

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik  
Sektion Translationale und systemische Gynäkoonkologie

**Disseminierte Tumorzellen bei Borderline Tumore des Ovars**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Şandru, Mădălina**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Hartkopf  
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Wiesinger

Tag der Disputation: 10.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	5
1 Einleitung .....	6
1.1 Borderline Tumore (BOT).....	6
1.1.1 Inzidenz der Borderline Tumore.....	6
1.1.2 Tumoreigenschaften (Klassifikation Stadieneinteilung nach FIGO) 7	
1.1.3 Histologischer Typ .....	8
1.1.4 Mikroinvasion, Peritoneale Implantate .....	13
1.1.5 Therapie der BOT .....	15
1.1.6 Risikofaktoren für das Rezidiv eines BOT .....	16
1.2 Disseminierte Tumorzellen .....	18
1.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit .....	20
2 Materialien und Methoden .....	21
2.1 Patientendaten .....	21
2.2 Auswertung der Patientendaten .....	22
3 Ergebnisse .....	27
3.1 Übersicht über Patientencharakteristika .....	27
3.2 Altersverteilung im Gesamtkollektiv.....	29
3.3 Tumoreigenschaften vs. DTZ-Status .....	31
3.3.1 Histologie der BOT vs. DTZ-Status.....	31
3.3.2 Tumorstadium vs. DTZ-Status .....	33
3.3.3 Nodalstatus vs. DTZ .....	35
3.3.4 Implantate vs. DTZ .....	37
3.3.5 Tumormarker (CA-125) vs. DTZ .....	39
3.4 Überleben und Rezidivierung .....	41
3.4.1 Auftreten eines Rezidivs vs. DTZ.....	41
3.4.2 Überleben.....	43
3.5 Operatives Vorgehen in dem Gesamtkollektiv .....	45
3.6 Fertilitätserhaltendes Vorgehen.....	49
4 Diskussion .....	52
5 Zusammenfassung .....	55

Abbildungsverzeichnis .....	56
Tabellenverzeichnis .....	58
Literaturverzeichnis .....	59

## Abkürzungsverzeichnis

BOT	Borderline Tumore
s-BOT	Seröse Borderline Tumore
m-BOT	Muzinöse Borderline Tumore
e-BOT	Endometroide BOT
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique
WHO	Weltgesundheitsorganisation
MPSC	mikropapilläres Wachstum
DTZ	disseminierte Tumorzellen
ZTZ	zirkulierende Tumorzellen
SEER-Register	The Surveillance, Epidemiology, and End Results Register
KMP	Knochenmarkspunktion
LSK	Laparoskopie
QL	Querlaparotomie
LL	Längslaparotomie
OS	overall survival
PFS	progression free survival
DCIS	duktales carcinoma in situ
ADH	atypische duktales Hyperplasie

# 1 Einleitung

## 1.1 Borderline Tumore (BOT)

Borderline Tumore (BOT) werden durch die englische Nomenklatur „tumor of low malignant potential“ gut beschrieben. Es handelt sich um eine Vorstufe bzw. eine Zwischenstufe zum invasiven Karzinom. Das erste Mal wurden die BOT 1929 von Taylor H.C. als „aktiv proliferierender Ovarialtumoren mit diffuser peritonealer Aussaat, jedoch überraschend guter Prognose“ beschrieben. Somit werden BOT auch als „semimaligne“ Tumoren bezeichnet. (TAYLOR, 1929)

### 1.1.1 Inzidenz der Borderline Tumore

Die Inzidenz des BOT beträgt 4.8 / 100.000 Frauen in Europa gemäß Tropé et al., (2012) und Ray-Coquard et al., (2012) und 1,5-2.5 /100.000 in Amerika (Morice et al., 2012) und (Lalwani et al., 2010).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 40 Jahren. In 27%-36% der Fälle tritt auch in einem jüngeren Alter auf. (Tropé et al., 2012) (Lalwani et al., 2010) (Trillsch et al., 2014)

Abhängig vom Stadium entwickeln sich ca. 2% der BOT zu invasiven Karzinomen. (Zanetta et al., 2001) Trotzdem ist die Prognose gut und die 10-Jahres Überlebensrate liegt bei 95%-97%. (Sherman et al., 2004) (Trimble et al., 2002) (Gershenson, 2002) Laut des Tumorregisters aus Amerika liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten, bei den Tumor-Stadien I-III über 90%, bei dem Stadium IV bei 77%.(Ries et al., 2007)

### 1.1.2 Tumoreigenschaften (Klassifikation Stadieneinteilung nach FIGO)

Für die Stadien-Einteilung der BOT wird die Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstetrique (FIGO) 2014 benutzt.

