierten sich mit einem akuten Abdomen im Sinne einer ovariellen Torsion, neun Frauen mit Blähungen, drei Frauen mit Menometorrhagie (Gotlieb et al., 1998).



### 1.7.2 Sonographie

Die Sonographie ist auch die beste Screeningmethode für ovarielle Raumforderungen, da sie weitverbreitet, kostengünstig und nicht invasiv oder strahlenbelastend ist. Die Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen ist durch die Sonographie und Doppler-Sonographie nicht immer möglich. Die Borderlinetumore, die zwischen diesen beiden Extremen stehen, können nicht abgegrenzt werden (Lalwani et al., 2010).

### 1.7.3 Radiologische Diagnostik

Eine weitere Möglichkeit zur Abgrenzung zwischen benignen, malignen und Borderlinetumoren könnte die Magnetresonanztomographie (MRT) darstellen. Die bessere Weichteilauflösung der MRT kann hier von Vorteil sein. Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Ovariellen Raumforderungen ist in 87-93% der Fälle möglich. Auch eine Aussage über Ausbreitung des Tumors und die Detektion von peritonealen Implantaten bzw. Metastasen ist in der MRT möglich. In Kombination mit einer Positronenemissionstomographie (PET) wird sogar die Abgrenzung der Borderlinetumore propagiert. Diese stellen sich im MRT oft als Maligne oder fraglich maligne dar, in der PET allerdings als benigne. Für die Borderlinetumore hat dies jedoch einen geringeren Stellenwert, da die letzte Diagnose und Staging nur durch die Operation mit Probeentnahme und histologischer Sicherung erfolgen kann (Lalwani et al., 2010).

### 1.7.4 Tumormarker

In der Literatur wurden folgende Tumormarker für Borderlinetumore diskutiert CA125, CA19-9, CEA, TPA. Als erhöhter Wert für diese Tumormarker gilt bei CA125 ein Wert  $>35$  u/ml, bei CA 19-9  $>37$  u/ml, bei CEA  $>5$  ng/ml und bei TPA  $>100$  u/l. In einer Studie mit 101 Patienten wurden die Tumormarker CA125 ( $>35$  u/ml), CA 19-9 ( $>37$  u/ml), CEA ( $>5$  ng/ml) and TPA ( $>100$  u/l) verglichen. Es fanden sich erhöhte Werte in 68.2%, 51.5%, 0% und 0% bei seröser

Histologie, 51.9%, 44.7%, 32.5% und 27.3% bei muzinöser Histologie und 75.0%, 75.0%, 33.3% and 0% bei endometriodem Tumortyp (Tamakoshi et al., 1996).

Als geeigneten Marker für die Verlaufsbeobachtung wird jedoch nur CA125 gesehen und auch diskutiert. Dies ist der Grund, warum nur dieser Tumormarker mit einem Cut-off Level von 35 U/ml im Erhebungsbogen der AGO berücksichtigt wurde.

Dieser Tumormarker ist insgesamt bei 53% der Patientinnen erhöht. Betrachtet man hierbei noch das Tumorstadium, so ist der Wert bei 47% der Patientinnen im FIGO Stadium I, bei 83% im Stadium II-IV erhöht. Man beobachtet auch eine starke Differenz der Erhöhung von CA125 beim Histologischen Subtyp. Bei seröser Histologie ist insgesamt CA125 in 67% der Fälle erhöht, bei muzinösen Tumoren in 39% (Kolwijck et al., 2009).

Der gemessene Wert des Tumormarkers korreliert mit der Tumorgöße und dem FIGO Stadium. Dies trifft für Borderlinetumore, wie auch für das invasive Karzinom zu. Die Unterscheidung anhand des Tumormarkers zwischen invasivem Karzinom und Borderlinetumor ist im hohen Stadium durch die starke Erhöhung des CA125 Wertes möglich, jedoch trifft dies nicht für FIGO Stadium I Karzinome oder Borderlinetumore zu (Kolwijck et al., 2009).

#### 1.7.5 Risk-of-Malignancy-Index (RMI)

Jacobs et al entwickelten den Risk-of-Malignancy-Index (RMI), zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen ovariellen Raumforderungen. Der RMI setzt sich aus den multiplizierten Scores für Ultraschall, Menopausenstatus und dem Wert des präoperativen Serum CA125 zusammen:  $RMI=U \times M \times CA125$ . Von Tingulstad et al. wurde der RMI modifiziert. Der Grund hierfür war, dass Jacobs für „keine Auffälligkeiten im Ultraschall“ den Wert 0 vergab und somit der RMI Gesamtscore auch 0 wurde. Der Ultraschallscore setzte sich in der modifizierten Form folgendermaßen zusammen: Multilokularität, solide Areale, bilaterale Prozesse, Aszites und intraabdominelle

metastasen zählen jeweils einen Punkt. Zwei oder mehr Punkte wurden als U=3 gewertet weniger als zwei Punkte, U=1 (Jacobs et al., 1990;van den Akker et al., 2010).

Der Postmenopausenstatus wurde definiert als mehr als ein Jahr Amenorrhoe, oder Alter > 50 bei Patientinnen die vorher Hysterektomiert wurden und mit M=3 gewertet. Der Prämenopausenstatus wurde mit M=1 gewichtet. Der Wert des Serum CA 125 (U/mL) geht direkt in die Gleichung ein. Neue Bestrebungen, in den RMI zudem noch die Tumorgöße einfließen zu lassen, bedürfen noch prospektiver Evaluation. Der Cut-Off des RMI liegt bei einem Gesamtscore von 200. Hier liegt die Spezifität bei 81% und die Sensitivität bei 85%. Positiver und negativer prädiktiver Wert liegen bei 48% und 96%.

Die Borderlintumore können mit diesem Index nicht separiert werden und fallen hier meist in die benigne Kategorie. Der RMI ist also kein geeignetes diagnostisches Tool um Borderlinetumore des Ovars zu identifizieren bzw. von malignen und benignen Geschehen abzugrenzen (van den Akker et al., 2010).

#### 1.7.6 Intraoperativer Gefrierschnitt und Referenzpathologie

Trotz zahlreicher technischer Möglichkeiten sind Tumoren des Ovars oft präoperativ nicht sicher in maligne, benigne oder borderline maligne zu differenzieren. Der Gefrierschnitt, erstmals von Wilson 1905 beschrieben (Gal, 2005), ist eine gute Methode um hier intraoperativ eine schnelle Diagnose zu stellen und stellt für den Operateur eine Entscheidungshilfe zum weiteren Vorgehen dar. Das Operationspräparat wird mit einer Kryostat-Maschine gefroren, 7-8 µm dünn geschnitten und anschließend gefärbt – meist mit Hämatoxylin-Eosin (Gorisek B et al., 2009). Mit dieser Methode ist es möglich innerhalb von 10 Minuten eine Diagnose zu erhalten (Maheshwari et al., 2006). Die Spezifität des Gefrierschnitts liegt in der Literatur bei 99%, die Sensitivität jedoch variiert bei den Studien zwischen 65 und 100%. Die Erklärung für diese Varianz liegt zum einen in Studiendesigns begründet, zum anderen in der Definition von Borderlinetumoren und die Zuordnung zu malignen oder

benignen Neoplasien (Geomini et al., 2005). Die Übereinstimmung der Diagnose bei Gefrierschnitt und Paraffinschnitt liegt bei Benignität bei 98-99% (Gorisek B et al., 2009), bei Malignität 90-94%, bei Borderlinetumoren bei 62-64% (Kim et al., 2009). Allerdings werden in Studien, welche die Aussagekraft des Gefrierschnittes untersuchen, Borderlinetumore oft zur malignen Gruppe gezählt, da die intraoperative Konsequenz, d.h. die radikalere Operation und das operative Staging (Inhalte siehe Kapitel 1.7.1) vom Prinzip her ähnlich sind und letztlich die Unterscheidung zum benignen Tumor für die intraoperative Entscheidung wichtig ist (Geomini et al., 2005). Die Aussagekraft des Gefrierschnittes variiert jedoch auch bei verschiedenen Histologien. So liegt die Rate an Unterdiagnosen, d.h. falsch negativen Diagnosen, höher bei muzinöser Histologie und bei größerem Tumolvolumen. Begründet ist dies in einem heterogenerem Wachstum muzinöser Tumoren, sowie größerer Schwierigkeiten bei großen Tumoren, eine adäquate Probengewinnung und eine gründliche histologische Auswertung durchzuführen (Kim et al., 2009). Eine Unterdiagnose ist von großer klinischer Relevanz, da die Patientinnen nicht adäquat therapiert werden können. Auch die Erfahrung des begutachtenden Pathologen beeinflusst die Aussagekraft der intraoperativen Diagnose (Brun et al., 2008). Somit hat eine zweite Histologische Beurteilung durch ein Referenzzentrum seine Begründung. Die sk2 Leitlinie der AWMF fordert eine solche jedoch nicht explizit, sondern fordert eine adäquate histologische Diagnosesicherung (AWMF and ÄZQ, 2007a). Zur Diskussion der Leitlinien in Deutschland siehe Kapitel 1.8.

## **1.7 Therapie von Borderlinetumoren**

### **1.7.1 Operative Therapie und Staging**

Nach den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und der AWMF sowie in der Literatur wird empfohlen, bei Borderlinetumoren des Ovars ein komplettes operatives Staging mit Laparotomie und kompletter Inspektion des Bauchraumes durchzuführen. Desweiteren werden eine Spülzytologie, infracoliche Omentektomie,

Entnahme aller suspekten peritonealen Herde und peritoneale Probenexzisionen (PE) gefordert. Peritoneale Implantate sollten möglichst komplett entfernt werden. Bei muzinösen Borderlinetumoren schließt das Staging die Appendektomie mit ein, da man hier oft nicht sicher gehen kann, dass der Ursprung des Tumors kein muzinöser Tumor der Appendix ist und nur in das Ovar oder Peritoneum gestreut hat (AWMF and ÄZQ, 2007a; Sherman, 2004). Ein komplettes Chirurgisches Staging ist unabdingbar, da nur so extraovarielle Beteiligung erkannt werden kann. (Anfinan et al., 2010)

Die radikale Operation beinhaltet neben diesem Staging die abdominelle Hysterektomie und die bilaterale Salpingoophorektomie. Es gibt keine Hinweise auf eine Verbesserung der Prognose bei zusätzlicher Lymphadenektomie, weshalb diese auch nicht empfohlen wird (Tinelli et al., 2006). Diese Operation wird bei postmenopausalen Frauen oder Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung durchgeführt.

#### 1.7.2 Fertilitätserhaltung

Bei prämenopausalen Patientinnen wird ein konservativer, fertilitätserhaltender Ansatz erwogen. Dieser konzentriert sich auf die unilaterale Salpingoophorektomie bzw. die unilaterale Zystektomie bei vorheriger kontralateraler Adnexektomie. Bei beidseitigem Geschehen wird ein Teil eines Ovars erhalten (Cadron et al., 2007). Als ultrakonservative Therapie bezeichnet man die alleinige Zystektomie bzw. bilaterale Zystektomie bei beidseitigem Befall (Palomba et al., 2010). Die Fertilitätserhaltung bei Borderlinetumoren wird sehr stark diskutiert, da es sich häufig um junge Patientinnen handelt, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist. Aus onkologischer Sicht sollte der konservative Ansatz jungen Patientinnen mit Kinderwunsch vorbehalten sein und vom Befund des Stagings abhängig gemacht werden. Faktoren wie Mikroinvasion, mikropapillärer Typ, oder peritoneale Implantate müssen hierbei berücksichtigt werden (Nam, 2010). Für Patientinnen im FIGO Stadium I zeigte sich zwar eine leicht erhöhte Anzahl an Rezidiven, allerdings kein Einfluss auf das Überleben im Vergleich zum radikalen Therapieansatz. Die Rezidive waren

zum Großteil wieder Borderlinetumoren des verbliebenen Ovars. Bei ultrakonservativem Vorgehen treten Rezidive signifikant schneller auf. Progression in invasive Karzinome und relatives Risiko waren nicht signifikant (Palomba et al., 2010). Bei radikaler Operation gab es eher abdominale oder pelvine Rezidive und somit war eine sichere zweite Operation gegebenenfalls sogar mit einer zweiten Fertilitätserhaltung möglich, ohne die Patientinnen einem höheren Mortalitätsrisiko auszusetzen (Nam, 2010). Bei fortgeschrittenem Stadium (FIGO II-IV) ist von entscheidender Bedeutung, ob die peritonealen Implantate invasiv, oder nicht-invasiv waren. Bei Fertilitätserhaltung im fortgeschrittenem Tumorstadium haben Frauen mit nicht-invasiven Peritonealen Implantaten die gleiche Prognose, wie bei radikaler Operation. Bei Invasivität der Implantate war die Rezidivhäufigkeit höher und die Lebenserwartung geringer. Über die Möglichkeit zur Fertilitätserhaltung bei mikropapillärem Typ und Mikroinvasion wurden bisher nur wenige Studien maximal 15 Patientinnen durchgeführt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben zur radikalen Operation. Die Rezidivhäufigkeit war allerdings in allen Tumorstadien höher. Um die Fertilitätserhaltung für diese Subtypen, die bei der radikalen Operation mit höherer Rezidivhäufigkeit und geringerem Überleben assoziiert sind, zu evaluieren werden größere Studien benötigt (Nam, 2010).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine Fertilitätserhaltung für prämenopausale Patientinnen mit Kinderwunsch im FIGO-Stadium I und bei nicht-invasiven peritonealen Implantaten ab FIGO-Stadium II onkologisch vertretbar ist. Die radikale Operation für postmenopausale Frauen, oder Frauen ohne Kinderwunsch und bei invasiven peritonealen Implantaten die Therapie der ersten Wahl ist. Zum Fertilitäts-Outcome siehe Kapitel 1.7.7

### 1.7.2 Laparoskopische Therapie bei Borderlinetumoren

Die Laparoskopie ist mittlerweile als Standardverfahren zur Therapie benigner Tumore des Ovars etabliert. Da Borderlinetumore eher bei jüngeren Patientinnen vorkommen und präoperativ schwer von diesen abzugrenzen sind,

kommt es oft zu einer initialen laparoskopischen Therapie. Bei der Multicenterstudie von Fauvet et. al. geschah dies bei 41,6 % der Patientinnen. Die Entscheidung für oder wider eine primäre Laparoskopie scheint von den präoperativen Befunden der Sonographie mit Tumorgröße und Malignitätskriterien, der Höhe des Tumormarkers, eventuellen Voroperationen und der Wahl des therapierenden Arztes abhängig zu sein. Häufig zeigt sich bei primärem laparoskopischen Therapieansatz die Konversion zur Laparotomie (28,2%). Die Gründe für diese Konversion liegen in der Tumormorphologie, der Tumorgröße, dem Vorhandensein von Adhäsionen und in der infracolischen Omentektomie begründet (Fauvet et al., 2005).

Die Zurückhaltung bei der Empfehlung zur laparoskopischen Therapie begründet sich zum Einen in der Gefahr des inadäquaten Stagings. In dieser Serie mit 149 laparoskopisch behandelten Patientinnen wurde ein komplettes Staging inklusive infracolische Omentektomie nur bei 4,6% der laparoskopischen Eingriffe durchgeführt. Im Vergleich dazu war diese Rate bei Konversion zur Laparotomie 21,4% und bei primärer Laparotomie 25,4%. Die Zystenruptur ist bei laparoskopischen Eingriffen signifikant häufiger, und mit der Möglichkeit der Zellverschleppung wird sie als weiteres Argument gegen einen laparoskopischen Therapieansatz aufgeführt, ebenso sogenannte Stichkanalmetastasen im Bereich der Trokare (Cadron et al., 2007). In der Serie von Fauvet et. al. konnte keine Tumorzellverschleppung oder Stichkanalmetastasen festgestellt werden (Fauvet et al., 2005). In der Literatur wird dieses Risiko bei invasivem Ovarialkarzinom mit bis zu 17% angegeben. Die Empfehlung in der Literatur, als auch in den Leitlinien zur Therapie von Borderlinetumoren des Ovars bleibt die primäre Laparotomie beziehungsweise die Laparokonversion bei intraoperativer Diagnose (AWMF and ÄZQ, 2007a; Cadron et al., 2007).

### 1.7.3 Re-Staging

Das Problem eines sogenannten Re-Staging im Sinne einer erneuten Laparotomie oder der ersten Laparotomie nach laparoskopischer

Erstversorgung, stellt sich fast ausschließlich bei Patientinnen, die primär wie bei benigner Erkrankung operiert wurden. Hier kommt es häufig zum sogenannten Up-Staging, einer Erhöhung des Stadiums nach FIGO bei einer Re-Staging Operation (Camatte et al., 2004). Dies begründet sich darin, dass eine Therapie von benignen ovariellen Neoplasien das operative Staging mit Omentektomie und peritonealer Probeexzision nicht mit einschließt. Dies macht bei nachträglicher Diagnose eines Borderline-Geschehens ein Re-Staging erforderlich, da das Omentum bei 39% der Patientinnen befallen ist (Cadron et al., 2007). Trotzdem wird das Re-Staging kontrovers diskutiert, da Frauen mit Re-Staging die gleiche Rezidivhäufigkeit haben wie solche ohne Re-Staging (Anfinan et al., 2010; Fauvet et al., 2004).

#### 1.7.4 Adjuvante Therapie

Im Gegensatz zum epithelialen Ovarialkarzinom sind Borderlinetumore resistent gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie (Lalwani et al., 2010). Es gibt keine Studien, die belegen, dass eine adjuvante Chemo- oder Radiotherapie die Mortalität oder das Rezidivrisiko senkt (Faluyi et al., 2010). Dies gilt sowohl für frühe, als auch für fortgeschrittene Krankheitsstadien. Bei frühen Stadien (FIGO I und II) zeigte sich sogar die Chemotherapie eine niedrigere Gesamt-Überlebensrate von 94% bei adjuvant behandelten Patientinnen im Gegensatz zu 99% ohne adjuvante Chemotherapie. Dies führten die Autoren auf die Toxizität der Chemotherapie zurück (Cadron et al., 2007).

#### 1.7.5 Verlaufsbeobachtung und Second-Look-Operationen

Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars sollten sehr lange beobachtet werden, da ein Rezidiv bis zu 31 Jahre nach der primären Therapie auftreten kann (Silva et al., 2006). Besonders hervorzuheben ist hier die Beobachtung des verbliebenen Ovars bei konservativ/fertilitätserhaltend behandelten Patientinnen. Empfohlen wird in der Literatur ein Langzeit Follow-Up vierteljährlich innerhalb der ersten zwei Jahre, halbjährlich bis fünf Jahre



nach der primären Therapie und danach jährlich. Dieses Follow-Up beinhaltet die Anamnese und klinische Untersuchung, vaginalen Ultraschall und eine Bestimmung des Tumormarkers CA125 (Cadron et al., 2007) (Zanetta et al., 2001b).

Die Leitlinie der AGO und AWMF gibt für die Nachsorge bei Borderlinetumoren einen Zeitraum von 10-15 Jahren vor. Die Empfehlungen für die Nachsorge sind wie beim invasiven Ovarialkarzinom, die Anamnese und körperliche Untersuchung sowie die vaginale Sonographie. CA125 sollte nach der Sk2 Leitlinie bei Patientinnen ohne Symptome nicht durchgeführt werden. Außerdem ist keine zusätzliche apparative /bildgebende Diagnostik durchzuführen (AWMF and ÄZQ, 2007a).

Als Second-Look-Operation werden Laparotomien bzw. Laparoskopien bezeichnet, die bei klinisch beschwerdefreien Patientinnen durchgeführt werden, um eine Tumorprogression oder Rezidive zu diagnostizieren und zu therapieren. Noch in den 1980er und 90er Jahren war die Second-Look-Operation Teil der primären Therapie beim Ovarialkarzinom und bei Borderlinetumoren des Ovars. MRT und PET-CT haben diese Operationsmethode jedoch als nichtinvasive Techniken mit gleicher Sensitivität abgelöst (Kinkel et al., 1997). Jedoch haben Studien gezeigt, dass sich für die Patientinnen weder beim rezidivfreien Intervall noch im Gesamtüberleben ein Vorteil ergibt. Deshalb ist sie außerhalb von Studien mit bestimmten Fragestellungen zu neuen intraabdominalen Therapieverfahren onkologisch nicht sinnvoll (Luesley et al., 1988;Tuxen et al., 1997).