In dem Stadium FIGO I ist das Tumorwachstum begrenzt auf die Ovarien. Im Stadium FIGO II kommt es zu einer pelviner Tumorausbreitung und im Stadium III ist die Ausdehnung über das kleine Becken hinaus.

Im Stadium IV liegen Fernmetastasen vor.

FIGO Stadium	Beschreibung	TNM-Stadium
FIGO I A	Tumor auf ein Ovar oder eine Tube begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T <sub>1a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
FIGO I B	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht und negative Zytologie	T <sub>1b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
FIGO I C	Tumor auf Ovar oder Tube begrenzt und:	T <sub>1c</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
FIGO I C1	Intraoperative Ruptur	
FIGO I C2	Prä-OP Ruptur oder Oberflächenbefall	
FIGO I C3	Positive Ascites/Spülzytologie	
FIGO II	Ovarial-, Tuben- oder Peritoneal-Ca befällt das kleine Becken	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
FIGO II A	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien	T <sub>2a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
FIGO II B	Befall im kleinen Becken jenseits des inneren Genitals (z.B.: Sigma/Rektum, Peritoneum, nicht LK oder Dünndarm)	T <sub>2b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>

FIGO III	Ovarial-, Tuben- oder Peritoneal-Ca mit Befall der Abdominalhöhle jenseits des Beckens und/oder LK Metastasen	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>  T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
FIGO III A1	Tumor begrenzt auf das Becken, aber positive LK: IIIA1(i) LK Metastasen bis 10 mm IIIA1(ii) LK Metastasen > 10 mm	T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
FIGO III A2	Mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens +/- LK Metastasen	T <sub>3a/2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>3a/2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
FIGO III B	Makroskopischer Tumor intraabdominell jenseits des Beckens bis max. 2 cm Größe mit/ohne LK Metastasen	T <sub>3b</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>3b</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
FIGO IV	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)	M <sub>1</sub>

**Tabelle 1** Stadieneinteilung der Borderlinetumoren nach FIGO 2014

Im Vergleich zu den invasiven Ovarialkarzinomen, die häufig in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, werden die BOT in 80% der Fälle im Frühstadium diagnostiziert. (Bois et al., 2009) (Gotlieb et al., 2005)

In einer Studie von Cusido et al. wurden 457 Patientinnen mit BOT untersucht. Dabei wurden 85% mit FIGO I, 2% mit FIGO II und 8% mit FIGO III erfasst. Ein primäres FIGO IV-Stadium wird in der Literatur in weniger als 1% der Fälle aufgeführt. (Cusidó et al., 2007)