#### 1.7.6 Therapie von Rezidiven

Die Häufigkeit von Rezidiven schwankt in der Literatur zwischen 3 und 6% bei radikaler Operation, zwischen 0 und 20% für die unilaterale Adnexektomie und zwischen 12 und 58% für die Zystektomie (De Iaco et al., 2009). Bei konservativem Therapieansatz ist die Rezidivrate niedriger als bei ultrakonservativem Vorgehen (Palomba et al., 2010). Die Art der Therapie bei

Rezidiven hängt von der Histologie des Rezidivs ab. Bei borderline Histologie ist bei bisher konservativem Ansatz wieder eine Fertilitätserhaltung indiziert, wenn weiterhin ein Kinderwunsch besteht. Hierfür gelten die gleichen Einschränkungen wie für die primäre konservative Therapie (invasive peritoneale Implantate). Primär radikal operierte Patientinnen müssen eine ausgedehnte Zytoreduktion des Rezidivtumors erfahren (Cadron et al., 2007). Bei Progression in ein invasives Ovarialkarzinom ist je nach Histologie eine multimodale Therapie mit Operation und Radio-Chemotherapie zu erwägen.

#### 1.7.7 Fertilität nach konservativer Therapie

Eine Schwangerschaft nach konservativer Therapie hat keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, ebenso hat die Krankheit keinen negativen Einfluss auf die Schwangerschaft (Cadron et al., 2007). Die Fertilitätsrate nach konservativer Therapie bei Borderlinetumoren schwankt in der Literatur zwischen 32 und 100% (Nam, 2010). Patientinnen mit ultra-konservativem Therapieansatz werden signifikant schneller und häufiger schwanger (Palomba et al., 2007). Der überwiegende Teil der Patientinnen wurde spontan schwanger, nur sehr wenige Frauen benötigten eine Fertilitätstherapie (Nam, 2010). Hier ist die Literatur jedoch nicht eindeutig, es wird auch eine erhöhte Rate an Infertilität und eine höherer Bedarf an Fertilitätstherapien angegeben (Cadron et al., 2007). Die Rate an fetalen Missbildungen, Frühgeburten, extrauteriner Gravidität oder anderen Komplikationen war nicht verschieden. Da Borderlinetumore später als invasive Ovarialkarzinome rezidivieren, ist eine Schwangerschaft innerhalb des ersten Jahres nach der primären Therapie vertretbar (Nam, 2010).

#### 1.7.8 Einfluss von Fertilitätstherapien auf die Rezidivhäufigkeit

Der Einfluss einer Fertilitätstherapie auf Tumorrezidive bei konservativer Therapie eines Borderlinetumors ist nicht eindeutig geklärt (Nam, 2010). Retrospektive Analysen ergaben für höhere Stadien ein erhöhtes Risiko für behandelte Patientinnen, ein invasives Ovarialkarzinom zu entwickeln.

Allerdings wurde bei frühen Stadien von Borderlinetumoren, ein gleiches Risiko wie bei unbehandelten Patientinnen festgestellt (Attar et al., 2004;Fortin et al., 2007). Vor allem bei fortgeschrittenem Tumorstadium, sollte somit eine Fertilitätstherapie nur unter großer Vorsicht und regelmäßigen Kontrollen erfolgen (Nam, 2010).

#### 1.7.9 Komplettierungsoperation nach abgeschlossenem Kinderwunsch

Es wird diskutiert, bei konservativ therapierten Patientinnen, nach Abschluss ihres Kinderwunsches, die operative Therapie zu komplettieren und eine Hysterektomie und Adnexektomie der verbliebenen Adnexe durchzuführen. Der Nutzen einer solchen Komplettierungsoperation konnte bisher nicht belegt werden. Bei adäquater Nachsorge kann eine radikale Therapie im Falle des Rezidivs erfolgen (AWMF and ÄZQ, 2007a;Nam, 2010).

### **1.8 Leitlinien für die Therapie von Borderlinetumoren in Deutschland 2000-2011**

„Leitlinien sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen für die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Sie stellen den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen (möglichst unter Einbeziehung von Patienten) zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen dar.

Leitlinien sollen regelmäßig auf ihre Aktualität hin überprüft und ggf. fortgeschrieben werden.

Leitlinien sind Orientierungshilfen im Sinne von Handlungs- und Entscheidungskorridoren, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss.“

Nach: Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis, Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates. (European council, 2002)

### 1.8.1 Leitlinien in Deutschland

In Deutschland stehen für Ärzte interdisziplinäre Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften zur Verfügung, die von einem Fachgremium erstellt werden. Aus dem Beschluss des Europarates geht schon hervor, dass diese nicht als Richtlinien gelten und somit die Entscheidung über die Therapie des Patienten beim behandelnden Arzt liegt (Lorenz W, 2001).

In Deutschland werden Leitlinien von der AWMF in folgende Entwicklungsstufen eingeordnet. Diese basiert auf den methodischen Grundlagen der jeweiligen Leitlinie (AWMF and ÄZQ, 2005).

[Tab. 3: Entwicklungsstufen von Leitlinien, nach (AWMF and ÄZQ, 2005)]

S1	Handlungsempfehlung durch eine Expertengruppe im informellen Konsens entwickelt
S2k	konsensusbasierte Leitlinie, durch eine interdisziplinäre, repräsentativ für den Adressantenkreis der Leitlinie zusammengesetzte Expertengruppe mit formaler Konsensusfindung (nominaler Gruppenprozess, Delphimethode, formale Konsensuskonferenz) entwickelt
S2e	Evidenzbasierte Leitlinie, von einer Expertengruppe auf der Basis von systematischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur entwickelt
S3	Evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie, die alle Kriterien der systematischen Entwicklung erfüllt:  Systematische Evidenzbasierung

	Formale Konsensusfindung  Orientierung am Ergebnis für den Patientin („Outcome-Bewertung“)  Abwägung von Nutzen und Risiken („Entscheidungsanalyse“)  Nachvollziehbarkeit des Versorgungsablaufes („Algorhythmische Logik“)
--	---

### Evidenzlevel

In den Leitlinien ist die Stärke der zugrunde liegenden "Evidenz" gemäß der Vorgaben der American Society of Clinical Oncology (ASCO) ausgewiesen. Diese bildeten die Grundlage für die Vergabe der Empfehlungsgrade für die vorliegende Leitlinie.

Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz (Level of Evidence, LoE I-V) der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Desch et al., 1999)

[Tab. 4 Levels of evidence nach der American Society of Clinical Oncology]

I	Metaanalyse von multiplen, kontrollierten Studien.  Randomisierte Studien mit wenig falsch-positivem und falsch negativem Fehler (hohe Aussagekraft)
II	Mind. 1 gut geplante, kontrollierte experimentelle Studie.  Rand. Studie mit niedriger Aussagekraft
III	Studie ohne Randomisierung bzw. nicht prospektiv (Kohorten-, Fall-Kontroll-Studie)
IV	>1 nichtexperimentelle vergleichende Studie.
V	Meinungen von Experten und Expertenkommissionen.

## Empfehlungsgrade für Interventionen

Als Schema für die Einteilung der Empfehlungsgrade werden die Vorgaben der Canadian Task force on Preventive Health Care, das sogenannte Grade of Recommendation (GoR A-D) gewählt:

[Tab 5 Grade of Recommendation nach Canadian Task force on Preventive Health Care]

A	Level I "Evidenz".  Schlüssige Ergebnisse multipler Studien der Level II, III oder IV
B	Level II, III oder IV "Evidenz" mit überwiegend schlüssigen Ergebnissen
C	Level II, III oder "Evidenz" mit widersprüchlichen Ergebnissen
D	>1 nichtexperimentelle vergleichende Studie.  Geringe oder keine empirische "Evidenz"

### 1.8.2 Bewertung von Leitlinien

Es gibt verschiedene Verfahren um die Qualität von Leitlinien zu bewerten, hierzu zählt die Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE-Instrument) und das Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Das AGREE-Instrument wurde im Vereinigten Königreich 2001 entwickelt um Leitlinien nach ihrer Qualität zu bewerten, in Deutschland ersetzte das DELBI-Verfahren 2005 die Checkliste „Methodischen Qualität von Leitlinien“.

Beide Verfahren sind in sechs bzw. acht Domänen mit 23 bzw. 34 Schlüsselbegriffen unterteilt, die jeweils eine separate Dimension der Leitlinienqualität abdecken. Dabei sind die ersten sechs Domänen identisch, sie wurden für das DELBI direkt vom AGREE übernommen.

Die Domänen sieben und acht beim DELBI-Instrument beschreiben die „Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem“ und die „Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien“. Domäne acht wurde nachträglich im Jahr 2008 hinzugefügt. (siehe Tabelle 6)

Beide Verfahren wenden die gleiche Bewertungsskala an. Dabei werden von mindestens zwei, am besten vier Gutachtern zu jedem Kriterium (1 - 23 bzw. 34) zwischen 1 (trifft überhaupt nicht zu) und 4 (trifft voll zu) Punkte vergeben. Danach werden die Punkte pro Kriterium und pro Domäne nach einer bestimmten Formel berechnet. Alle acht Domänen sind jedoch unabhängig und werden nach der Bewertung nicht zu einer einzigen Qualitätsnote zusammengefasst. Tabelle 6 stellt beide Verfahren gegenüber.

[Tab 6: Vergleich von AGREE- und DELBI-Instrument nach den Gebrauchsanweisungen für AGREE und DELBI]

<b>Domäne</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>1 Geltungsbereich und Zweck</b> <b>(Kriterium 1-3)</b>	bezieht sich auf das Gesamtziel einer Leitlinie, die spezifischen medizinischen Fragen und die Patienten-Zielgruppe.
<b>2 Beteiligung von Interessengruppen</b> <b>(Kriterium 4-7)</b>	fokussiert darauf, in welchem Maße die Leitlinie die Sicht ihrer beabsichtigten Anwender verkörpert.
<b>3 Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung</b> <b>(Kriterium 8-14)</b>	bezieht sich auf das Verfahren, mit dem die Evidenz gesammelt und aufgebaut wurde, sowie auf die Methoden für die Formulierung und Aktualisierung der Empfehlungen.
<b>4 Klarheit und Gestaltung</b> <b>(Kriterium 15-18)</b>	beschäftigt sich mit der Sprache und dem Format der Leitlinie.

<b>5 Anwendbarkeit</b>  <b>(Kriterium 19-21)</b>	betrifft die wahrscheinlichen Auswirkungen der Anwendung einer Leitlinie bezüglich Organisation, Verhalten und Kosten.
<b>6 Redaktionelle Unabhängigkeit</b>  <b>(Kriterium 22-23)</b>	befasst sich mit der Unabhängigkeit der Empfehlungen sowie mit der Offenlegung möglicher Interessenkonflikte seitens der Leitlinien-Entwicklungsgruppe.
<b>7 Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem (nur DELBI)</b>  <b>(Kriterium 24-29)</b>	Beschreibt zusätzliche Qualitätskriterien einer Leitlinie, die im deutschen Gesundheitswesen zur Anwendung kommen soll.
<b>8 Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien (nur DELBI ab 2008)</b>  <b>(Kriterium 30-34)</b>	bezieht sich auf das Verfahren, mit dem bereits existierende Leitlinien gesammelt, bewertet, ausgewählt und bei der Formulierung von Empfehlungen berücksichtigt wurden.

### 1.8.3 S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren (2007)

Die Leitlinie zur Diagnose, Therapie und Nachsorge maligner Ovarieller Tumoren wurden im Jahr 2000 bei der AWMF angemeldet und 2005 als Stufe 1 Leitlinie mit dem Titel mit dem Titel „Diagnostische und therapeutische Standards bei malignen Ovarialtumoren“ durch die Mitglieder der Kommission Ovar der AGO publiziert (Schmalfeldt et al., 2006). Bis zum Jahr 2007 wurde die S1 Leitlinie überarbeitet und hält seitdem den Entwicklungsgrad S2k. Es ist eine Umwandlung der Leitlinie in eine S3-Leitlinie für Februar 2012 geplant. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) gibt zudem seit 2007



jährlich aktualisierte Empfehlungen zur letzten aktuellen Leitlinie heraus bzw. bestätigt damit auch indirekt die weitere Gültigkeit der Leitlinie (AWMF and ÄZQ, 2007b).

Die Empfehlungen der S2k-Leitlinie hinsichtlich Borderlinetumoren des Ovars beinhalten folgende Punkte:

- Eine adäquate histologische Diagnosesicherung und Subtypisierung nach WHO beim Borderlinetumor ist erforderlich. (LoE III, GoR A)
- Ein sorgfältiges chirurgisches Staging ist erforderlich und sollte neben der radikalen Tumorentfernung stets die Inspektion des Abdomens mit Gewinnung einer abdominellen Spülzytologie und peritonealer Biopsien sowie eine Omentektomie umfassen. Ziel des operativen Vorgehens ist stets die komplette Tumorsektion mit der Vermeidung der intraoperativen Tumorzellverschleppung bzw. Ruptur. (LoE III, GoR A)
- Ein Nutzen einer adjuvanten postoperativen Chemotherapie, intraperitonealen Radionuklidtherapie oder perkutanen Strahlentherapie wurde bei Borderline- Tumoren bislang nicht gezeigt. (LoE III, GoR A)

In der jährlichen Empfehlung der AGO wurde die Leitlinie bis zur letzten Empfehlung im September 2010 um folgende Punkte erweitert (Die geänderten oder neuen Passagen im Vergleich zum Vorjahr sind jeweils kursiv geschrieben):

Empfehlungen Januar 2008:

keine Änderungen zur Sk2-Leitlinie von 2007

Empfehlungen Juni 2009:

- Eine adäquate histologische Diagnosesicherung und Subtypisierung nach WHO beim Borderlinetumor ist erforderlich. *Dies schließt die Charakterisierung vorhandener Implantate (invasiv - nicht invasiv), sowie Angaben zur Mikroinvasion ein.*

- *Bei intestinalen muzinösen Borderline-Tumoren sollte eine Ovarmetastase bei extraovariellem muzinösem Tumor grundsätzlich durch Appendektomie und histologisch, ggf. auch immunhistologische Untersuchungen ausgeschlossen werden.*
- Ein sorgfältiges chirurgisches Staging ist erforderlich und sollte neben der *kompletten* Tumorentfernung stets die Inspektion des Abdomens mit Gewinnung einer Spülzytologie, *Resektion aller auffälligen Areale und peritonealer Biopsien unauffälliger Areale*, sowie eine Omentektomie umfassen. *Da der Lymphknotenstatus keine gesicherte prognostische oder therapeutische Konsequenz hat, ist die Lymphonodektomie kein integraler Bestandteil der Staging-OP.*
- *Operationsvariablen wie Tumorrupturn, laparoskopisches Vorgehen anstatt Laparotomie, Zystektomie anstatt Ovariectomie, sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilateraler Salpingoophorektomie sind mit höheren Rezidivraten assoziiert, was allerdings nur einen geringen Einfluss auf die Prognose bezüglich des Überlebens zu haben scheint.*
- Ein Nutzen einer adjuvanten Therapie wurde bei Borderline-Tumoren bislang nicht gezeigt.
- *Die Nachbeobachtung bei Borderline-Tumoren muss den zeitlichen Verlauf der Erkrankung berücksichtigen und sollte deshalb über mindestens 10-15 Jahre erfolgen.*

#### Empfehlungen September 2010:

- Eine adäquate histologische Diagnosesicherung und Subtypisierung nach WHO beim Borderlinetumor ist erforderlich. Dies schließt die Charakterisierung vorhandener Implantate (invasiv - nicht invasiv), sowie Angaben zur Mikroinvasion ein.

- Bei intestinalen muzinösen Borderline-Tumoren sollte eine Ovarmetastase eines extraovariellen muzinösen Tumors ausgeschlossen werden.
- *Eine Appendektomie ist zum Ausschluss einer primären Appendixneoplasie erforderlich. Die Möglichkeit eines schleimbildenden Primärtumors anderer Lokalisation sollten bedacht werden.*
- Ein sorgfältiges chirurgisches Staging ist erforderlich und sollte neben der kompletten Tumorentfernung stets die Inspektion des Abdomens mit Gewinnung einer Spülzytologie, Resektion aller auffälligen Areale und peritonealer Biopsien unauffälliger Areale, sowie eine Omentektomie umfassen. Da der Lymphknotenstatus keine gesicherte prognostische oder therapeutische Konsequenz hat, ist die Lymphonodektomie kein integraler Bestandteil der Staging-OP.
- *Im Falle noch bestehenden Kinderwunsches/Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion ist ein fertilitätserhaltendes Vorgehen möglich. Über das erhöhte Rezidivrisiko muß aufgeklärt werden.*
- Operationsvariablen wie Tumorruptur, laparoskopisches Vorgehen anstatt Laparotomie, Zystektomie anstatt Ovarrektomie, sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilateraler Salpingoophorektomie sind mit höheren Rezidivraten assoziiert, was allerdings nur einen geringen Einfluss auf die Prognose bezüglich des Überlebens zu haben scheint.
- Ein Nutzen einer adjuvanten Therapie wurde bei Borderline-Tumoren bislang nicht gezeigt.
- Die Nachbeobachtung bei Borderline-Tumoren muss den zeitlichen Verlauf der Erkrankung berücksichtigen und sollte deshalb über mindestens 10-15 Jahre erfolgen.

Man erkennt an der Entwicklung der Empfehlungen der AGO zwischen 2007 und 2010, dass bei der primären Therapie der Borderlinetumore der fertilitätserhaltenden Ansatz sowie dessen Konsequenzen immer stärker berücksichtigt werden, ebenso wie die Notwendigkeit der verhältnismäßig langen Nachbeobachtung und die Entfernung und Aufarbeitung der Appendix bei muzinösem intestinalen Tumortyp.

## **2. WISSENSCHAFTLICHER STELLENWERT DER DISSERTATIONSARBEIT**

Diese monozentrische retrospektive Analyse der Patientinnen mit Borderline Ovarialtumoren am Universitätsklinikum Gießen und Marburg Standort Marburg in der Zeit vom 1.1.2000 bis 31.12.2009 soll Aufschlüsse über die allgemeine Epidemiologie und deskriptive Statistik dieser eher seltenen Tumorentität geben. Analysiert werden die Operationen als solche und das leitliniengerechte Operationsvorgehen aber auch das postoperative Outcome, mit adjuvanten Therapien und der Rezidivrate. Einen besonderen Stellenwert hat die Analyse der Durchführung und der Ergebnisse von histologischen Beurteilungen durch ein Referenzzentrum.

Der wissenschaftliche Stellenwert dieser Analyse wird deutlich, wenn man bedenkt, dass die Daten in die ROBOT-Studie, Retrospective Outcome Survey of Borderline Ovarian Tumors, der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie einfließen. Diese multizentrische Studie wird durch eine große Patientenzahl sehr gute epidemiologische Daten hervorbringen. Die Statistik der Histologischen Verteilung, des operativen Outcomes aber auch die Rolle des Tumormarkers oder die Notwendigkeit einer Referenzpathologie werden die zukünftige klinische Praxis bei der Behandlung und Diagnose von Borderlinetumoren beeinflussen. Auch die Frage nach der adäquaten operativen als auch adjuvanten Therapie von Borderlinetumoren kann mit dieser Fallzahl beantwortet werden und in zukünftige Leitlinien einfließen, da es bisher keine ausreichenden Daten für die optimale Therapie von Borderline Ovarialtumoren gibt (Geomini et al., 2005). Diese Fragestellungen nach Untertherapie oder Übertherapie dieser Patientinnen können durch die ROBOT-Studie gegebenenfalls korrigiert und durch eine Überarbeitung der Leitlinien dann unnötige Operationen oder unnötige Rezidive in Zukunft vermieden werden.

### **3. MATERIAL UND METHODEN:**

#### **3.1 Grundgesamtheit**

Es wurden durch die ICD-10 Verschlüsselung die Patientinnen mit der Diagnose C56 identifiziert, die In der Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, vom 1.1.2000 bis zum 31.12.2009 behandelt wurden. Aus dieser Gruppe wurden die Patientinnen ausgewählt, die ohne Lymphknotensampling operiert wurden, da bei Borderlinetumoren nie Lymphknotensampling erfolgt.

Die elektronischen Akten dieser insgesamt 509 Patientinnen mit der C56 Diagnose wurden im kliniksinternen OrbisMed durchgesehen und schließlich die schriftlichen Akten der Patientinnen mit der Diagnose „Borderlinetumor des Ovars“ bearbeitet.

Hierbei stellte sich heraus, dass 40 Patientinnen in diesem Zeitraum am Universitätsklinikum Gießen und Marburg Standort Marburg mit dieser Diagnose behandelt wurden.

Bei drei Patientinnen war jedoch die endgültige Diagnose nicht „Borderlinetumor des Ovars“ sondern letztlich wurde in Marburg diagnostiziert:

- serös-papilläres Adenokarzinom
- mäßig differenziertes muzinöses Zystadenokarzinom mit serösem Zystadenom vom Borderlinetyp
- papilläres seröses Ovarialkarzinom auf dem Boden eines Borderlinetumors

Durch den Karzinomanteil sind diese Patientinnen nicht in die multizentrische Studie eingeflossen, werden aber aus argumentativen Gründen in dieser Arbeit diskutiert.

Bei einer Patientin ergab die initiale Referenzpathologie ein mäßig differenziertes muzinöses Adneokarzinom vom intestinalen Typ. Und bei drei

weiteren Patientinnen stellte sich in der während der Datenerhebung nachgereichten Referenzpathologie heraus, dass sich die Histologie von den in Marburg diagnostizierten Borderlinetumoren unterschied. Hier lauteten die Diagnosen:

- proliferiertes Oberflächenpapillom des Ovars,
- Mikrofokal atypisch proliferiertes seröses Zystadenom des Ovars
- gering proliferiertes seröses Zystadenom des Ovars

Auch diese Patientinnen können aufgrund ihrer benignen bzw. malignen Referenzpathologie nicht in die multizentrische Studie eingehen.

Zur Diskussion ausgewählter Fälle siehe Kapitel 5.3.

Somit sind insgesamt 33 Patientinnen als Borderlinetumoren des Ovars am Universitätsklinikum Marburg diagnostiziert und behandelt worden. Dies entspricht 6,48% der Gesamtzahl von Ovarialtumor Patientinnen, und damit deutlich weniger, als in der Literatur beschrieben.

## **3.2 Erläuterung der Variablen und deren Erhebung**

Die Erhebung der Daten der Patientinnen mit Borderlinetumor des Ovars erfolgte aus den elektronischen und schriftlichen Akten der Patientinnen und wurde nach dem Erhebungsbogen der ROBOT-Studie der AGO ausgeführt. Die vorliegende Arbeit beschreibt nur die monozentrische Situation der in Marburg retrospektiv erhobenen Daten.

### **3.2.1 Allgemeine Daten:**

Das Geburtsdatum, das Datum der Erstdiagnose, welches als Datum der Primäroperation im ROBOT-Erhebungsbogen definiert war, und Daten über Zweitneoplasien wurden aus den konventionellen Krankenakten der Patientinnen gewonnen.

### 3.2.2 Histologie:

Bei bekannter Histologie wurde unterschieden zwischen serös, muzinös, seromuzinös, endometroid und andere, in diesem Fall dann als Textfeld. Desweiteren wurde bei serösen Borderlinitumoren (S-BOT) nach Microinvasion und mikropapillärem Typ gefragt, sowie bei muzinösen Tumoren (M-BOT) nach intraepitheliale Karzinom und pseudomyxoma peritonei

Die Erhebung dieser Daten erfolgte aus den Pathologiebefunden aus Marburg bzw. aus den Referenzpathologien hervor.

### 3.2.3 Referenzpathologie:

Falls eine Referenzpathologie durchgeführt wurde, sollte zudem noch das Zentrum mit angegeben werden. Als Referenzinstitute wurden Prof. Schmidt und Prof. Kommos aus Mannheim, sowie Prof. Hauptmann aus Halle im ROBOT-Erhebungsbogen vorgegeben. Die Pathologien wurden zum Einen an das Referenzzentrum für Gynäkopathologie Prof. Schmidt/Prof. Kommos in Mannheim geschickt, zum anderen fand sich in vier Fällen eine Referenzpathologie von Prof. Dietel von der Charité Berlin. Nach Abklärung mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie wurde diese neben den Referenzen von Schmidt/Kommos und Hauptmann zugelassen.

### 3.2.4 Primäre Operationsdaten:

Erhoben wurden das Operationsdatum, der Operationszugang mit Laparoskopie, Laparotomie oder Umstieg von Laparoskopie auf Laparotomie sowie Fertilitätserhaltung. Bei den Operationsanteilen wurden folgende Anteile zur Auswahl gestellt, die im Textfeld eingetragen wurden: einseitige oder beidseitige Cystektomie, unilaterale Salpingoophorektomie, bilaterale Salpingoophorektomie, Hysterektomie Omentektomie oder Probenentnahme aus dem Netz, peritoneale Probenentnahme, Zytologie, Lymphonodektomie oder Lymphknoten sampling pelvin, Lymphonodektomie oder Lymphknoten sampling para-aortal, Appendektomie. Bei der bilateralen Salpingoophorektomie, der Hysterektomie und der Appendektomie wurden früher entfernte Adnexe, Uterus oder Appendix auch gewertet.



### 3.2.5 Operationsergebnis:

Zum Operationsergebnis wurden makroskopische Tumorfreiheit, eine Zystenruptur sowie das Stadium nach FIGO, peritoneale Implants und deren Invasivität und Histologie erhoben, außerdem die Lymphknoten- und extraovarielle Beteiligung. Diese Daten gingen aus dem Operationsberichten, den Pathologiebefunden und den Referenzpathologien hervor.

### 3.2.5 Re-Staging-Operation:

Eine eventuell durchgeführte Re-Staging-Operation wurde nach den genau gleichen Parametern wie die Primäroperation bewertet.

### 3.2.6 Tumormarker:

Eine präoperative Erhöhung des Tumormarkers (CA 125) über 35 U/ml konnte aus den Laborbefunden entnommen werden.

### 3.2.7 Adjuvante Therapien:

Bei einer eventuell durchgeführten adjuvanten Therapie nach der Primäroperation wurde zwischen Chemotherapie, Radiotherapie und anderen unterschieden. Im Textfeld erfolgte die Beschreibung des Chemotherapieschemas bzw. der Art der Radiotherapie. Bei der Frage nach einer Second-Look Operation wurde das Datum und der Tumornachweis erhoben. Dieser Tumornachweis bei einer Sekond-Look Operation wurde als Erstrezidiv bewertet und auch dort dokumentiert. Diese Daten gingen aus den Briefen des klinischen Verlaufs sowie der ambulanten Kontrollen hervor.

### 3.2.8 Fertilität der Patientinnen nach Therapie:

Im ROBOT Erhebungsbogen wurde neben der Anzahl der Schwangerschaften und der Anzahl lebender Kinder nach einer durchgeführten Fertilitätstherapie und einer Komplettierungsoperation nach Abschluss des Kinderwunsches gefragt.

### 3.2.10 Rezidive:

Falls ein Rezidiv aufgetreten ist, wurden dieselben Parameter wie beim initialen Tumor erhoben. Dies wurde gegebenenfalls bis zum Drittrezidiv durchgeführt. Für weitere Rezidive wurden nur noch die Zahl der weiteren Rezidive und die maligne Transformation erhoben.

### 3.2.11 Letztes Follow-up und Krankheitsstatus:

Letzter Punkt des Erhebungsbogens der ROBOT-Studie ist das Datum des letzten follow-up mit Status zur Krankheit oder gegebenenfalls das Todesdatum mit der Information zum Tod durch oder mit Krankheit. Für dieses Datum wurde der letzte Eintrag in das OrbisMed System benutzt. Die Patientin wurde als „lebt ohne Erkrankung“ gewertet, wenn sich in diesem letzten Eintrag kein Hinweis auf ein Rezidiv befand.

### 3.2.12 Zusätzlich erhobene Befunde:

Zusätzlich zu diesen Parametern aus dem Erhebungsbogen der ROBOT Studie wurden aus Gründen der deskriptiven Statistik noch folgende Daten erhoben:

Alter bei Menarche,

Alter bei Menopause,

Schwangerschaft vor Erstdiagnose,

Anzahl Geburten und Schwangerschaften,

Rauchen (in Packyears),

Einnahme oraler Kontrazeptiva (in Jahren),

Hormonersatztherapie vor Ersttherapie,

Fertilitätstherapie vor Erstdiagnose,

Androgenisierungserscheinungen,

PCO vor Erstdiagnose,

Familienanamnese im Bezug auf Mamma-, Ovarial- oder Gastrointestinale Tumoren.

Body-Mass-Index (BMI)

Tumor vor Erstdiagnose

Diese Parameter konnten aus den Angaben auf dem Aufnahme- und Untersuchungsbogen der Klinik für Gynäkologie sowie aus den Arztbriefen der Klinik entnommen werden. Der BMI wurde aus Größe und Gewicht des Protokollbogens zur primären Operation der Klinik für Anästhesiologie berechnet.

Jedoch stellte sich heraus, dass im Bezug auf die Parameter „Rauchen (in Packyears)“ und „Einnahme oraler Kontrazeptiva (in Jahren)“ keine klare Aussage zu treffen war. Die Dokumentation auf dem Aufnahmebogen war hier meist ohne eine genaue Angabe der Dauer des Nikotinkonsums oder der Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Somit war es nicht möglich die „packyears“ zu berechnen, oder die Dauer der Einnahme der oralen Kontrazeptiva anzugeben. In Kapitel 5.1 wird dieser Sachverhalt diskutiert.

### **3.3 Statistische Auswertung**

Die Parameter wurden primär nach dem von der AGO vorgegebenen Schlüssel in eine Tabelle von SPSS Statistics Version 17.0.0 eingetragen. Dabei wurde jede Patientin fortlaufend mit einer ID versehen, die sich durch eine räumlich getrennt aufbewahrte und parallel angelegte Microsoft Excel 2003-Datei zuordnen lässt. Dies stellt sich bei den nachträglich verschickten Referenzpathologien als sehr nützlich dar, da dieser Parameter geändert werden musste und drei Patientinnen aus der deutschlandweiten ROBOT-Studie ausgeschlossen werden mussten.

Die Variablen des ROBOT-Erhebungsbogens wurden in der SPSS Tabelle in genau der gleichen Reihenfolge erstellt (VAR1 - VAR15.2). Die zusätzlichen

Parameter wurden als Variable Z1 – Z12 bezeichnet und am Ende der Tabelle eingefügt.

Sämtliche Tabellen und Grafiken wurden aus diesen Daten mit SPSS Statistics Version 17.0.0 erstellt.

Vor der Datenerhebung wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% festgelegt ( $\alpha = 0,05$ ).

Der Erhebungsbogen mit Eingabeschlüssel befindet sich im Anhang.

## **4. ERGEBNISSE:**

### **4.1 Grundgesamtheit:**

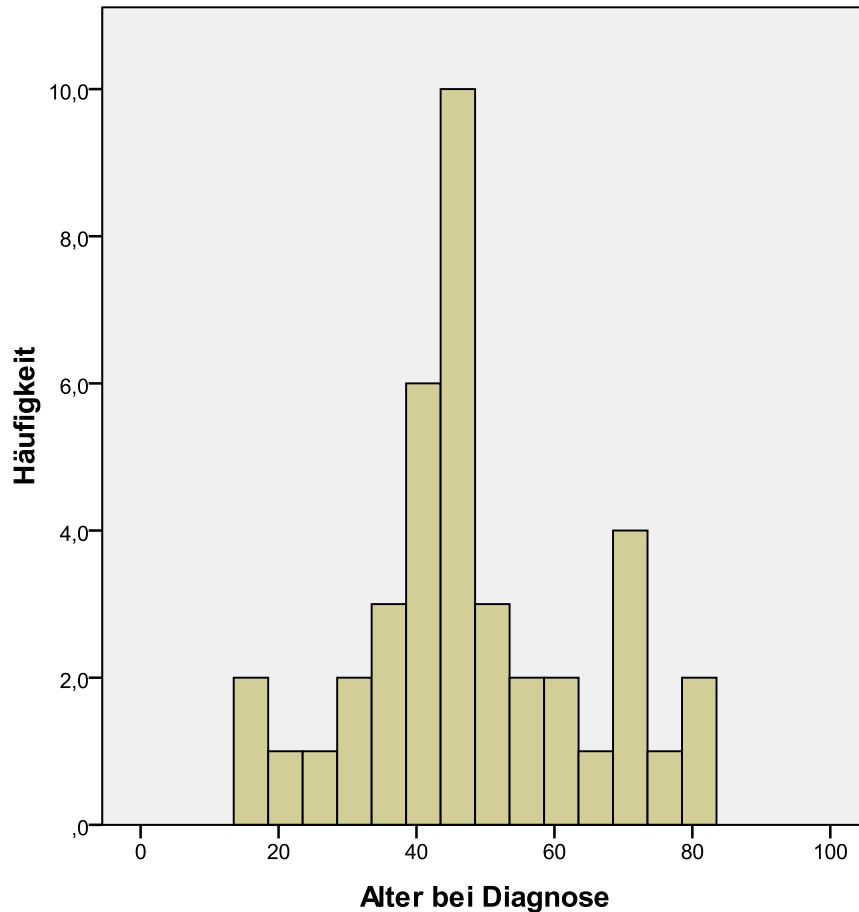
Insgesamt wurden am Universitätsklinikum Marburg in den Jahren 2000-2009 509 Patientinnen mit der ICD-10 C56 „bösartige Neubildung des Ovars, und 537 Patientinnen mit der Diagnose D27 „gutartige Neubildung des Ovars stationär behandelt.

Der Anteil der Patientinnen mit Borderlinetumor an den Patientinnen mit der ICD-10 Diagnose C56 Bösartige Neubildung des Ovars beträgt 6,48% im Patientengut der Universitätsklinik Marburg.

### **4.2. Epidemiologische Daten und Risikofaktoren:**

Die 40 eingeschlossenen Patientinnen hatten zum Diagnosezeitpunkt ein mittleres Alter von 48,2 Jahren, was mit den Daten aus großen Epidemiologischen Studien übereinstimmt. Die jüngste Patientin war 17, die älteste 81 Jahre alt, dies zeigt die große Zeitspanne in der Borderlinetumore des Ovars auftreten können, und wie wichtig gerade bei jungen Patientinnen die Diskussion der fertilitätserhaltenden Therapie ist. Grafik 4 zeigt die Altersverteilung der Patientinnen am Universtitätsklinikum Marburg. 24 (60%) waren zum Zeitpunkt der Diagnose noch nicht in der Menopause und wären theoretisch Kandidaten für eine solche fertilitätserhaltende Therapie. Das durchschnittliche Alter der Menopause bei den bereits postmenopausalen Frauen waren 50,4 Jahre mit einem Minimum von 40 Jahren und einem Maximum von 64 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei Menarche waren 13,3 Jahre mit einer Range von 11 bis 17 Jahren. Der mittlere Body-Mass-Index betrug 26,91 kg/m<sup>2</sup> und erstreckt sich zwischen Werten von 18 bis 41 kg/m<sup>2</sup>. 28 Frauen (70%) waren vor dem Zeitpunkt der Erstdiagnose schwanger. Die Anzahl der Schwangerschaften beläuft sich im Mittel auf 2,57 mit einem Maximum von sechs Schwangerschaften. 26 Patientinnen (65%) gebaren vor ihrer Erstdiagnose Kinder, im Mittel 1,67 Kinder mit einem Maximum von 4 Kindern. Ob diese Frauen ihre Kinder gestillt haben lässt sich nicht zurückverfolgen, da nur bei zwei Patientinnen hier eine Angabe im

Anamnesebogen zu finden war. 18 Patientinnen (45%) waren laut Anamnesebogen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Nichtraucher, bei acht Frauen (20%) wurde keine Angabe gemacht, die 14 Raucherinnen (35%) erstreckten sich bei der Anzahl der Packyears von zwei bis hin zu 70. Bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva zeigten sich ähnliche Schwierigkeiten bei der Datenerhebung. Bei 18 Patientinnen fehlte diese Angabe, 21 Patientinnen nahmen keine „Pille“ zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein, eine Patientin nahm seit 22 Jahren orale Kontrazeptiva ein. Keine der Patientinnen hatte eine Hormonersatztherapie bekommen. Eine Patientin hatte sich vor der Erstdiagnose eine Fertilitätstherapie unterzogen. Keine Patientin zeigte Androgenisierungserscheinungen. Bei keiner Patientin gab es Hinweise auf polycystische Ovarien vor Erstdiagnose.



[Grafik 4 Altersverteilung der Patientinnen mit Borderlinetumor zusammengefasst in Altersgruppen 13-19, 19-24, 25-29, 29-34, 34-39, 39-44, 45-49, 49-54, 54-59, 59-64, 64-69, 69-74, 74-79, 79-84]

### 4.3 Histologie:

Bei der Verteilung der Histologien zeigt sich, dass die serösen Tumore mit 67,5%, im Vergleich zu 32,5% mit muzinöser Histologie, den größeren Anteil ausmachen.

Von den 27 Patientinnen mit seröser Histologie zeigten zwei (7,4%) einen mikroinvasiven Typ, und sieben Patientinnen (29,4%) einen mikropapillären Typ. Bei den muzinösen Borderlinetumoren gab es einen (7,7%) mit intraepithelalem Karzinom und keinen mit Mikroinvasion. Bei vier Patientinnen (10%) trat ein Pseudomyxoma peritonei auf.

#### 4.4 Referenzpathologien

Von den 40 untersuchten Patientinnen lag bei 19 (47,5%) eine Referenzpathologie des Instituts für Gynäkopathologie Mannheim durch Prof. Schmidt und Prof. Kommos vor. Bei vier (10%) Patientinnen wurde die Zweitbegutachtung von Prof. Dietel von der Charité Berlin durchgeführt. Nach Rücksprache mit der AGO wurden auch diese als Referenzpathologie anerkannt. Zwei Patientinnen (5%) wurden von externen Krankenhäusern mit der Diagnose Borderlinetumor des Ovars an das Universitätsklinikum Marburg überwiesen. Hier lag keine schriftliche Referenzpathologie vor, somit bleibt unklar, ob diese durchgeführt wurde, oder nicht. Drei Patientinnen (10%) wurden im weiteren postoperativen Verlauf mit invasiven Karzinomen diagnostiziert, womit sich die Referenzpathologie für Borderlinetumoren erübrigte. Bei einer Patientin ergab die Referenzpathologie ein invasives Adenokarzinom. Bei elf Patientinnen wurde primär keine Referenzpathologie durchgeführt, hier liegt lediglich die Diagnose des Instituts für Pathologie am Universitätsklinikum Marburg vor. Während der Datenerhebung wurden die aufbewahrten Proben von zehn dieser Patientinnen nach Mannheim zur Begutachtung geschickt, von einer Patientin war die Probe nicht mehr auffindbar. Dabei bestätigten Prof. Kommos/Schmidt die Diagnose aus Marburg in sieben Fällen. Drei Fälle waren sozusagen „überdiagnostiziert“, da sich hier durch die Referenzpathologie benigne Tumoren des Ovars zeigten; die Diagnosen lauten proliferiertes Oberflächenpapillom des Ovars, Mikrofokal atypisch proliferiertes seröses Zystadenom des Ovars, gering proliferiertes seröses Zystadenom des Ovars. Ein Fall in Marburg war „unterdiagnostiziert“, da die Referenzpathologie ein invasives Karzinom nachweisen konnte. Die Diagnose lautete hier mäßig differenziertes muzinöses Adenokarzinom vom intestinalen Typ.