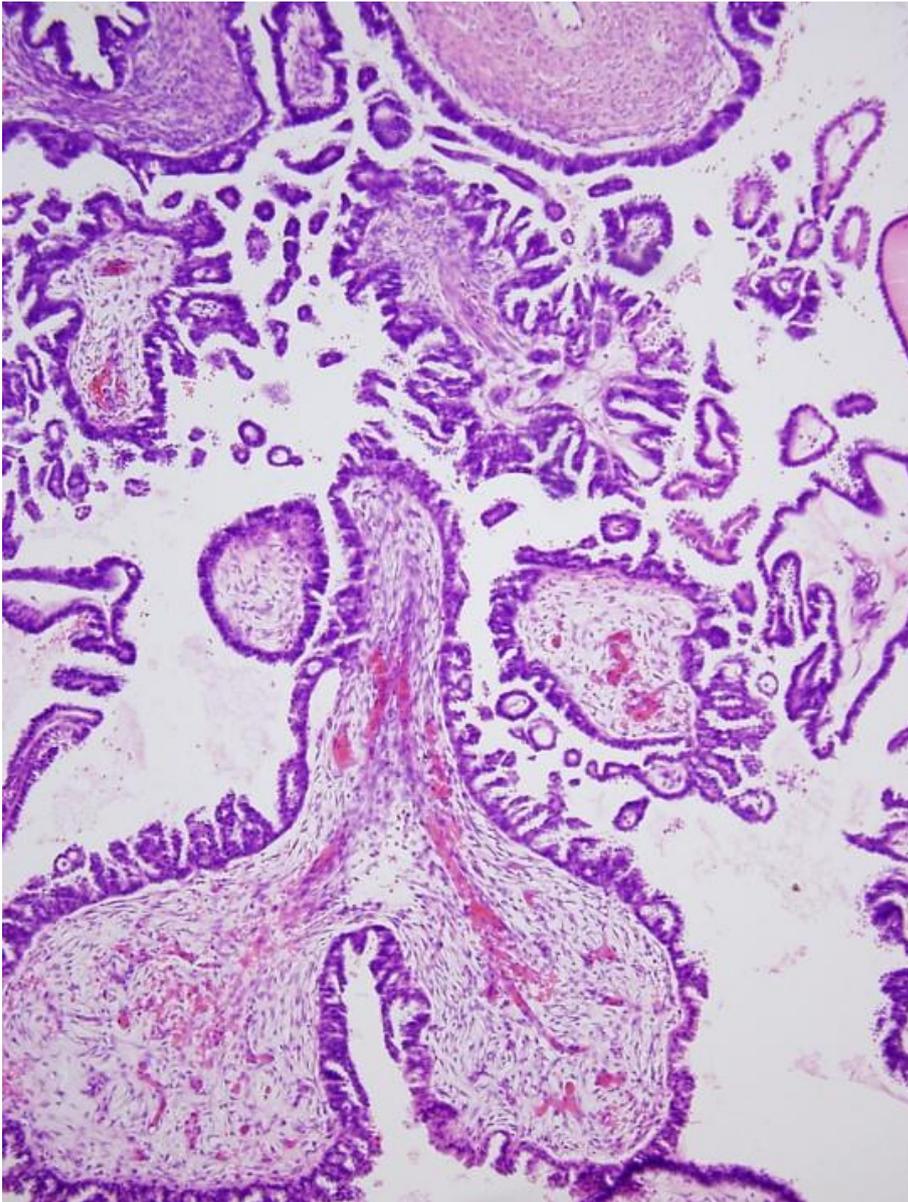
### 1.1.3 Histologischer Typ

Die BOT enthalten atypisch destruierende Epithelien ohne destruierendes Stromawachstum, Zellen mit Kernatypie, haben eine erhöhte Mitoseaktivität sowie Mehrreihigkeit und Papillenbildung des Epithels. (Silverberg et al., 2004)

Die Einteilung der histologischen Subtypen der BOT erfolgt nach WHO-Klassifikation 2014 analog zu dem Ovarialkarzinom. Abhängig von dem Typ der Epithelzelle werden BOT in seröse (ca 50%), muzinöse (ca 45%), endometroide, klarzellige und Brenner Tumoren eingeteilt. (Silverberg et al., 2004) (KOTTMEIER, 1971) (Kurman et al 2014)

Seröse BOT(s-BOT) sind unilokuläre oder multilokuläre zystische Tumore, mit oder ohne epitheliale Proliferation der Oberfläche. Mikroskopische Merkmale des serösen Typs sind papilläre Prolifere atypischer Epithelien **Abb. 1**. Ein Drittel der s-BOT treten bilateral auf. (Virchows et al 2017). Die s-BOT werden weiterhin subklassifiziert in BOT mit Mikroinvasion und mikropapillären Anteil. Es wird kontrovers diskutiert ob diese histologischen Eigenschaften mit einer schlechteren Prognose verbunden sind oder nicht. In einer Meta-Analyse von duBois et al. wurden diese beiden histologischen Subtypen mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert.(Bois et al., 2009) Andere Studien fanden jedoch keinen signifikanten Zusammenhang (Prat and de Nictolis, 2002) (Ronnett et al., 2004).

S-BOT mit invasiven Implantaten werden seit 2014 als low-grade seröse Ovarial-Karzinome klassifiziert. (Hauptmann et al., 2017) Da dies von klinischer Relevanz ist, sollte bei der Angabe eines low-grade-serösen Karzinoms zusätzlich zwischen Karzinom und invasiven Implantaten eines s-BOT unterschieden werden.