Tabelle 7 zeigt einen Überblick über die Referenzpathologien der Fälle



[Tab. 7 Referenzpathologien]

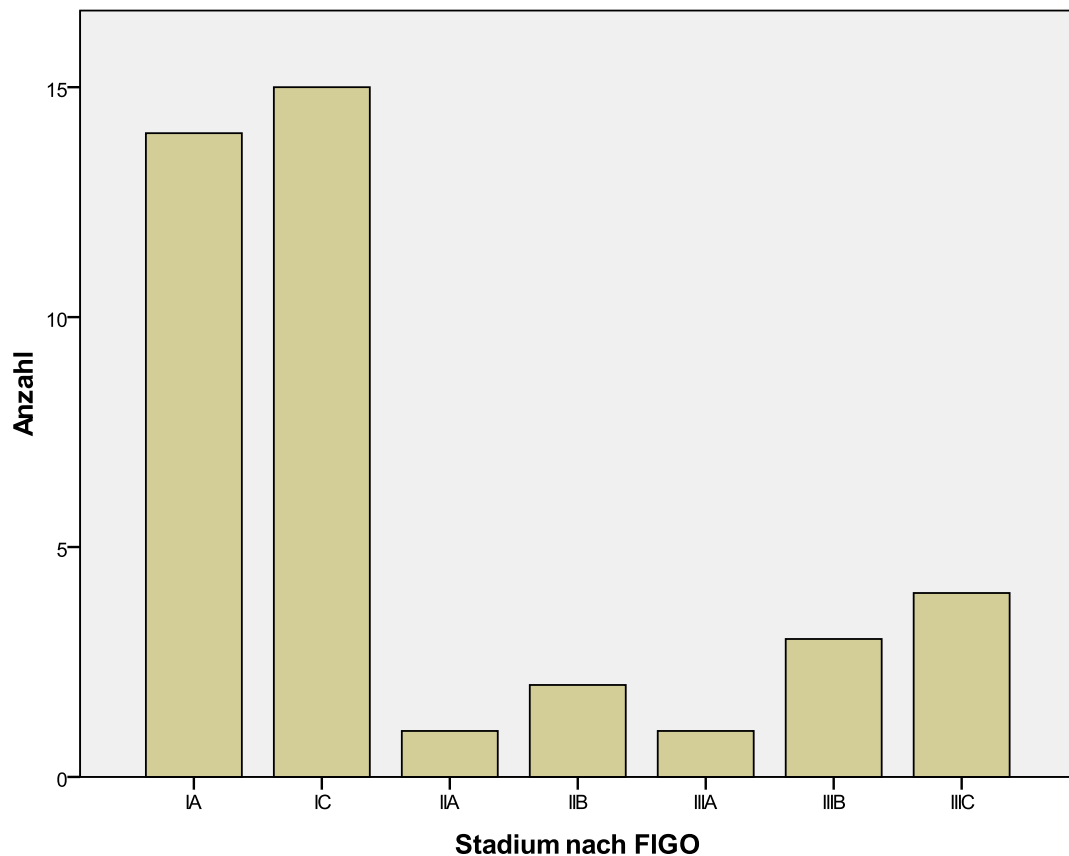
Gesamtzahl der Patientinnen	40/37*
Referenzpathologie Kommos/Schmidt	19 (47,5% / 51,4%*)
Referenzpathologie Dietel	4 (10% / 10,8%*)
Differierende primäre Referenzpathologie	1 (2,5%/2,7%*)
Referenzpathologie primär nicht durchgeführt	17 (42,5% / 45,9%*)
davon extern diagnostiziert	2
davon im Verlauf als maligne diagnostiziert	3
Nachträgliche Referenzpathologie durch Kommos/Schmidt	10 (25% / 27%*)
davon Diagnose aus Marburg bestätigt	7 (70%)
davon nicht bestätigt, benigne	3 (30%)
davon nicht bestätigt, maligne	0 (0%)
*abzüglich drei Patientinnen, die im Verlauf bereits in Marburg mit invasiven Karzinomen diagnostiziert wurden. genauere Diskussion dieser Fälle siehe Kapitel	

#### 4.5 Tumorstadium und Re-Staging Operation

Grafik 5 zeigt die Verteilung des initialen Tumorstadiums nach FIGO bei der primären Operation. Es zeigt sich, dass der größte Teil der operierten Patientinnen noch kein fortgeschrittenes Tumorleiden hatte. 72,5% der Fälle befinden sich im FIGO Stadium I, 7,5% im Stadium II und 20% im Stadium III. Insgesamt acht Patientinnen (20%) hatten peritoneale Implants, wovon eine invasive peritoneale Implants aufwies. Keine Patientin hatte eine

Lymphknotenbeteiligung. Bei zwei Patientinnen gab es eine extraovarielle Manifestation, zum Einen die Infiltration von Harnblase, Dünndarm und Ureter, zum Anderen ein muzinöses Zystadenom der Appendix mit low-grade Atypien.

Bei 17 Patientinnen (42,5%) wurde eine Re-Staging Operation durchgeführt. Diese wurde im Durchschnitt 34 Tage nach der primären Operation durchgeführt die früheste nach drei Tagen, die späteste nach 204 Tagen. 76,5% der Re-Staging Operationen fanden innerhalb eines Monats nach Primäroperation statt. Es zeigt sich ein sogenanntes Up-staging, d.h. ein höheres Stadium nach FIGO nach einem kompletten operativen Staging, lediglich in drei Fällen (17,6%). Bei den Restlichen ergab sich durch die ausgedehntere Untersuchung kein neues Tumorstadium.



[Grafik 5, Tumorstadium nach Primäroperation nach FIGO]

#### **4.6 Tumormarker CA-125**

Der Tumormarker CA-125 war bei insgesamt 20 Patientinnen (50%) initial erhöht, d.h. der Wert lag präoperativ über 35U/l. Von den elf Patientinnen im FIGO Stadium II und III war bei zehn Patientinnen (90,1%) der CA 125 präoperativ erhöht. Im Stadium I zeigt sich, dass bei der Mehrheit der Patientinnen der Tumormarker präoperativ nicht erhöht war. Von 14 Patientinnen im Stadium IA hatten vier (28,6%) erhöhte Werte, acht (57,1%) nicht erhöhte Werte, bei zwei Patientinnen (14,3%) war der Wert nicht angegeben. Im Stadium IC mit 15 Patientinnen hatten sechs (40%) erhöhte und neun (60%) nicht erhöhte Werte von CA 125. Insgesamt waren bis auf eine Patientin alle mit nicht erhöhten Werten (n=20, 50%) im Stadium I nach FIGO. Beim einzigen Rezidiv in diesem Patientenkollektiv war CA 125 beim Rezidiv erhöht. Bei der Betrachtung der Histologie zeigt sich, dass bei 9 der 13 Patientinnen (69,2%) mit muzinösen Tumoren erhöhte CA125 Werte präoperativ nachgewiesen werden konnten. Bei den 27 Patientinnen mit seröser Tumorentität war bei 11 (40,7%) CA125 präoperativ erhöht.

#### **4.7 Operative Daten:**

Bei 12 (30%) der Patientinnen war der primäre Operationszugang eine Laparoskopie. In einem Fall (2,5%) ist noch bei der ersten Operation auf eine Laparotomie konvertiert worden. 67,5% der Patientinnen (n=27) wurden primär laparotomiert. Bei den insgesamt 17 Re-Staging Operationen wurde immer die Laparotomie als Zugangsweg gewählt.

Das Operationsergebnis ist bei 36 Patientinnen bekannt (90%), diese 36 (100%) waren bei Primäroperation makroskopisch tumorfrei, bei 10 kam es zur intraoperativen Ruptur der Zyste/des Tumors. Bei vier Patientinnen (10%) konnten diese Daten nicht erhoben werden. Bei den 17 durchgeführten Re-Staging Operationen ist bei allen das Ergebnis bekannt, alle waren tumorfrei und bei keiner Re-Staging OP kam es zur Ruptur von Zyste oder Tumor.

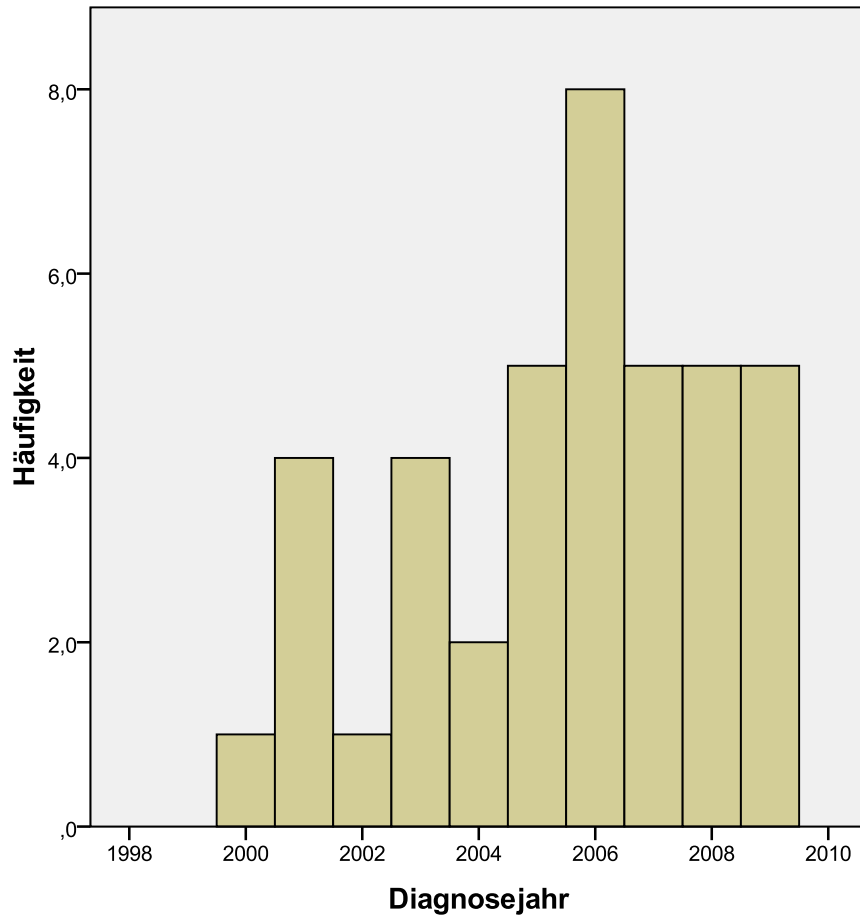
Bei acht Patientinnen (20%) wurde ein Lymphknotensampling in der Primär- oder Re-Staging Operation durchgeführt.

Initial wurden 11 Patientinnen (27,5%) fertilitätserhaltend therapiert, bei der Re-Staging-Operation, die bei 10 dieser Patientinnen durchgeführt werden musste, entschied man sich bei 5 Patientinnen (12,5%) für den Erhalt der Zeugungsfähigkeit. Somit wurden insgesamt 6 Patientinnen (15%) die Fertilität erhalten.

Bei drei Patientinnen (7,5%) wurde eine Second-Look Operation durchgeführt. Diese fanden nach vier, fünf und 30 Monaten statt. Bei keiner Patientin konnte ein Tumorrezidiv nachgewiesen werden.

#### **4.8 Leitliniengerechte Operation und Staging**

Die Entwicklung der Leitlinien in Deutschland wurde in Kapitel 1.8 dargestellt. Es stellt sich die Frage, wie viele Patientinnen nach den, zum Operationszeitpunkt aktuellen, Leitlinien diagnostiziert und therapiert wurden. Vor 2007 wird bezug auf die S1 Leitlinie von 2005 genommen. Desweiteren wird aber auch nach der sk2 Leitlinie von 2007 bewertet. Diese Bewertung ist mit \* gekennzeichnet. Vor 2005 sind keine Leitlinien bekannt, weshalb nur nach der sk2 Leitlinie bewertet wird. Es zählen immer die Gesamtoperationsanteile aus Primäroperation und Re-Staging Operation. Grafik 6 zeigt die Anzahl der operierten Patientinnen mit Diagnose Borderline Tumor des Ovars pro Jahr am Universitätsklinikum Marburg, in Tabelle 8 werden zudem noch die fehlenden bzw. die, über die Empfehlung der Leitlinien hinausgehenden Operationsanteile aufgeführt. Falls zusätzlich zu den in den Leitlinien noch weitere Operationsanteile durchgeführt wurden, wird der Fall als leitliniengerecht operiert gewertet.



[Grafik 6 Anzahl der operierten Patientinnen pro Jahr]

[Tab. 8 Bewertung der Operationen nach Leitlinien am Universitätsklinikum Marburg (\* nach sk2 Leitlinie von 2007)]

Jahr	Patientinnen operiert	davon leitliniengerecht nach S1/Sk2*	fehlende Anteile	Darüber hinausgehende Operationsanteile
2000	1	- / 1 (100%)*	-*	LK-Sampling
2001	4	- / 0 (0%)*	Spülzytologie (3), Peritoneal-PEs (4), Omentektomie (2)	Appendektomie bei seröser Histologie (3), LK-

				Sampling (1)
2002	1	- / 0 (0%)*	Spülzytologie, Peritoneal-PEs, Hysterektomie, Adnexektomie bds	-
2003	4	- / 2 (50%)	Spülzytologie (2), Peritoneal-PEs (1)* Appenektomie bei muzinöser Histologie (1)*	Ileum- segmentresektion (1)
2004	2	/ 2 (100%)*	-*	LK-Sampling (1)*, Appendektomie bei seröser Histologie (1)*
2005	5	- / 3 (60%)*	Appendektomie bei muzinöser Histologie (2)*	LK-Sampling (2), Appendektomie bei seröser Histologie*
2006	8	8 (100%)*	-	Peritoneumresekti on (1); Appendektomie bei seröser Histologie (3 Fälle), LK- Sampling (1)
2007	5	5 (100%)	-	Beckenwand- freilegung (1); LK- Sampling (1)

2008	5	5 (100%)	-	LK-Sampling (1)
2009	5	5 (100%)	-	-

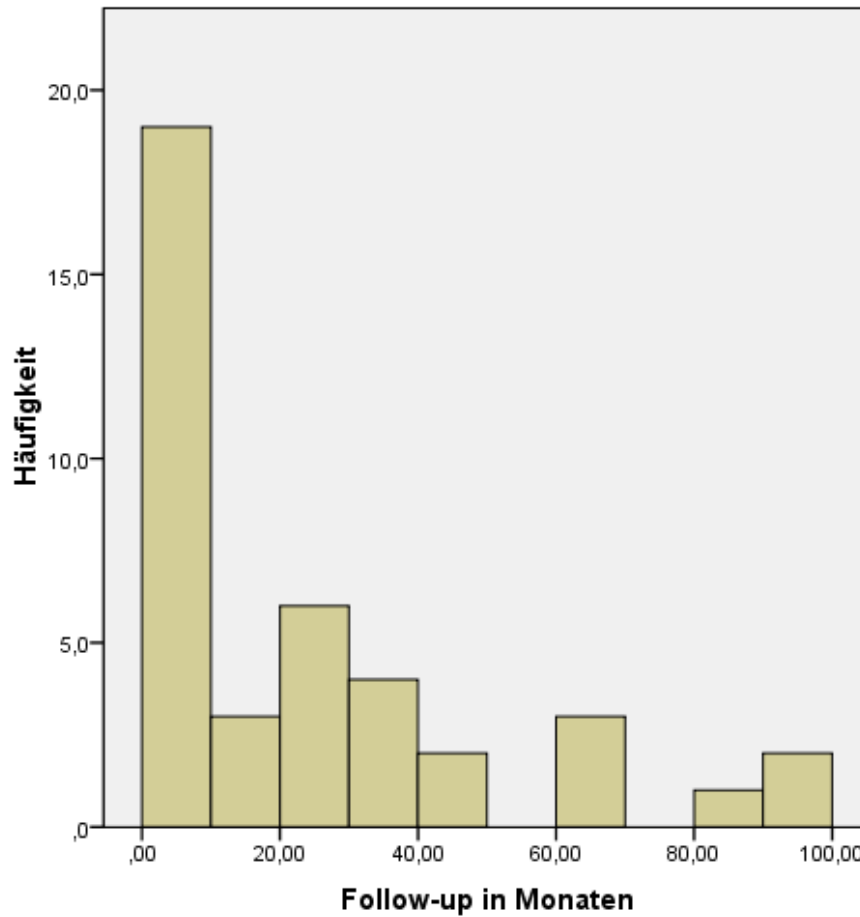
Sehr deutlich ist hier zu sehen, dass nach Einführung der Leitlinien diese in Marburg auch zu 100% umgesetzt wurde.

#### **4.9 Adjuvante Therapie:**

Bei sechs Patientinnen wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt. Dies waren zum Einen Patientinnen, die noch im Verlauf entweder in Marburg oder durch die Referenzpathologie mit invasiven Karzinomen diagnostiziert wurden, und zum Anderen Patientinnen mit Borderlinetumor aus dem Jahr 2001 (siehe auch Kap 5.2.7). Die adjuvante Therapie bestand immer aus einer Chemotherapie, eine Radiotherapie wurde nie durchgeführt. Bei einer Patientin bestand die Chemotherapie aus einer Kombination von 5-Fluoruracil und Leukovorin, bei den vier weiteren aus Taxol und Carboplatin, bei einer Patientin aus einer Carboplatin Monotherapie.

#### **4.10 Follow-up und Krankheitsstatus**

Grafik 7 zeigt die Dauer des Follow-up. Die mittlere Dauer des Follow-up lag bei 23,41 Monaten. Fast die Hälfte der Patientinnen konnte weniger als ein Jahr nachverfolgt werden. Dies liegt sicherlich an der Erhebung des Datums des letzten Follow-up. (Siehe Kap 5.1) Alle Patientinnen leben zum Erhebungszeitpunkt ohne Erkrankung.



[Grafik 7, Dauer des Follow-up in Monaten]

#### 4.11 Rezidiv und Tumorprogression

Bei einer Patientin kam es zu einem Rezidiv des Tumors. Dieses trat 21 Monate nach Erstdiagnose auf. Die Patientin wurde initial nur zystektomiert. Das Rezidiv trat sowohl im ipsi-, also auch im kontralateralen Ovar auf und stellte sich als Borderlinetumor mit Mikroinvasion mit Anteilen eines low-grade invasiven Karzinoms dar. Die Therapie bestand aus einer nicht-fertilitätserhaltenden Operation via Laparotomie, gefolgt von einer Chemotherapie mit Carboplatin. Die Patientin lebt zum Erhebungszeitpunkt ohne Hinweis auf die Tumorerkrankung.



#### 4.12. Zweitneoplasie, Tumoren vor Erstdiagnose, Familiäre Belastung

Bei einer Patientin trat eine Zweitneoplasie im Verlauf auf. Die Patientin erkrankte ein Jahr nach der Diagnose des Borderlinetumors an einem Invasiv-duktalem Mamma Karzinom.

Insgesamt litten sechs Patientinnen (15%) vor der Diagnose des Borderlinetumors an einer anderen Tumorerkrankung. Bei zwei Patientinnen wurde ein invasives duktales Mammakarzinom zeitgleich festgestellt. Jeweils eine Patientin hatte ein Nierenzellkarzinom, ein nicht näher bezeichnetes Mamma Karzinom, einen hochdifferenzierten Neuroendokrinen Tumor des Ileums und eine Akute Myeloische Leukämie. Es zeigt sich, dass die Hälfte der Neoplasien vor Erstdiagnose Mamma Karzinome waren.

Insgesamt hatten 14 Patientinnen (35%) eine positive Familienanamnese hinsichtlich Mamma- (n=9, 22,5%), Ovarial- (n=3, 7,5%) oder Gastrointestinalen (n=4, 10%) Karzinomen. Eine Patientin hatte sowohl Mamma als auch Ovarialkarzinome in der Familie, eine weitere Ovarial- und Gastrointestinale Karzinome.

#### 4.12 Übersichtstabelle

[Tab. 9 Übersicht über die Daten der Patientinnen mit Borderlinetumor (fehlende Prozent auf 100%: „keine Angabe“ \*Aussage zu den packyears nicht möglich, siehe dazu Kap. 5.1]

Patientinnen gesamt (n)	40
Alter bei Diagnose (in Jahren)	48,2 (17-81)
BMI median (in kg/m <sup>2</sup> )	26,97 (18,0 – 41,0)
<b>Hormonstatus:</b>	
Prämenopausal	25 (62,5%)

Postmenopausal	14 (40%)
<b>Risikofaktoren:</b>	
Familienanamnese positiv	9 (22,5%)
Raucherinnen	18 (45%)
Orale Kontrazeptiva	1*
PCO	0
Hormonersatztherapie	1
Fertilitätstherapie	0
Androgenisierungserscheinungen	0
Positive Familienanamnese	14 (35%)
<b>Fertilität:</b>	
Patientinnen schwanger vor ED	28 (75%)
Anzahl Schwangerschaften (MW)	2,57
Patientinnen geboren vor ED	26 (65%)
Kinder vor ED (MW)	1,67
Schwangerschaften nach ED	0
<b>Histologie</b>	
Serös:	27 (67,5%)
davon mikroinvasiv	2 (7,4%)
davon mikropapillär	7 (29,4%)
Muzinös:	13 (32,5%)
davon mit intraepitheliale Karzinom	1 (7,7%)

davon mikroinvasiv	0
pseudomyxoma peritonei	4 (30,8%)
<b>Stadien (FIGO)</b>	
IA	14 (35%)
IB	0
IC	15 (37,5%)
IIA	1 (2,5%)
IIB	2 (5%)
IIC	0
IIIA	1 (2,5%)
IIIB	3 (7,5%)
IIIC	4 (10%)
CA 125 präoperativ erhöht	20 (50%)
<b>Primäroperation</b>	
Laparoskopie	12 (30%)
Laparotomie	27 (67,5%)
Konversion	1 (2,5%)
radikal	29 (72,5%)
konservativ (fertilitätserhaltend)	11 (27,5%)
auch nach Re-Staging konservativ	6 (15%)
<b>Staging</b>	
komplett	31 (77,5%)

inkomplett	8 (20%)
nicht durchgeführt	1 (2,5%)
Second-Look Operation durchgeführt	2 (7,5%)
Adjuvante Therapie durchgeführt	6 (22,5%)
Follow up in Monaten	23,41 (0,23 – 95,74)
Rezidiv	1 (2,5%)
Progression Entität	1 (2,5%) BOT mit low grade invasivem Karzinom
Tumor vor ED	6 (15%)
Tumor nach ED	1 (2,5%)

## **5. DISKUSSION**

### **5.1 Aspekte der Datenerhebung**

#### **5.1.1 Erhebung der Daten für die AGO**

Bei der Erhebung der Daten für den Bogen der AGO stellten sich keine Probleme bei den genauen Daten, operativen Ergebnissen, Tumorstadien, Laborparametern oder Rezidiven dar. Die Parameter „Datum des letzten Follow-Up“, „Zweitneoplasie“ und „Schwangerschaft nach Erstdiagnose“ sollen hier diskutiert werden. Für das Datum wurde der letzte Orbis-Med Eintrag gewertet. Diese können auch von anderen Kliniken innerhalb des Universitätsklinikums Marburg gewesen sein. Dies zeigt jedoch nur, dass die Patientin zum besagten Zeitpunkt lebt und zwar ohne klinische Symptome eines Tumorrezidivs. Die hieraus berechneten Überlebensdaten werden folglich tendenziell eher unterschätzt, da die Patientin auch nach diesem letzten Eintrag noch leben kann. Der Krankheitsstatus könnte im Gegensatz dazu eventuell überschätzt werden - zu gesund - da das angegebene Follow-Up dann mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht adäquat, mit klinischer Untersuchung und vaginaler Sonographie, durchgeführt wurde, sondern lediglich darauf beruht, dass die Patientin keine Symptome angibt.

Bei der Zweitneoplasie stellt sich ein ähnliches Problem dar, denn eine Diagnose, die nicht am Universitätsklinikum Marburg erfolgt ist, wird durch diese Analyse nicht erfasst. Es ist hier also durchaus möglich, dass mehr Patientinnen eine Zweitneoplasie nach dem Borderlinetumor erlitten haben.

Desweiteren stellt sich ein Problem bei der Frage nach einer Schwangerschaft nach der Erstdiagnose. Falls die Geburt nicht am Universitätsklinikum Marburg erfolgt ist, so ist sie nicht in die Erhebung mit eingeflossen. Somit wird die Fertilität der Patientinnen eher unterschätzt.

#### **5.1.2 Erhebung der zusätzlich formulierten Parameter**

Die Erhebung genauer Daten bezüglich der zusätzlich formulierten Parameter Rauchen, orale Kontrazeptiva, Fertilitätstherapie, Hormonersatztherapie, Androgenisierungserscheinungen und PCO vor Erstdiagnose war größtenteils

nicht möglich. Hier beschränken sich die Einträge in den Aufnahmebögen z.B. auf die Frage ob die Patientin raucht oder nicht. Die Anzahl der packyears war hieraus nicht oder nur sehr selten zu berechnen. Bei den anderen oben genannten Parametern tat sich das Problem auf, dass die Dokumentation nicht oder nicht ausführlich genug durchgeführt wurde, weshalb diese Parameter weder für deskriptive noch für eine epidemiologische statistische Analyse zu verwerten waren, sie werden deshalb nur im Ergebnisteil festgehalten und nicht in der Diskussion nicht berücksichtigt. Sehr gut dokumentiert sind hingegen der Menopausenstatus bzw. das Alter bei Menarche, die Anzahl von Kindern und Schwangerschaften sowie die Familienanamnese bzgl. Tumorerkrankungen.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### 5.2.1 Histologie

Bei 67,5 % der Fälle war eine seröse Histologie nachgewiesen worden. Diese ist im Vergleich zu den ~50% seröser Borderlinetumore in der Literatur (Cadron et al., 2007) deutlich höher, auch der mikropapilläre Anteil ist mit 29,4% im Vergleich zu ca. 10% deutlich erhöht. Die mikropapilläre Histologie ist mit häufigeren extraovariellen Implantaten assoziiert worden. Dies trifft auf das vorliegende Patientenkollektiv nicht zu, denn es zeigte sich hier nur in einem Fall von mikropapillärem Tumor ein Tumorstadium von IIIC, alle anderen waren im Stadium I nach FIGO und somit auf das Ovar begrenzt.

Muzinöse Tumoren traten in 32,5% der Fälle auf, dieser Anteil ist im Vergleich zu großen Studien (~46%) (Cadron et al., 2007) deutlich geringer. Bei den vier Patientinnen mit Pseudomyxoma peritonei traten in allen vier Fällen non-invasive peritoneale Implants auf, bei einer Patientin zeigte sich zudem noch ein muzinöses Zystadenom der Appendix mit low-grade Atypien auf. Bei diesem Fall wird deutlich, warum die Appendektomie Teil des Stagings bei muzinöser Histologie ist, denn es ist nicht auszuschließen, dass in diesem Fall der ovarielle Befund eine Metastase eines Tumors der Appendix ist.

Rein statistisch gesehen kann man beim Marburger Patientenkollektiv von 1-2 Patientinnen mit endometrioider, klarzelliger oder Borderline Brenner Tumoren ausgehen, da diese in epidemiologischen Studien zu 3,9 % der Fälle auftreten (Cadron et al., 2007; Lalwani et al., 2010). Dies war allerdings nicht der Fall, es gab nur seröse und muzinöse Histologien. Sicherlich lassen sich diese selteneren Histologien in multizentrischen Studien deutlich besser untersuchen.

In der Zusammenschau mit dem Tumorstadium nach der Primäroperation und der Histologie lässt keinen Zusammenhang erkennen, da sowohl bei den serösen, als auch den muzinösen Borderlinetumoren mit 74% bzw. 69% die Mehrheit im FIGO Stadium I ist. Auch im Stadium III zeigt sich kein Unterschied zwischen den Subtypen, denn hier sind es 19% der serösen und 23% der muzinösen Tumoren.

#### 5.2.2 Referenzpathologien

Aus den erhobenen Daten kann geschlossen werden, dass eine Referenzpathologie große Auswirkungen für die Patientinnen haben kann.

Die primär durchgeführten Referenzpathologien haben mit einer Ausnahme die Diagnose des Marburger Instituts für Pathologie bestätigt. Bei einer Patientin stellte das Referenzzentrum ein invasives Karzinom fest. Die Konsequenz aus dieser Referenzpathologie war eine adjuvante Chemotherapie mit Leukovorin und 5-FU (siehe auch Kapitel 5.2.7). Es zeigte sich zudem eine Diskrepanz der Ergebnisse bei drei der nachträglich eingereichten Proben von zehn Patientinnen. Die hier diagnostizierten benignen Tumore, ein Papillom und zwei Zystadenome hätten nicht primär radikal operiert werden müssen. Somit wurden diese Patientinnen übertherapiert und hätten eine konservative, fertilitäts-erhaltende Therapie erhalten können. Allerdings relativiert sich diese Aussage aufgrund des Alters der Patientinnen bei Erstdiagnose – 63, 73, und 81, da es nicht zu einem fertilitäts-erhaltenden Vorgehen gekommen wäre. Man hätte sich möglicherweise auf die alleinige Zystektomie bzw. unilaterale

Adnexektomie beschränken können, um das Operationstrauma zu minimieren und den absoluten postoperativen Hormonmangel zu vermeiden.

Es ist festzustellen, dass insgesamt 20% der Fälle mit Borderlinetumoren nicht an ein Referenzzentrum geschickt wurden. Diese Fälle traten fast in sämtlichen Jahren des Untersuchungszeitraums auf. Bis zum Jahr 2007 wurden regelmäßig Patientinnen nicht zweitbegutachtet, jedoch trat dies nach 2007 nur noch ein einziges Mal auf. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass die sk2-Leitlinie von 2007 mit der Forderung einer klaren histologischen Aufarbeitung des Gewebes in Marburg dahingehend umgesetzt wurde, eine Zweitmeinung einzuholen. Bei den Patientinnen, bei denen eine Referenzpathologie durchgeführt wurde, gab es im vorliegenden Untersuchungszeitraum vier Patientinnen, deren Ergebnisse nicht übereinstimmten. Hier zeigte sich einmal eine maligne und dreimal eine benigne Histologie. Zu unterscheiden ist, dass die Referenzpathologie mit dem malignen Befund sofortige Auswirkungen auf das weitere Vorgehen hatte, während bei den übrigen, die zudem erst zu Erhebungszeitpunkt nachgereicht wurden, die benignen referenzpathologischen Befunde keine Auswirkung mehr hatten. Dies bedeutet zeitgleich, dass diese Frauen übertherapiert wurden.

Der Verdacht eines Borderlinetumors durch das ortsansässige Pathologische Institut sollte die Referenzpathologie aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes nach sich ziehen, einerseits um Patientinnen vor einer ausgedehnten Operation und der Übertherapie zu bewahren und andererseits um ein Karzinom auszuschließen um die dann notwendige Operation sowie die adjuvante Therapie nicht zu versäumen. Die s3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie ovarieller Neoplasien sollte die Referenzpathologie klarer als bisher fordern, um den Patientinnen den größtmöglichen Nutzen zukommen zu lassen.



### 5.2.3 Tumorstadium und Re-Staging Operation

Die Verteilung der Tumorstadien (siehe Grafik 5) zeigt, dass sich viele der Patientinnen in einem nicht fortgeschrittenen Abschnitt der Tumorerkrankung befinden.

Die Re-Staging Operation bewirkt häufig ein Up-Staging, also ein höheres Tumorstadium nach der Komplettierung des Stagings (Camatte et al., 2004). Dies trat in Marburg mit drei Fällen sehr selten auf, was sich sicherlich auch in der hohen Anzahl der Patientinnen im Stadium IA begründet, bei denen ein Up-Staging eher unwahrscheinlich ist.

Die Durchführung der Re-Staging Operation ist meist dann nötig, wenn erst postoperativ bekannt wird, dass es sich um einen Borderlinetumor handelt und die Forderungen der Leitlinien umgesetzt werden sollen (Cadron et al., 2007). Dies sollte natürlich möglichst zeitnah erfolgen, wie in Marburg mit über 75% der Fälle innerhalb eines Monats auch geschehen, denn sollte sich ein ausgedehnteres Tumorstadium, oder doch ein Karzinom zeigen, wird sonst kostbare Zeit für eine definitive operative Therapie oder auch weitere adjuvante Therapiemöglichkeiten verschenkt.

### 5.2.4 Tumormarker CA-125

Ein erhöhter Tumormarker CA125 spricht in diesem Patientengut für ein höheres Stadium nach FIGO, da die Patientinnen, die sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (FIGO II + III) befanden, in 90,1% der Fälle erhöhte CA 125 Werte hatten, was im Vergleich zu Daten aus anderen Studien mit 83% ähnlich hoch ist. Im Gegensatz dazu sind im Stadium I in der Literatur 47% über einem Wert von 35 U/l, im vorliegenden Patientengut nur 10 von 29 Fällen (34,5%) (Kolwijck et al., 2009). Es zeigt sich, dass bei muzinöser Histologie der CA 125 Wert öfter als bei seröser präoperativ erhöht war, 69,2% im Vergleich zu 40,7%. Somit verhält sich der Tumormarker im Marburger Patientengut entgegen den Daten aus großen multizentrischen Studien, denn hier sind die Verhältnisse unter den histologischen Subtypen mit 39% bei

muzinösen und 67% bei serösen Subtypen genau umgekehrt (Kolwijck et al., 2009). Diese Werte könnten durch die Patientinnen, die in Marburg noch mit Karzinomen diagnostiziert wurden bzw. diejenigen, die später durch eine Referenzpathologie als benigne eingestuft wurden, beeinflusst worden sein. Bei der Analyse der Daten ohne diese Fälle, zeigt sich das jedoch das selbe Ergebnis, denn hier liegen die Anteile der positiven Tumormarker bei 40,9% und 63,6% für seröse bzw. muzinöse Tumoren. Dieser Sachverhalt wäre einleuchtend, wenn die Tumorstadien in den Subgruppen unterschiedlich verteilt wären, doch wie in 5.2.3 dargestellt, sind die Stadien sehr ähnlich verteilt. Man muss hier davon ausgehen, dass die doch sehr kleine Fallzahl diesen Unterschied zu anderen Studien hervorgebracht hat.

#### 5.2.5 Fertilität und Hormonstatus

Insgesamt waren bei Diagnosestellung 62,5% der Patientinnen (n=25) prämenopausal. Von ihnen wurden 10 Patientinnen primär fertilitätserhaltend operiert. Bei den übrigen 14 Patientinnen erschließt sich der Entschluss zur radikalen Operation aus der Kinderzahl bzw. aus dem Alter bei Diagnose. Neun Patientinnen wurden primär radikal operiert, obwohl sie prämenopausal waren und eine Fertilitätserhaltung onkologisch vertretbar gewesen wäre (FIGO Stadium IA-C). Es ist anzunehmen, dass hier kein Kinderwunsch mehr bestand, da alle dieser neun Frauen bereits Kinder hatten und somit die radikale Operation mit höherer Onkologischer Sicherheit gewählt wurde.

Fünf Patientinnen waren bei Diagnosestellung kinderlos und wurden trotzdem radikal operiert. Eine von ihnen war jedoch bereits im Tumorstadium IIIC nach FIGO, weshalb eine Fertilitätserhaltung nicht mehr in Frage gekommen wäre. Die restlichen vier waren in einem Alter (36, 37, 45, 45) in dem vielleicht zum jeweiligen Zeitpunkt kein Kinderwunsch mehr bestand und somit die radikale Operation vorgezogen wurde.

Eine Frau wurde konservativ operiert, obwohl sie bereits in der Menopause war und wurde bei der Re-Staging Operation auch nicht mehr fertilitätserhaltend

operiert. Hier liegt die Begründung in der fertilitätserhaltenden Primäroperation sicherlich darin, dass man initial von einer benignen Entität des Tumors ausging.

Bei neun prämenopausalen, primär konservativ operierten, Patientinnen wurde eine Re-Staging-OP durchgeführt. Nur fünf wurden ein zweites Mal konservativ operiert. Hier liegt, ebenso wie bei den initial radikal operierten, prämenopausalen Patientinnen, die Begründung nahe, dass diese Patientinnen einen abgeschlossenen Kinderwunsch hatten und primär nur aufgrund der Annahme einer benignen Histologie konservativ operiert wurden.

Zusammenfassend wurden insgesamt sechs Patientinnen (15%) fertilitätserhaltend operiert. Eine dieser Patientinnen hatte ein Rezidiv und wurde dann radikal operiert. Von keiner Patientin ist bekannt, dass sie nach der Erstdiagnose schwanger geworden ist.

Aus den Daten dieses Patientenkollektivs kann man ableiten, dass eine Fertilitätserhaltung zu einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv führt und eine radikale Operation dieses Risiko auf Null absenkt. In multizentrischen Studien mit größerer Fallzahl würden diese Ergebnisse der Realität sicherlich näher kommen, jedoch bestätigen die Zahlen die Literatur, die ein deutlich erniedrigtes Rezidivrisiko für radikal operierte Patientinnen zeigen (De Iaco et al., 2009; Palomba et al., 2007).

#### 5.2.6 Operation und Staging

Bei der Analyse der Operationsinhalte im Vergleich mit den gültigen Leitlinien des jeweiligen Jahres zeigte sich, dass seit 2006 alle Patientinnen leitliniengerecht operiert wurden, d.h. in den Jahren 2006 bis 2009 wurden alle Operationsanteile/Staginganteile, die in der Sk2 Leitlinie von 2007 gefordert werden, durchgeführt (AWMF and ÄZQ, 2007a). Zugrunde liegt dem sicherlich, dass schon 2006 die S1 Leitlinie publiziert wurde, sodass man von einer direkten Umsetzung dieser sprechen kann, auch wenn darüber hinausgehende, in diesem Sinne unnötige, Maßnahmen ergriffen wurden, wie z.B. eine

Appendektomie bei seröser Histologie (3 von 8 in 2006) oder Lymphknotensampling (je eine Patientin 2006-2008). Diese Zahlen zeigen, dass sich Leitlinien direkt auf die klinische Praxis auswirken und somit eine jährliche Aktualisierung nicht nur gerechtfertigt sondern notwendig ist.

Man könnte postulieren, dass der intraoperative Eindruck des Situs auf den Operateur eine Auswirkung auf die Ausdehnung der Operation haben könnte. So ist es nachvollziehbar, wenn bei höherem Stadium nach FIGO eine ausgedehntere Operation durchgeführt wird. Das Tumorstadium wirkt sich allerdings nicht auf die Operationsanteile aus, da nicht leitliniengerecht operierte Patientinnen in allen Stadien nach FIGO zu finden waren (FIGO I: n=4 13,8%; FIGO II: n=2 66%; FIGO III: n=3, 27,5%). Auffallend ist allerdings, dass im Stadium I mit 13,8% relativ weniger Patientinnen nicht leitliniengerecht operiert wurden, als im Stadium II oder III. Eine erklärende Aussage zu diesem Sachverhalt fällt schwer, da man eigentlich davon ausgehen müsste, dass bei höherem Stadium tendenziell eine ausgedehntere Operation durchgeführt wird und nicht, dass ein Teil des operativen Stagings nicht durchgeführt wird. Bei einer derart kleinen Fallzahl und einem relativ langen Beobachtungszeitraum kann allerdings, gerade im Stadium II mit nur drei Fällen ein zufälliges Ergebnis vorliegen. Es wäre außerdem denkbar, dass sich durch unterschiedliche Operateure auf ganz natürliche Weise Unterschiede ergeben können, sowohl bei der Durchführung der Operation selbst, als auch bei der Dokumentation im Operationsbericht.

Eine Ausdehnung der Operation durch ein Lymphknotensampling wurde in acht Fällen durchgeführt. Auch hier zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem FIGO-Stadium (FIGO I: n=5 17,2%; FIGO II: n=1 33%; FIGO III: n=2, 25%) oder der Histologie des Tumors (je vier serös und muzinös). Allerdings wurde bei den drei Patientinnen, die im Verlauf als Karzinom eingestuft wurden, eine Lymphknotenexstirpation primär sinnvollerweise durchgeführt. In den fünf weiteren Fällen war diese Entnahme von Lymphknoten mit all den möglichen Komplikationen nicht leitliniengerecht und somit eine Art der „Übertherapie“.

Das Vorliegen eines pseudomyxoma peritonei hat keinen Einfluss auf die Operationsanteile, die vier betroffenen Patientinnen wurden alle leitliniengerecht operiert. Bei einer dieser Patientinnen wurde zusätzlich ein LK-Sampling durchgeführt, allerdings lautet hier die endgültige Diagnose „muzinöses Adenokarzinom“, womit dieser Operationsanteil wiederum als sinnvoll zu bewerten ist.

#### 5.2.7 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie wurde bei insgesamt sechs Patientinnen durchgeführt. Dies waren zum Einen jene vier Patientinnen, die im Verlauf durch das Institut in Marburg (3) oder durch die Referenzpathologie (1) mit invasiven Karzinomen diagnostiziert wurden, womit die adjuvante Chemotherapie indiziert war und die Patientinnen adäquat therapiert wurden (Cadron et al., 2007). Die restlichen zwei Patientinnen wurden 2001 mit einem Borderlinetumor diagnostiziert wurden. Es ist nicht ersichtlich, warum gerade diese beiden Patientinnen adjuvant therapiert wurden, da es zwei sehr ähnliche Fälle hinsichtlich Histologie und Tumorstadium in diesem Jahr gab. Diese beiden Patientinnen wurden also sichtlich übertherapiert, da eine Chemotherapie bei Borderlinetumoren nicht indiziert ist und in großen Studien keine Überlegenheit gezeigt hat (Cadron et al., 2007; Faluyi et al., 2010)

#### 5.2.8 Second-Look Operation, Follow-up und Krankheitsstatus

Im Marburger Patientenkollektiv wurde bei drei Patientinnen eine Second-Look Operation durchgeführt, obwohl sie onkologisch als nicht mehr sinnvoll angesehen wird (Luesley et al., 1988; Tuxen et al., 1997). Bei keiner dieser Frauen wurde ein Tumorrezidiv nachgewiesen. Eine der Patientinnen wurde im Verlauf mit invasivem Karzinom diagnostiziert und adjuvant chemotherapiert, eine Patientin zeigte histologisch einen mikroinvasiven Subtypus, eine weitere befand sich initial im Stadium IIIA und wurde auch adjuvant chemotherapiert.

Nachvollziehbar ist die Second-Look-Operation bei der Patientin mit Ovarialkarzinom nach adjuvanter Chemotherapie, da es sich hier zudem noch um eine sehr junge Patientin handelte, die auch fertilitätserhaltend operiert worden war. Die Patientin mit dem FIGO Stadium IIIA mit Chemotherapie war im Jahr 2001 und wurde chemotherapiert. Hier lässt sich leider nur spekulieren, warum eine Second-Look-Operation durchgeführt wurde. Eventuell handelt es sich um ein Studienprotokoll, was die Operation rechtfertigen würde (Luesley et al., 1988; Tuxen et al., 1997). Nicht nachvollziehbar ist die Second-Look-Operation bei einer Patientin mit Stadium IC ohne mikrovaskuläre Invasion, ohne adjuvante Therapie. Wiederum ist retrospektiv nicht ersichtlich, ob sich diese Patientin eventuell in einer Studie befand und deshalb eine Second-Look-Operation durchgeführt wurde.

Die Aspekte der Erhebung des Follow-Up-Status wurde, ebenso wie der hohe Stellenwert der Verlaufsbeobachtung von Patientinnen mit Borderlinetumoren, bereits erläutert. Die große Zahl der Patientinnen, die weniger als ein Jahr nachverfolgt wurden ist sicherlich in der Art der Datenerhebung zu suchen. Andererseits ist eine Verlaufskontrolle der Patientinnen beim niedergelassenen Gynäkologen durchaus möglich, was wiederum dieses Ergebnis verschleiern kann. Dies legt für die Zukunft die Überlegung nahe, diese Nachbeobachtungen aus akademischen Gründen in der Ambulanz der Universitätsklinik Marburg durchzuführen.

#### 5.2.9 Rezidiv und Tumorprogression

Bei einer Patientin trat ein Rezidiv auf, dies bedeutet eine Rezidivhäufigkeit im Kollektiv von 2,5%. Bei dieser Patientin kam es auch zu einer Progression des Tumors in ein low-grade invasives Karzinom. Diese Häufigkeit liegt im Rahmen der Häufigkeit, die in der Literatur angegeben wird (Zanetta et al., 2001a). Allerdings ist ein Fall für eine korrekte statistische Aussage nicht ausreichend. Studien mit großem Patientenkollektiv sind hierfür gefordert. Unsere Daten stimmen mit vorherigen Untersuchungen überein, dass die Histologische Diagnose des Borderlinetumors zwar mit einer guten Prognose assoziiert ist,

jedoch Verlaufskontrollen durchgeführt werden müssen, um Patientinnen vor einem Rezidiv bzw. der noch schwerwiegenderen Gefahr der Progression in invasive Karzinome zu schützen (Zanetta et al., 2001a).

#### 5.2.10 Zweitneoplasien und Neoplasien vor Erstdiagnose

Die Aspekte der genauen Erhebung von Zweitneoplasien wurde in Kapitel 5.1.1 erläutert. Nach der Diagnose des Borderlinetumors trat ein invasiv-duktales Mammakarzinom bei einer einzigen Patientin als Zweitneoplasie auf. Sechs Patientinnen (15%) litten vor der Diagnose des Borderlinetumors einer anderen Tumorerkrankung. Auch hier zeigten sich zwei invasiv-duktales Mammakarzinome, welche zeitgleich zum Borderlinetumor festgestellt wurden. Jeweils eine Patientin hatte ein nicht näher bezeichnetes Mammakarzinom, ein Nierenzellkarzinom, einen hochdifferenzierten Neuroendokrinen Tumor des Ileums und eine Akute Myeloische Leukämie. Es zeigt sich, dass die Hälfte der Neoplasien vor Erstdiagnose Mamma Karzinome waren. Dies legt selbst bei der kleinen Fallzahl von 40 Patientinnen einen Zusammenhang nahe.

Die Literatur gibt vor allem das Mammakarzinom, Ovarialkarzinome, kolorektale Karzinome und Leukämien als häufigste Zweitneoplasien bei Borderlinetumoren an (Sanci et al., 2010). Das Risiko an einem kolorektalen oder einem Mammakarzinom zu erkranken ist im Vergleich zur Normalbevölkerung auf 1.85 erhöht (Bouchardy et al., 2008). Im Vergleich zum invasiven Karzinom tritt das Mammakarzinom deutlich seltener bei vorangegangenem Borderlinetumor als Zweitneoplasie auf (Hunter et al., 2007). Das kolorektale Karzinom war im Marburger Patientengut nicht vertreten. Führend bei den Zweitneoplasien ist hier das Mammakarzinom mit 50% der aufgetretenen Tumore nach Erstdiagnose.

#### 5.2.11 Risikofaktoren

Über die Risikofaktoren lassen sich Aussagen zur familiären Belastung, zum Body-Mass-Index und zum Raucherstatus der Patientinnen treffen. Es zeigt

sich, dass Patientinnen, die eine familiäre Belastung hinsichtlich malignen Ovarial-, Mamma-, oder Gastrointestinaltumoren aufweisen, ca. 5 Jahre früher (45,14 Jahre und 49,84 Jahre) als die Patientinnen ohne diesen Risikofaktor erkrankten. Die ganz jungen Fälle (unter 30 Jahren) waren jedoch bis auf eine Patientin in der Nicht-Risikogruppe. Das Tumorstadium zeigt keine Auffälligkeit beim Vergleich dieser beiden Subgruppen, da in der Risikogruppe 14% bzw. 19% in der Nicht-Risikogruppe sich im Stadium III befanden. Die Histologie verteilte sich auf Risiko vs. Nicht-Risikogruppe mit 42,9% bzw. 26,9% muzinöse und 57,1% bzw. 73,1% seröse Tumoren. Diese Ergebnisse legen nahe, dass es bei einer positiven Familienanamnese darauf ankommt, frühzeitig regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen inklusive vaginale Sonographie durchzuführen um ein Tumorleiden in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, auch, wenn sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Histologie und Tumorstadium nicht wesentlich unterscheiden.

Bei Diagnose waren 14 Patientinnen aktive Raucherinnen, 18 Nichtraucherinnen (keine Angabe bei 8 Fällen). Die genaue Anzahl der Packyears war wie schon besprochen nicht auszuwerten. Die Subgruppenanalyse der Raucherinnen und Nichtraucherinnen ergab sehr ähnliche BMI Mittelwerte von 26,71 kg/m<sup>2</sup> und 26,77 kg/m<sup>2</sup>. Seröse Histologie zeigte sich in 8 (57,1%) bzw. 14 (77,8%), muzinöse in 6 (42,9%) bzw. 4 (22,2%) Fällen. Raucherinnen erkrankten im Schnitt mit 45,6 ( $\pm$ 12,5) Jahren, Nichtraucherinnen mit 49,1 ( $\pm$ 18,5) Jahren. Diese Tatsache lässt Raum zur Diskussion, denn es würde bedeuten, dass Raucherinnen deutlich früher erkranken als Nichtraucherinnen.

Dieser Unterschied wird noch bekräftigt dadurch, dass in der Gruppe der Nichtraucher mit 67% deutlich mehr Patientinnen eine positive Familienanamnese haben als in der Rauchergruppe (36%). Die Analyse der Anzahl der Raucherinnen in den Subgruppen Familienanamnese positiv bzw. negativ ist mit 36% (5 bzw. 9 Fälle) gleich. Daraus ließe sich folgern, dass Raucherinnen unabhängig von der familiären Vorbelastung früher an einem Borderlinetumor erkranken. Ob das Rauchen auch unabhängig von der Anzahl



der Packyears ein Risikofaktor ist, kann mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden.

Der pathophysiologische Hintergrund des Riskofaktors Body-Mass-Index wurde in Kap. 1.2. erläutert. Eine Risikoerhöhung zeigte sich für Borderlinetumoren, insbesondere bei muzinösen Tumoren (Olsen et al., 2008b). Im Marburger Patientenkollektiv verteilen sich die Gruppen wie folgt:

<18,5: n=1(2,5%), muzinöse Histologie; Stadium III C ,  
18,5-24,9: n=18 (45%), muzinös: 5 (27,8%) serös: 13; (72,2%)  
Stadium I: n=14 (77,8%) II: n=1 (5,6%) III: n=3 (16,6%)  
25-29,9: n=10 (25%), muzinös: 3 (30%) serös: 7 (70%);  
Stadium I: n=6 (60%) II: n=1(10%), III: n=3 (30%)  
>30: n=11 (27,5), muzinös: 4 (36,4%) serös: 7 (63,6%);  
Stadium I: n=10 (90,1%), III: n=1 (9,1%)

Es zeigt sich eine geringfügige Zunahme des Anteils von muzinösen Tumoren von 27,8% bei Normalgewicht auf 36,4% bei Adipositas. Dies würde mit Daten aus großen Studienpopulationen übereinstimmen (Huusom et al., 2006; Olsen et al., 2008b). Hinsichtlich des Tumorstadiums ist auffällig, dass bei Übergewicht der Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien (II + III) mit 40% gegenüber 22,2% bei Normalgewicht und 9,1% bei Adipositas deutlich erhöht ist. In beiden Subgruppen, sind allerdings Fälle im Stadium III vertreten. Der Schluss darauf, dass Übergewicht ein Risikofaktor ist, ist bei dieser Fallzahl nicht möglich, da gerade bei der kleinen Zahl an fortgeschrittenen Stadien ein zufälliges Ergebnis hinsichtlich der Verteilung des BMI aufgetreten sein kann. Die ROBOT-Studie hat diese Risikofaktoren nicht erfasst, weshalb eine multizentrische Auswertung für Deutschland diesbezüglich nicht durchgeführt werden kann.

### **5.3 Vorstellung von ausgewählten Fällen am Universitätsklinikum Marburg**

Um die Intention dieser Dissertationsarbeit und auch die der ROBOT-Studie im klinischen Alltag zu verdeutlichen werden hier verschiedene Verläufe von Patientinnen mit borderline Ovarialtumor erläutert.

#### **5.3.1 Patientin J.J. \*1983**

Aufnahme 12/2005 wegen starker Unterbauchschmerzen;

sonographisch: freie Flüssigkeit und rupturierte Ovarialzyste links. Keine Vorerkrankungen. Indikation zur notfallmäßigen Laparoskopie mit Zystenbalgentfernung links.

Ergebnis der Pathologie: Anteile eines serösen, fokal muzinösen papillären Ovarialtumors mit Borderline-Malignität und ausgedehnten infarktartigen Parenchymnekrosen.

1/2006 wurde die Indikation zur Komplettierungsoperation mit Fertilitätserhaltung gestellt. Das CA125 war präoperativ erhöht. Intraoperativ zeigt sich bei der Schnellschnittuntersuchung ein hochdifferenziertes Adeno-Karzinom des linken Ovars. Somit Entschluss zur fertilitätserhaltenden OP mit Adnektomie links, Peritonealentfernung der linken Beckenwand, Peritoneal-PE's, Lymphonodektomie links inguinal sowie paraaortal bis zum Nierenstiel, suprakolische Omentektomie.

Endgültige Pathologie: Serös-papilläres Adenokarzinom des linken Ovars G1, pT1c pN0 pMX; L0 V0 R0 M0.

Adjuvante Therapieempfehlung: 4 Zyklen Carboplatin und gleichzeitige, monatliche Gabe von Zoladex zur Protektion des Ovars.

Im Rahmen eines Nachsorge CTs und Ultraschalls 07/2008 fand sich ein auffälliger Adnexbefund rechts. Somit wurde die Indikation zur Laparoskopie mit primär organerhaltendem Vorgehen gestellt. Bei Malignität im Schnellschnitt wünscht die Patientin die radikale Ovarialkarzinom-typische Operation mit Hysterektomie, Adnexektomie der verbliebenen Seite, Lymphknoten-Exstirpation.

Endgültige Pathologie: regressive und hämorrhagische Corpus luteum-Zyste des rechten Ovars

Letzter Besuch des UKGM 3/2009; keine weiteren gynäkologischen Einträge.

Bei dieser Patientin ist keine Referenzpathologie durchgeführt worden. Der Entschluss zur Komplettierungsoperation ist leitliniengerecht, ebenso ist ein fertilitätserhaltendes Vorgehen auf Wunsch der Patientin vertretbar. Eine adjuvante Therapie und die regelmäßige Nachsorge wurden durchgeführt und die Patientin insgesamt leitliniengerecht therapiert.

### 5.3.2 Patientin D.I. \*1956

8/2004 wurde die Patientin mit Bauchumfangszunahme und Obstipation aufgenommen.

Sonographisch zeigte sich ein monströser Zystisch-solider Adnextumor rechts (Hauptbefund) und links. CA 125 war präoperativ erhöht. Nebendiagnosen: Bekannte Eisenmangelanämie, keine abdominalen Voroperationen.

Indikation zur Längsschnittlaparotomie mit Hysterektomie, Adnektomie bds., Omentektomie, Peritoneal-PEs, Lymphonodektomie pelvin. Es wird hier ein ca. 5kg schwerer Tumor geborgen. Im Schnellschnitt wird ein Borderlinegeschehen rechtsseitig vermutet links maligner Adnexbefund. Entschluss zur Erweiterung der Operation.

Pathologie: Bilaterales papilläres seröses Ovarialkarzinom auf dem Boden bilateraler seröser Zystadenofibrome vom Borderline-Typ. Mit Peritonealkarzinose.

Bilaterales papilläres seröses Ovarialkarzinom G1, pT3b pN0 L0 V0 R0 M0

9/2004 – 12/2004 6 Zyklen Taxol/Carboplatin. Seither keine Besuche am UKGM mehr ersichtlich.

Bei dieser Patientin ist der Verdacht eines Borderlinegeschehens eher nebensächlich, da ein invasiver Befund auf der Gegenseite zeitgleich vorlag und somit das weitere therapeutische Vorgehen bestimmt hat. Die Referenzpathologie hätte hier lediglich akademische Hintergründe gehabt.

### 5.3.3 Patientin Z.K. \*1929

11/2003 erfolgte die Verlegung an die Universitätsfrauenklinik von Extern mit V.a. Ovarialtumor. Dort initiale Aufnahme wegen Ileussyptomatik und hochgradigem Harnstau links.

Das CA 125 war präoperativ erhöht. Nebendiagnosen: Morbus Parkinson, Hypothyreose, Arterielle Hypertonie

Indikation zur Explorativ-Längslaparotomie mit Beckenwandresektion, bilaterale Adnektomie. In der Schnellschnittuntersuchung zeigten sich ein Borderlinetumor und invasives Karzinom. Danach Entschluss zur Hysterektomie, suprakolische Omentektomie, Dünndarm-Segmentresektion nach Dünndarschaden bei Peritonealkarzinose.

Pathologie: Mäßig differenziertes muzinöses Zystadenokarzinom des rechten Ovars, seröses Zystadenom vom Borderline-Typ. Tumorfremie Tuben, Peritonealkarzinose G2 pT3cpN0pM0 L0V0

Indikation zur adjuvanten Chemotherapie mit Taxol/Carboplatin 6 Zyklen

2/2004 zweiter Zyklus Chemotherapie und heimatnahe Verlegung für die weiteren Zyklen; Keine weiteren Besuche des UKGM seither.

Auch bei dieser Patientin ist der Befund der Borderlinemalignität nebensächlich, da der zeitgleich diagnostizierte invasive Befund die Therapie bestimmt. Eine Referenzpathologie hätte auch nur akademische Konsequenzen.

#### 5.3.4 Patientin M.M. \*1950

10/2005 stationäre Aufnahme aufgrund eines zystisch-soliden Unterbauchtumors zur operativen Versorgung. CA125 präoperativ erhöht. Nebendiagnosen: Diabetes mellitus, bekannte Polyarthritits, Z.n. Laparotomie im Kindesalter bei Typhus abdominalis, Z.n. Laparotomie wegen Ovarialzysten 1978 und 1980

Indikation zur Medianen Längsschnittlaparotomie, Hysterektomie, Adnektomie beidseits. Nach der Schnellschnittuntersuchung mit dem Verdacht auf einen Borderlinetumor erfolgte die Omentektomie, pelvines und paraaortales Lymphknotensampling und die Appendektomie.

Pathologie: Muzinös zystischer Ovarialtumor vom Borderline Typ des rechten Ovars mit Pseudomyxoma peritonei.

Referenzpathologie von 11/2005:

„Dringender Verdacht auf eine rechtsseitige ovarielle Metastasierung eines hochdifferenzierten extragenitalen muzinösen Adenokarzinoms vom intestinalen Typ. Weitläufige dissoziierende Muzinose und kleinherdige muzinöse Adenokarzinose im Bereich der rechten Tube, des uterinen Perimetrium, des Beckenwandperitoneums sowie des Omentum majus, passend zum klinischen Bild eines Pseudomyxoma peritonei.“

Somit Indikation einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU und Leukovorin mit regelmäßigen CT und US Kontrollen ohne Hinweis auf rezidive oder Metastasen 12/2005 bis 3/2006.

Letzter Besuch am UKGM 12/2009 in der Klinik für Orthopädie; kein Anhalt für Rezidiv

Bei dieser Patientin wird der Stellenwert einer Begutachtung durch ein Referenzzentrum deutlich, da hier entgegen der Erstmeinung ein invasives Geschehen zeigt und die Patientin daraufhin adjuvant chemotherapiert wurde. Der mögliche Ursprung des Adenokarzinoms aus der Appendix wurde nicht weiter verfolgt, bzw. wurden die weiteren Nachforschungen nicht dokumentiert.

### 5.3.5 Patientin W.S. \*1972

09/2001 wurde eine Zyste am rechten Ovar durch niedergelassenen Frauenarzt bei rechts seitigen UB-Beschwerden festgestellt. Beginn einer Hormontherapie. Bis 02/2002 keine Befundänderung am rechten Ovar, zusätzlich Ovarialzyste links aufgetreten. Vorerkrankungen: Hypothyreose mit L-Thyroxin Substitution, Z.n. Appendektomie, Tonsillektomie

Indikation zur organerhaltenden Zystektomie beidseits bei Kinderwunsch der Patientin gestellt.

Pathologie: serös-papillärer Borderlinetumor des Ovars beidseits

03/2002 Referenzpathologie durch Prof. Dietel, Charite Berlin bestätigt den Befund serös-papillärer Borderlinetumor des Ovars beidseits.

11/2003 Bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen fallen zystische Raumforderungen beider Ovarien auf. Indikation zur Unterbauch-Längslaparotomie mit fertilitätserhaltender Ovarteilresektion beidseits bei Kinderwunsch. Das CA125 ist präoperativ nicht erhöht.

11/2003 Pathologie: Rezidiv des serös-papillärer Borderlinetumors rechts; invasives serös-papilläres Zystadenokarzinom links. Somit handelt es sich hier um eine Progression des Borderlinetumors.

G1, pT1c, N0, V0, R0, M0

11/2003 nach 4 Tagen Indikation zur Re-Längslaparotomie bei mit Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, Omentektomie, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, PE des Colon-Sigmoideum

Postoperativ Beginn des ersten Zyklus Chemotherapie mit Carboplatin mono AUC 5 insgesamt 4 Zyklen bis 4/2004.

Letzter Besuch des UKGM 31.12.2009, kein Hinweis auf ein weiteres Rezidiv.

Der Verlauf dieser Patientin macht die Notwendigkeit einer Tumornachsorge deutlich, da es sich hier sowohl um ein Rezidiv, als auch um eine maligne Progression des Borderlinetumors handelt. Eine zweite Referenzpathologie

wurde deshalb nicht durchgeführt, da ein invasives Geschehen für die weitere Therapie ausschlaggebend war.

#### 5.3.6 Patientin S.A. \*1965

1/2007 wegen suspektem Ovarialbefund zur operativen Versorgung per Längslaparotomie aufgenommen. CA 125 ist präoperativ nicht erhöht. Nebendiagnosen: Hypothyreose, Osteoporose, Z.n. recurrensparese rechts nach cervikaler Bandscheiben Operation

Indikation zur Längslaparotomie, Adnexektomie rechts. Der intraoperative Schnellschnitt ergibt einen Borderline-Tumor. Somit Erweiterung der Operation: Hysterektomie, Omentektomie, Adnexektomie links und Peritoneal-Pes

Pathologie: Serös papilläres Zystadenom vom Borderline-Typ, Tumorfrees Netz und Peritoneal PEs, cT1bNxP0V0R0M0

Keine Einträge über onkologische Nachsorge am UKGM

5/2009 letzter Besuch in der Universitätsfrauenklinik Marburg in der Osteoporosesprechstunde. Kein Anhalt für Rezidiv oder Tumorprogression.

Bei dieser Patientin fehlen die Referenzpathologie und die Information über eine adäquate Tumornachsorge. Allerdings ist eine ambulante Nachsorge durchaus im Bereich des Möglichen.

### **5.4 Bedeutung dieser Datenerhebung im Gesamtkontext**

Die Bedeutung der lokalen Daten für die ROBOT-Studie, deren multizentrische, nationale Auswertung und der Einfluss dieser Daten auf die Entwicklung der neuen Leitlinie, wurde bereits ausführlich diskutiert.

Für das Universitätsklinikum Marburg liegt der Wert dieser Datenerhebung zum Einen in der Bestätigung der Operateure, dass seit der Publikation der Leitlinie

die Patientinnen auch zu 100% leitliniengerecht operiert wurden. Zum Anderen zeigt sich eine 54,1 prozentige Durchführung von Referenzpathologien, sowie eine Diskrepanz der histopathologischen Ergebnisse in vier Fällen (10%). Diese Tatsache sollte für die Zukunft nach sich ziehen, dass Referenzpathologien beim Verdacht auf einen Borderlinetumor zu 100% durchgeführt werden um eine Über- oder Untertherapie der Patientinnen zu vermeiden.



## **6 ZUSAMMENFASSUNG:**

Borderlinetumore des Ovars zeichnen sich durch bestimmte histologische Unterschiede im Vergleich zu benignen und malignen Ovarialtumoren aus. Sie sind nicht invasiv, können jedoch peritoneale Implantate setzen und als Borderline- oder invasive Karzinome rezidivieren. Die Prognose ist bei adäquater Therapie ausgezeichnet und hängt stark vom operativen Staging und der klaren histologischen Abgrenzung zu Ovarialkarzinom sowie von einer langen Nachsorge ab, da Rezidive auch sehr spät auftreten können. Borderlinetumore treten bei jüngeren Frauen auf, als invasive Karzinome, somit steht auch die Fertilitätserhaltung im Vordergrund. Der Unterschied zwischen einer benignen Erkrankung mit alleiniger Zystektomie, einem Borderlinetumor mit Fertilitätserhaltung oder radikaler Operation und einem invasiven Karzinom mit der Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie ist also von sehr großer Bedeutung. Deshalb wird eine Referenzpathologie oftmals durchgeführt, da man die Diagnose der ortsansässigen Pathologien aufgrund der relativen Seltenheit des Krankheitsbildes bestätigen möchte. Die Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) fordern eine solche Referenzpathologie bisher nicht.

Bei dieser monozentrischen retrospektiven Studie wurden die Daten der Patientinnen mit Borderlineovarialtumor am Universitätsklinikum Marburg in den Jahren 2000 – 2009 ausgewertet. Die Daten der Patientinnen fließen in die multizentrische Studie Retrospective Outcome Survey of Borderline Ovarian Tumors (ROBOT) ein. Die Datenerhebung geschah anhand des dafür erstellten Erhebungsbogens der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und zusätzlich formulierten Parametern. Die Auswertung der Daten und die Berechnungen erfolgte mit SPSS Statistics.

Durch die geringen Fallzahlen am Universitätsklinikum Marburg mit 40 eingeschlossenen Patientinnen lassen sich nur wenige statistischen Aussagen über das operative Outcome treffen. Als wichtigster Punkt ist aus diesen

monozentrischen Daten zu ziehen, dass eine hundertprozentige Umsetzung der Leitlinien der AWMF seit deren Einführung erfolgt ist, sowie der hohe Prozentsatz an durchgeführten Referenzpathologien. Am Universitätsklinikum Marburg geschah dies in 54,1% der Fälle, und es zeigten sich Diskrepanzen zwischen der hiesigen Pathologie und dem Referenzergebnis in insgesamt vier Fällen. Hier zeigte sich einmal ein invasives Karzinom, welches zur Folge hatte, dass eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Die anderen Diskrepanzen waren in der Referenz benigne Erkrankungen. Dies bedeutet gleichzeitig, dass diese Patientinnen übertherapiert wurden. Eine fertilitätserhaltende Therapie wurde initial bei 40% der prämenopausalen Patientinnen durchgeführt, dies entspricht 27,5% aller Patientinnen. Bei der Re-Staging-Operation entschied man sich noch bei ca. der Hälfte dieser Patientinnen für den Erhalt der Zeugungsfähigkeit. Somit wurde letztlich 15% aller Patientinnen die Fertilität erhalten. Ein Rezidiv mit Progression in ein invasives Karzinom trat bei einer Patientin, welche fertilitätserhaltend operiert wurde.

Die multizentrische ROBOT-Studie der AGO, in welche die Daten einfließen, ist durch eine große Zahl von Fällen zu Aussagen zum operativen Outcome, Rezidiven und zur Progression geeignet und wird sicherlich großes Gewicht bei der Entwicklung der sk3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Ovarialtumoren“ haben. Es ist denkbar, dass hier eine Referenzpathologie noch stärker als bisher gefordert wird. Weiterhin ist denkbar, dass ein zweizeitiges Vorgehen empfohlen wird, da die klare histologische Sicherung in der Regel mehr Zeit benötigt, und somit eine Patientin mit Kinderwunsch im Zweifelsfall vor einer gegebenenfalls unnötigen Radikalität der Therapie bewahrt werden kann.

Neben diesen medizinisch-praktischen Auswirkungen auf die Leitlinie, könnte die Auswertung der multizentrischen Daten auch gesundheitspolitische Aspekte hinsichtlich der Bildung von Behandlungszentren haben.

## 7 ABSTRACT

Borderline ovarian tumors differ in certain histological characteristics from malignant and benign ovarian tumors. They are not invasive but are able to produce peritoneal implants and can also recidivate as either borderline or invasive tumors. The prognosis is excellent with adequate therapy and depends on surgical staging, a clear histological differentiation from ovarian cancer and a long-term follow-up as recurrent disease can occur late after initial diagnosis. Since borderline tumors of the ovary occur in younger women compared to invasive carcinoma fertility sparing treatment is of greater importance. There is a huge difference for the patient between benign disease with a simple cystectomy, a borderline tumor with fertility sparing surgery or conservative treatment and invasive carcinoma with the necessity of adjuvant chemotherapy. Due to these consequences and the rareness of the disease a second opinion by a reference pathologist is often used to confirm the diagnosis of the local department of pathology. Until now the guidelines of AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) and AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) do not demand this kind of reference pathology.

In this monocentric retrospective study the data of patients with borderline ovarian tumors from 2000 to 2009 at the university hospital of Marburg, Germany, were evaluated. The data will be included in the multicentric "Retrospective Outcome Survey of Borderline Ovarian Tumors" (ROBOT). Data was collected with a given form of the AGO and certain extra parameters. Data analysis was performed with SPSS Statistics.

Due to a low number of cases at the university hospital of Marburg, Germany, with a total of 40 patients only limited statistical statements concerning operative outcome can be made. The most important result of this monocentric analysis is an implementation of the guidelines of 100% since their publication and a high rate of performed reference pathologies. This took place in 54.1% of cases and there were differences between local pathology and reference opinion in four cases. One invasive carcinoma was diagnosed by the reference

center which resulted in the application of adjuvant chemotherapy. The other three discrepancies were diagnosed with benign tumors by the reference pathologist. This implicates that these patients were over-treated. Initially 40% of premenopausal patients underwent fertility sparing treatment which equates 27.5% of all patients. During re-staging procedures only about half of these patients were treated with the preservation of fertility. In conclusion 15% of all patients were treated with fertility sparing surgery. There was one case with recurrent disease and progression to invasive carcinoma after fertility sparing surgery.

With the data of the multicentric ROBOT-Study of the AGO it will be possible to make statements about operative outcome, recurrent disease and progression to invasive carcinoma. Thus it will have an enormous influence on the development of the sk3 guideline “diagnostics and therapy of ovarian tumors”. It is possible, that a reference pathology will be recommended then. It is also conceivable that it will be recommended to postpone definite surgical treatment until after clear histological diagnosis to prevent women with child wish from possibly unnecessary radical surgery.

In addition to these impacts on clinical practice the multicentric data may have influence on health care politics regarding the creation of competence centers.

## LITERATURVERZEICHNIS

Anfinan, N., K. Sait, P. Ghatage, J. Nation, and P. Chu, 2010, Ten years experience in the management of borderline ovarian tumors at Tom Baker Cancer Centre: Archives of Gynecology and Obstetrics, p. 1-5.

Attar, E., S. Berkman, S. Topuz, B. Baysal, S. Akhan, and J. T. Chambers, 2004, Evolutive peritoneal disease after conservative management and the use of infertility drugs in a patient with stage IIIC borderline micro-papillary serous carcinoma (MPSC) of the ovary: case report: Human Reproduction, v. 19, no. 6, p. 1472-1475.

AWMF, ÄZQ. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Z.ärztl.Fortbild.Qual.Gesundh.wes [99], 465-492. 2005.

Ref Type: Report

AWMF, ÄZQ. Leitlinie Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. 2007a.

Ref Type: Generic

AWMF, ÄZQ. Leitlinie Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren - Methodenreport. 2007b.

Ref Type: Report

Ayhan, A., E. S. Guvendag Guven, S. Guven, and T. Kucukali, 2005, Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors: Gynecologic Oncology, v. 98, no. 3, p. 439-445.

Bell, D. A., 2005, Origins and molecular pathology of ovarian cancer: Mod.Pathol., v. 18 Suppl 2, p. S19-S32.

Beral, V., E. Banks, and G. Reeves, 2002, Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy: Lancet, v. 360, no. 9337, p. 942-944.

Bouchardy, C. et al., 2008, Increased risk of second cancer among patients with ovarian borderline tumors: Gynecol.Oncol, v. 109, no. 2, p. 210-214.

Brun, J. L., A. Cortez, R. Rouzier, P. Callard, M. Bazot, S. Uzan, and E. Darai, 2008, Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors: Am.J Obstet Gynecol., v. 199, no. 3, p. 244-247.

Buchynska, L. G., I. P. Nesina, N. P. Yurchenko, O. O. Bilyk, V. N. Grinkevych, and V. S. Svintitsky, 2007, Expression of p53, p21WAF1/CIP1, p16INK4A and Ki-67 proteins in serous ovarian tumors: Exp.Oncol, v. 29, no. 1, p. 49-53.

Cadron, I., K. Leunen, T. Van Gorp, F. Amant, P. Neven, and I. Vergote, 2007, Management of Borderline Ovarian Neoplasms: Journal of Clinical Oncology, v. 25, no. 20, p. 2928-2937.

Calderon-Margalit, R., Y. Friedlander, R. Yanetz, K. Kleinhaus, M. C. Perrin, O. Manor, S. Harlap, and O. Paltiel, 2009, Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction: *Am.J Epidemiol.*, v. 169, no. 3, p. 365-375.

Camatte, S., P. Morice, A. Thoury, V. Fourchette, P. Pautier, C. Lhomme, P. Duvillard, and D. Castaigne, 2004, Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases: *Eur.J Cancer*, v. 40, no. 12, p. 1842-1849.

De Iaco, P., A. Ferrero, F. Rosati, M. Melpignano, N. Biglia, M. Rolla, D. De Aloysio, and P. Sismondi, 2009, Behaviour of ovarian tumors of low malignant potential treated with conservative surgery: *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, v. 35, no. 6, p. 643-648.

Desch, C. E. et al., 1999, Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology: *Journal of Clinical Oncology*, v. 17, no. 4, p. 1312.

Eichhorn, J. H., D. A. Bell, R. H. Young, and R. E. Scully, 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.*, v. 23, no. 4, p. 397-409.

European council, 2002, [Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices. (Recommendation (2001)13 and explanatory memorandum)]: *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.*, v. 96 Suppl 3, p. 5-59.

Faluyi, O., M. Mackean, C. Gourley, A. Bryant, and H. O. Dickinson, 2010, Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours: *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, no. 9, p. CD007696.

Fauvet, R., J. Boccara, C. Dufournet, E. David-Montefiore, C. Poncelet, and E. Darai, 2004, Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study: *Cancer*, v. 100, no. 6, p. 1145-1151.

Fauvet, R., J. Boccara, C. Dufournet, C. Poncelet, and E. Dara+», 2005, Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study: *Annals of Oncology*, v. 16, no. 3, p. 403-410.

Fortin, A., P. Morice, A. Thoury, S. Camatte, C. Dhainaut, and P. Madelenat, 2007, Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study: *Fertil.Steril.*, v. 87, no. 3, p. 591-596.

Gal, A. A., 2005, The centennial anniversary of the frozen section technique at the Mayo Clinic: *Arch.Pathol.Lab Med.*, v. 129, no. 12, p. 1532-1535.

Geomini, P., G. Bremer, R. Kruitwagen, and B. W. J. Mol, 2005, Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis: *Gynecologic Oncology*, v. 96, no. 1, p. 1-9.

Gorisek B, Rebolji Stare M, and Kranjc I, 2009, Accuracy of Intra-operative Frozen Section Analysis of Ovarian Tumours: *The Journal of International Medical Research*, v. 37, p. 1173-1178.

Gotlieb, W. H., S. Flikker, B. Davidson, Y. Korach, J. Kopolovic, and G. Ben-Baruch, 1998, Borderline tumors of the ovary: fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome: *Cancer*, v. 82, no. 1, p. 141-146.

Granstrom, C., J. Sundquist, and K. Hemminki, 2008, Population attributable fractions for ovarian cancer in Swedish women by morphological type: *Br.J Cancer*, v. 98, no. 1, p. 199-205.

Gross, A. L., R. J. Kurman, R. Vang, I. Shih, and K. Visvanathan, 2010, Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma: morphological and molecular characteristics: *J Oncol*, v. 2010, p. 126295.

Hannaford, P. C., L. Iversen, T. V. Macfarlane, A. M. Elliott, V. Angus, and A. J. Lee, 2010, Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: *BMJ*, v. 340, p. c927.

Ho, C. L., R. J. Kurman, R. Dehari, T. L. Wang, and I. Shih, 2004, Mutations of BRAF and KRAS precede the development of ovarian serous borderline tumors: *Cancer Res.*, v. 64, no. 19, p. 6915-6918.

Hunter, M. I., A. Ziogas, F. Flores, and W. R. Brewster, 2007, Epithelial ovarian cancer and low malignant potential (LMP) tumors associated with a lower incidence of second primary breast cancer: *Am.J Clin Oncol*, v. 30, no. 1, p. 1-7.

Huusom, L. D., K. Frederiksen, E. V. Hogdall, E. Glud, L. Christensen, C. K. Hogdall, J. Blaakaer, and S. K. Kjaer, 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*, v. 17, no. 6, p. 821-829.

Jacobs, I., D. Oram, J. Fairbanks, J. Turner, C. Frost, and J. G. Grudzinskas, 1990, A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer: *Br.J Obstet.Gynaecol.*, v. 97, no. 10, p. 922-929.

Jordan, S. J., A. C. Green, D. C. Whiteman, and P. M. Webb, 2007, Risk factors for benign, borderline and invasive mucinous ovarian tumors: epidemiological evidence of a neoplastic continuum?: *Gynecol.Oncol*, v. 107, no. 2, p. 223-230.

Jordan, S. J., V. Siskind, C. Green, D. C. Whiteman, and P. M. Webb, 2010, Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer: *Cancer Causes Control*, v. 21, no. 1, p. 109-116.

Jordan, S. J., P. M. Webb, and A. C. Green, 2005, Height, age at menarche, and risk of epithelial ovarian cancer: *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, v. 14, no. 8, p. 2045-2048.

Kashyap, S., D. Moher, M. F. Fung, and Z. Rosenwaks, 2004, Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis: *Obstet Gynecol.*, v. 103, no. 4, p. 785-794.

Kim, J. H. et al., 2009, Clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary: *J Gynecol.Oncol*, v. 20, no. 3, p. 176-180.

Kinkel, K., M. Ariche, A. A. Tardivon, A. Spatz, D. Castaigne, C. Lhomme, and D. Vanel, 1997, Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging: *Radiology*, v. 204, no. 1, p. 55-63.

Kolwijck, E., C. M. Thomas, J. Bulten, and L. F. Massuger, 2009, Preoperative CA-125 levels in 123 patients with borderline ovarian tumors: a retrospective analysis and review of the literature: *Int.J Gynecol.Cancer*, v. 19, no. 8, p. 1335-1338.

Kommos F. TNM Klassifikation der gynäkologischen Tumoren - was ist neu? *Geburtsh Frauenheilk* 1999[59], 5-7. 1999.

Ref Type: Magazine Article

Kurman, R. J., and I. Shih, 2008, Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications: *Int.J Gynecol.Pathol.*, v. 27, no. 2, p. 151-160.

Lalwani, N., A. K. P. Shanbhogue, R. Vikram, A. Nagar, J. Jagirdar, and S. R. Prasad, 2010, Current Update on Borderline Ovarian Neoplasms: *American Journal of Roentgenology*, v. 194, no. 2, p. 330-336.

Levi, F., L. Randimbison, R. Blanc-Moya, and V. C. La, 2009, Second neoplasms after invasive and borderline ovarian cancer: *Eur.J Cancer Prev.*, v. 18, no. 3, p. 216-219.

Lorenz W, O. G., 2001, *Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin* Jena, Urban und Fischer Verlag.

Luesley, D. et al., 1988, Failure of second-look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer: *Lancet*, v. 2, no. 8611, p. 599-603.

Maheshwari, A., S. Gupta, S. Kane, Y. Kulkarni, B. K. Goyal, and H. B. Tongaonkar, 2006, Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: experience at a tertiary oncology center: *World J Surg Oncol*, v. 4, p. 12.

Mascarenhas, C., M. Lambe, R. Bellocco, K. Bergfeldt, T. Riman, I. Persson, and E. Weiderpass, 2006, Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival: *Int.J Cancer*, v. 119, no. 12, p. 2907-2915.



Mills, P. K., D. G. Riordan, R. D. Cress, and D. F. Goldsmith, 2005, Hormone replacement therapy and invasive and borderline epithelial ovarian cancer risk: *Cancer Detect.Prev.*, v. 29, no. 2, p. 124-132.

Moriya, T. et al., 2003, Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: clinicopathological features and electron microscopic findings: *Med.Electron Microsc.*, v. 36, no. 4, p. 240-246.

Nam, J. H., 2010, Borderline ovarian tumors and fertility. [Miscellaneous]: *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, v. 22, no. 3, p. 227-234.

Olsen, C. M., A. C. Green, C. M. Nagle, S. J. Jordan, D. C. Whiteman, C. J. Bain, and P. M. Webb, 2008a, Epithelial ovarian cancer: testing the 'androgens hypothesis': *Endocr.Relat Cancer*, v. 15, no. 4, p. 1061-1068.

Olsen, C. M., C. M. Nagle, D. C. Whiteman, D. M. Purdie, A. C. Green, and P. M. Webb, 2008b, Body size and risk of epithelial ovarian and related cancers: a population-based case-control study: *Int.J Cancer*, v. 123, no. 2, p. 450-456.

Ouellet, V. et al., 2005, Discrimination between serous low malignant potential and invasive epithelial ovarian tumors using molecular profiling: *Oncogene*, v. 24, no. 29, p. 4672-4687.

Ouellet, V. et al., 2008, Immunohistochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors: *BMC Cancer*, v. 8, no. 1, p. 346.

Palomba, S., E. Zupi, T. Russo, A. Falbo, N. S. Del, F. Manguso, D. Marconi, A. Tolino, and F. Zullo, 2007, Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study: *Human Reproduction*, v. 22, no. 2, p. 578-585.

Palomba, S. et al., 2010, Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up: *Human Reproduction*, v. 25, no. 8, p. 1966-1972.

Riman, T., P. W. Dickman, S. Nilsson, N. Correia, H. Nordlinder, C. M. Magnusson, and I. R. Persson, 2001, Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study: *Gynecol.Oncol*, v. 83, no. 3, p. 575-585.

Risch, H. A., 1998, Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone: *J Natl.Cancer Inst.*, v. 90, no. 23, p. 1774-1786.

RKI, GEKID. Beitrag zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 2006.  
Ref Type: Report

RKI, GEKID. Beitrag zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2010.

Ref Type: Report

Rossing, M. A., K. L. Cushing-Haugen, K. G. Wicklund, and N. S. Weiss, 2008, Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer: *Cancer Causes Control*, v. 19, no. 4, p. 413-420.

Sanci, M., E. Gultekin, B. Cingillioglu, O. E. Gultekin, S. Ozvural, V. Emirdar, and Y. Yildirim, 2010, Second primary cancers following borderline ovarian tumors: *Arch.Gynecol.Obstet.*.

Schmalfeldt, B. et al., 2006, Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren 2005: Die Empfehlungen der Kommission Ovar der AGO: *Zentralbl Gynakol*, v. 128, no. 01, p. 11,17.

Sherman,ME. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma. Pamela J.Mink, Rochelle CurtisAU Timothy R. Cote Sandra Brooks Patricia Hartge Susan Devesa. *Cancer* 100[5], 1045-1052. 2004. American Cancer Society.

Ref Type: Generic

Silva, E. G., D. M. Gershenson, A. Malpica, and M. Deavers, 2006, The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent: *Am.J Surg Pathol.*, v. 30, no. 11, p. 1367-1371.

Sit, A. S., F. Modugno, J. L. Weissfeld, S. L. Berga, and R. B. Ness, 2002, Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma: *Gynecol.Oncol*, v. 86, no. 2, p. 118-123.

Tamakoshi, K. et al., 1996, Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor: *Gynecol.Oncol*, v. 62, no. 1, p. 67-72.

Taylor HC, 1929, Malignant and semimalignant tumors of the ovary: *Surg Gynaecol Obstet*, no. 48, p. 204-230.

Tinelli, R., A. Tinelli, F. G. Tinelli, E. Cicinelli, and A. Malvasi, 2006, Conservative surgery for borderline ovarian tumors: A review: *Gynecologic Oncology*, v. 100, no. 1, p. 185-191.

Tuxen, M. K., G. Strauss, B. Lund, and M. Hansen, 1997, The role of second-look laparotomy in the long-term survival in ovarian cancer: *Ann.Oncol*, v. 8, no. 7, p. 643-648.

van den Akker, P. A., A. L. Aalders, M. P. Snijders, K. B. Kluivers, R. A. Samlal, J. H. Vollebergh, and L. F. Massuger, 2010, Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses: *Gynecol.Oncol*, v. 116, no. 3, p. 384-388.

Vassilopoulos, I. et al., 2003, Evaluation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21Cip1 in epithelial ovarian tumors of low malignant potential and adenocarcinomas: *Histol.Histopathol.*, v. 18, no. 3, p. 761-770.

Wu, T. I., C. L. Lee, M. Y. Wu, S. Hsueh, K. G. Huang, C. J. Yeh, and C. H. Lai, 2009, Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors: *Gynecologic Oncology*, v. 114, no. 2, p. 237-241.

Zanetta, G., S. Rota, S. Chiari, C. Bonazzi, G. Bratina, and C. Mangioni, 2001a, Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study: *Journal of Clinical Oncology*, v. 19, no. 10, p. 2658-2664.

Zanetta, G., S. Rota, A. Lissoni, A. Meni, G. Brancatelli, and A. Buda, 2001b, Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors: *Gynecol.Oncol.*, v. 81, no. 1, p. 63-66.

**ANHANG:**

**1. Bewertungsbogen der AGO für die ROBOT-Studie mit Eingabeschlüssel**

**ROBOT** Retrospective multicenter **O**utcome survey in **B**orderline **O**varian  
**T**umors  
of the AGO Study Group (AGO-OVAR OP.5)... [Stand 8.4.2009](#)

**Study chair:** Andreas du Bois

**Data management:** S. Kommoss

**Pathology:** F. Kommoss (Mannheim), S. Hauptmann (Halle)

**Statistician:** KKS Marburg: ....

**Endpoints:** deskriptive statistics

1. epidemiologische Daten
2. Prognosefaktor Stadium und Histologie (FIGO, Histo-Typ, invasive – non invasive  
Implants, Mikroinvasion, mikropapillärer Typ, LK status, etc.)
3. Prognosefaktor OP (fertilitätserhaltend, Cystektomie, Ruptur, LSK)
4. Time pattern recurrence / maligne Transformation
5. reproductive outcome

**Variablenliste:**

- 1. ID Zentrum**
- 2. ID Pat.**
- 3. Geburtsdatum Pat.**
- 4. Datum Erstdiagnose BOT (= Datum 1st OP)**
5. Zweitneoplasie j/n (bei nein -> 6.)
  - 5.1. Diagnose 2nd NPL: (Textfeld)
- 6. Histologie: unbekannt / bekannt (bei unbekannt -> 7)**
  - 6.1. serös**
    - Muzinös**
    - Seromuzinös**
    - Endometroid**
    - andere: (Textfeld)**
  - 6.2. S- BOT mit Mikroinvasion j/n**
  - 6.3. S-BOT mikropapillärer Typ j/n**
  - 6.4. M-BOT mit intraepitheliale Karzinom**
  - 6.5. M-BOT mit Mikroinvasion**
  - 6.6. Pseudomyxoma peritonei j/n**
  - 6.7. Referenzpathologie liegt vor j/n**
    - 6.7.1. Referenzpathologie: Kommos/Schmidt  
Hauptmann**  
Andere : (nur nach Rücksprache PI -

Textfeld)

- 7. Primär-OP (Diagnosesicherung) j/n**
  - 7.1 OP Zugang: LSK**
    - L'tomie**
    - LSK-> L'tomie**
    - Andere: (Textfeld)**
  - 7.2. fertilitäserhaltend operiert j/n**
  - 7.3 OP-Anteile: (Mehrfachantwort)**
    - einseitige oder beidseitige Cystektomie**
    - Unilaterale Salpingoophorektomie**
    - Bilaterale Salpingoophorektomie (inkl. früher entfernte andere**

Adnexe)

Hysterektomie (inkl. Uterus schon früher entfernt)

Omentektomie / Netz PE

Peritoneal-PEs

Zytologie

Lymphonodektomie/sampling pelvin

LNE/sampling para-aortal

Appendektomie (inkl. früher schon erfolgt)

Weitere: (Textfeld)

#### **7.4. OP Ergebnis: bekannt / unbekannt**

##### **7.4.1. makroskopisch tumorfrei j/n**

##### **7.4.2. Ruptur (Cyste/Tumor) j/n**

#### **7.5. Stadium nach 1st OP: FIGO IA**

**IB**

**IC**

**(bei FIGO IA-C weiter bei 8)**

**IIA**

**IIB**

**IIC**

**IIIA**

**IIIB**

**IIIC**

**IV**

##### **7.5.1. Peritoneale Implants j/n (bei nein -> 5.2.)**

###### **7.5.1.1. invasive implants j/n**

###### **7.5.1.2. non-invasive implants j/n**

###### **7.5.1.2.1 desmoplastisch**

###### **7.5.1.2.1 epithelial**

##### **7.5.2. Lymphknotenbeteiligung j/n/unbekannt**

7.5.2.1 Endosalpingiose

7.5.2.2 Borderline, keine Stromareaktion

7.5.2.3 Borderline, mit Desmoplasie

7.5.2.4 karzinomatös, mit LK-Destruktion

##### **7.5.3. extraovarielle Manifestationen anders als Implants/LK:**

(Textfeld)

#### **7.6. CA 125 vor OP erhöht (> 35 U/ml): j/n/unbekannt**

**8. Re-Staging OP (keine Rezidiv- oder 2nd-look OP!!!) j/n (bei nein -> 9)**

8.1. Datum Re-Staging OP

**8.2 OP Zugang: LSK**

L'tomie

LSK-> L'tomie

Andere: (Textfeld)

**8.3. fertilitätserhaltend operiert j/n**

**8.4 OP-Anteile: (Mehrfachantwort)**

**einseitige oder beidseitige Cystektomie**

**Unilaterale Salpingoophorektomie**

**Bilaterale Salpingoophorektomie (inkl. früher entfernte andere**

Adnexe)

Hysterektomie (inkl. Uterus schon früher entfernt)

Omentektomie / Netz PE

Peritoneal-PEs

Zytologie

Lymphonodektomie/sampling pelvin

LNE/sampling para-aortal

Appendektomie (inkl. früher schon erfolgt)

Weitere: (Textfeld)

**8.5. OP Ergebnis: bekannt / unbekannt**

**8.4.1. makroskopisch tumorfrei j/n**

**8.4.2. Ruptur (Cyste/Tumor) j/n**

**8.6. Stadium nach OP: FIGO IA**

IB

IC

(bei FIGO IA-C weiter bei 9)

IIA

IIB

IIC

IIIA

IIIB

IIIC

IV

**8. 6.1. Peritoneale Implants j/n (bei nein -> 8.6.2.)**

**8.6.1.1. invasive implants j/n**

**8.6.1.2. non-invasive implants j/n**

**desmoplastisch  
epithelial**

**8. 6.2. Lymphknotenbeteiligung j/n/unbekannt**

- 8.6.2.1 Endosalpingiose
- 8.6.2.2 mit LK-Destruktion (auch partiell) j/n
- 8.6.2.3 mit Desmoplasie j/n

8. 6.3. extraovarielle Manifestationen anders als Implants/LK:

(Textfeld)

**9. adjuvante Therapie ? j/n (bei nein -> 10.)**

- 9.1. Chemotherapie j/n (bei ja: Schema: Textfeld)**
- 9.2. Radiotherapie j/n (bei ja: Textfeld was?)**
- 9.3. andere: (Textfeld)**

9A Second-look OP durchgeführt j/n

9A.1. Datum SLO:

9A.2. Tumornachweis j/n (bei ja, bitte als 1. Rezidiv dokumentieren->

11)

**10. Pat schwanger nach Ersttherapie (1st + ggf. 2nd OP) ? j/n (bei nein -> 11)**

10.1. Anzahl Schwangerschaften

10.2 Anzahl lebender Kinder

10.3. IVF Zyklen j/n wenn ja, wie viele:

10.4. andere Fertilitätstherapien j/n wenn ja, was: (Textfeld)

10.5. Komplettierungs-OP ggf. nach Abschluss Kinderwunsch j/n

10.5.1. Datum OP

10.5.2. Entfernung Rest-Adnex(e) j/n

10.5.3. Hysterektomie

10.5.3. dabei Nachweis von BOT j/n (bei ja - > als 1. Rezidiv dokumentieren)

**11. Erst-Rezidiv j/n (bei nein: -> 14)**

**11.1. Datum Rezidiv:**



11.2. Therapie Rezidiv j/n

11.2.1. OP j/n

11.2.1.1. OP Datum:

11.2.1.2. Zugang: LSK

L'tomie

LSK-> L'tomie

Andere: (Textfeld)

11.2.1.3. fertilitätserhaltend operiert j/n

11.2.1.4. OP Ergebnis: tumorfrei j/n

11.2.2. Chemotherapie j/n (bei ja: Schema: Textfeld)

11.2.2.1. Datum Ende Chemotherapie:

11.2.2.2. Ergebnis Chemo: NED/CR – PR/NC – PD -

unbekannt

11.2.3. Radiotherapie j/n (bei ja: Textfeld was?)

11.2.3.1. Datum Ende Radiotherapie

11.2.4. andere: (Textfeld, was? Wann?)

**11.3. Histologie Rezidiv unbekannt / bekannt**

**11.3.1. Borderline ohne Mikroinvasion**

**11.3.2. Borderline mit Mikroinvasion**

**11.3.3. low grade invasives Karzinom**

**11.3.4. high grade invasives Karzinom**

**11.3.5. andere (Textfeld)**

11.4. CA 125 bei Rezidiv erhöht (> 35 U/ml): j/n/unbekannt

**11.5. Lokalisation Rezidiv** (Mehrfachnennung möglich, jeweils j/n)

11.5.1. ipsilaterales Ovar (nach Cystektomie)

11.5.2. contralaterales Ovar

11.5.3. Peritoneum Becken

11.5.4. Peritoneum Mittel-/Oberbauch

11.5.5. Rest-Netz

11.5.6. Lymphknoten

11.5.7. sonstige Lokalisation (Textfeld)

**12. Zweit-Rezidiv j/n** (bei nein: -> 14)

12.1. Datum Rezidiv:

12.2. Therapie Rezidiv j/n (bei nein -> 14)

12.2.1. OP j/n

12.2.1.1. OP Datum:

12.2.1.2. Zugang: LSK

L'tomie

LSK-> L'tomie

Andere: (Textfeld)

12.2.1.3. fertilitäserhaltend operiert j/n

12.2.1.4. OP Ergebnis: tumorfrei j/n

12.2.2. Chemotherapie j/n (bei ja: Schema: Textfeld)

12.2.2.1. Datum Ende Chemotherapie:

12.2.2.2. Ergebnis Chemo: NED/CR – PR/NC – PD -

unbekannt

12.2.3. Radiotherapie j/n (bei ja: Textfeld was?)

12.2.3.1. Datum Ende Radiotherapie

12.2.4. andere: (Textfeld, was? Wann?)

12.3. Histologie Rezidiv unbekannt / bekannt

12.3.1. Borderline ohne Mikroinvasion

12.3.2. Borderline mit Mikroinvasion

12.3.3. low grade invasives Karzinom

12.3.4. high grade invasives Karzinom

12.3.5. andere (Textfeld)

**12.4. Lokalisation Rezidiv** (Mehrfachnennung möglich, jeweils j/n)

12.4.1. ipsilaterales Ovar (nach Cystektomie)

12.4.2. contralaterales Ovar

12.4.3. Peritoneum Becken

12.4.4. Peritoneum Mittel-/Oberbauch

12.4.5. Rest-Netz

12.4.6. Lymphknoten

12.4.7. sonstige Lokalisation (Textfeld)

13. Dritt-Rezidiv j/n (bei nein: -> 14)

13.1. Datum Rezidiv:

13.2. Therapie Rezidiv j/n

13.2.1. OP j/n

13.2.1.1. OP Datum:

- 13.2.1.2. Zugang: LSK  
L'tomie  
LSK-> L'tomie  
Andere: (Textfeld)

13.2.1.3. fertilitätserhaltend operiert j/n

13.2.1.4. OP Ergebnis: tumorfrei j/n

13.2.2. Chemotherapie j/n (bei ja: Schema: Textfeld)

13.2.2.1. Datum Ende Chemotherapie:

13.2.2.2. Ergebnis Chemo: NED/CR – PR/NC – PD -

unbekannt

13.2.3. Radiotherapie j/n (bei ja: Textfeld was?)

13.2.3.1. Datum Ende Radiotherapie

13.2.4. andere: (Textfeld, was? Wann?)

13.3. Histologie Rezidiv unbekannt / bekannt

13.3.1. Borderline ohne Mikroinvasion

13.3.2. Borderline mit Mikroinvasion

13.3.3. low grade invasives Karzinom

13.3.4. high grade invasives Karzinom

13.3.5. andere (Textfeld)

13.4. Lokalisation Dritt-Rezidiv (Mehrfachnennung möglich, jeweils j/n)

12.4.1. ipsilaterales Ovar (nach Cystektomie)

12.4.2. contralaterales Ovar

12.4.3. Peritoneum Becken

12.4.4. Peritoneum Mittel-/Oberbauch

12.4.5. Rest-Netz

12.4.6. Lymphknoten

12.4.7. sonstige Lokalisation (Textfeld)

13.5. weitere Rezidive j/n

13.5.1. wie viele:

13.5.2. maligne Transformation j/n

13.5.2.1. wann (Datum)

13.5.2.2. in was?            low grade invasives Karzinom  
   high grade invasives Karzinom  
   andere (Textfeld)

14: **Letztes Datum follow up (ggf. Todesdatum)**

15. **Pat verstorben j/n**

15.1. bei „verstorben“- woran?: DoD – Dw/oD - unbekannt

15.2. bei „lebt“: mit Erkrankung – ohne Erkrankung – unbekannt (bezgl. BOT)

## 2. Kurzfassung des DELBI-Verfahrens

### Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI)

#### Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) – Kurzversion

© AWMF, ÄZQ 2008 [www.delbi.de](http://www.delbi.de)

#### Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck

1 Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.

2 Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen / Probleme sind differenziert beschrieben.

3 Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.

#### Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen

4 Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.

5 Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.

6 Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.

7 Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.

#### Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

8 Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.

- 9 Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.
- 10 Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.
- 11 Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.
- 12 Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- 13 Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.
- 14 Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.

#### **Domäne 4: Klarheit und Gestaltung**

- 15 Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.
- 16 Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.
- 17 Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren.
- 18 Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.

#### **Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit**

- 19 Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.
- 20 Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt.
- 21 Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und / oder die Überprüfungskriterien.

#### **Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit**

- 22 Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.
- 23 Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.

#### **Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem**

- 24 Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.
- 25 Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.
- 26 Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.
- 27 Es ist eine Strategie / ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.
- 28 Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.
- 29 Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.

#### **Domäne 8: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien**

- 30 Bei der Suche nach existierenden Leitlinien wurden systematische Methoden angewandt.
- 31 Die Auswahl der als Evidenzquellen verwendeten Leitlinien (sogenannte Quelleitlinien) ist transparent und explizit begründet.
- 32 Die Qualität der Quelleitlinien wurde überprüft.
- 33 Es wurden systematische Aktualisierungsrecherchen zu den Quelleitlinien durchgeführt.
- 34 Modifikationen von Empfehlungen der Quelleitlinien sind eindeutig benannt und begründet.

## **VERZEICHNIS AKADEMISCHER LEHRER**

Aumüller, Barth, Bartsch, Baum, Baumann, Basler, Becker, Daut, Dodel, Gress, Hadji, Hasilik, Hertl, Hofmann, Hoyer, Jerrentrup, Kill, Kircher, Klose, Knake, Köhler, Kohlmann, Kuhlmann, König, Lill, Löffler, Maier, Maisch, Michl, Moll, Möller, Neubauer, Oertel, Preisig-Müller, Röhm, Roeper, Rothmund, Schmidt, Schmitt, Schütz, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Wulf, Wündisch, Zemlin

## **DANKSAGUNG**

Ich bedanke mich an dieser Stelle ganz herzlich bei Prof. Dr. Uwe Wagner für die freundliche Überlassung der Dissertation, sowie für seine Unterstützung und Förderung auch außerhalb dieser Promotion.

Desweiteren gilt mein Dank Dr. Klaus Baumann für die gute Betreuung und die Hilfe bei der Datenerhebung und der Verfassung der Doktorarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch ganz besonders bei Frau Helke Naujok und Herrn Paul Kaiser vom Studiensekretariat der AGO für ihre große Hilfsbereitschaft.

Nicht zuletzt gilt mein Dank all jenen, die diese Arbeit Korrekturgelesen haben.

Ein besonderer Dank gilt Yvonne Alt und meiner Familie, die mich seit jeher in allen Dingen unterstützt hat.