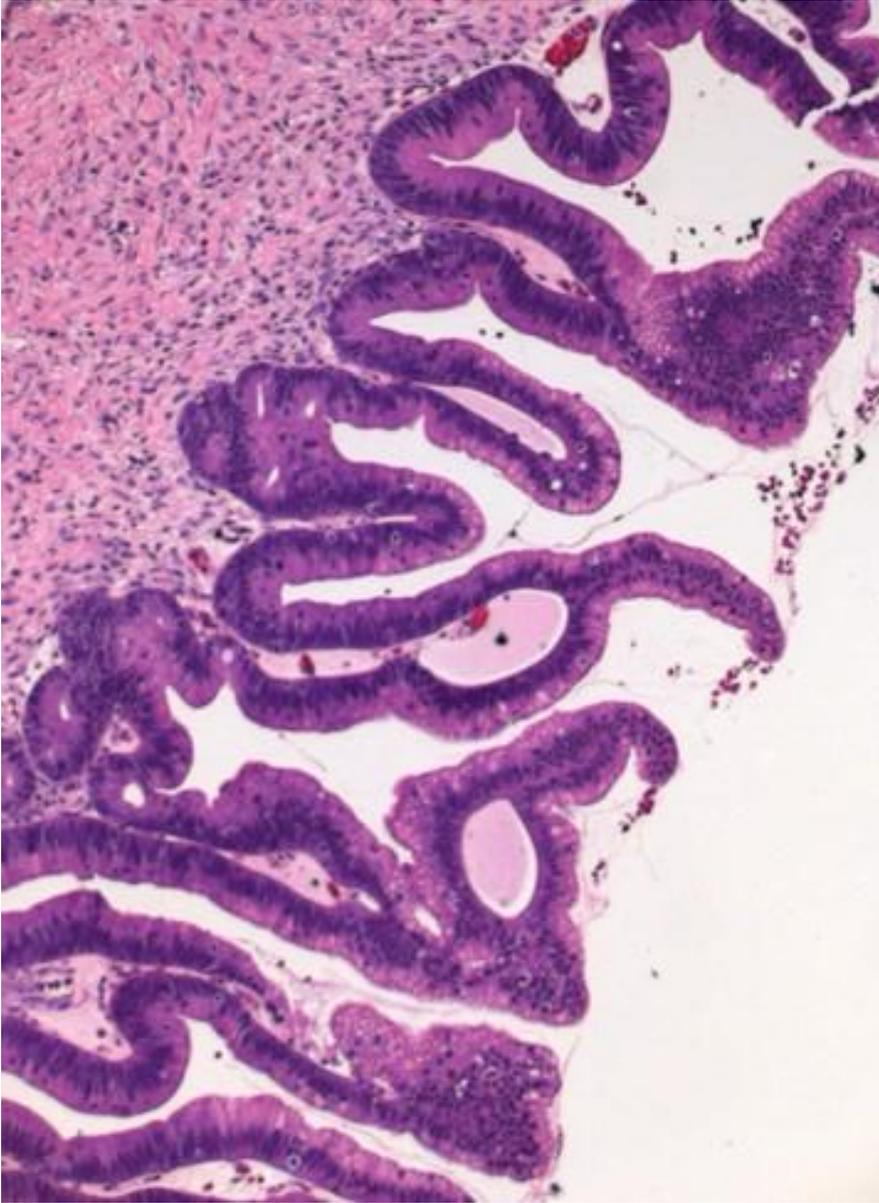
**Abb. 1** Histologie bei einem serösen Borderlinetumor <sup>1</sup>

Muzinöse BOT (m-BOT) sind unilokuläre oder multilokuläre zystische Strukturen mit Septen, aber einer glatten Oberfläche, die meistens nur einseitig auftreten. Mikroskopisch werden die m-BOT durch die schleimbildenden Epithelien, sowie auch durch die glanduläre und papillären Proliferate charakterisiert Abb. 2.

---

<sup>1</sup> Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Annette Staebler

Die m-BOT werden anhand ihres Epithels in endozervikale (Müller-)Typ und intestinale Subtypen eingeteilt. (McCluggage, 2010) Die endozervikale Typen weisen intrazytoplasmatisches Muzin auf, gleichen endozervikalen Zellen und ähneln in der Zellanordnung serösen BOT. (McCluggage, 2010) (Scully et al., 1999) Die endozervikalen m-BOT sind häufiger bilateral und die betroffenen Patientinnen sind jünger als das durchschnittliche Erkrankungsalter.



**Abb. 2** Histologie bei einem muzinösen Borderlinetumor <sup>2</sup>

In der Literatur wird der Begriff sero-muzinöse BOT für das endozervikale m-BOT verwendet. (Hendrickson and Kempson, 1993) (Shappell et al., 2002)

---

<sup>2</sup> Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Annette Staebler

Endometroide BOT (e-BOT) werden in ca 1-4% der Fälle diagnostiziert. Ähnlich der m-BOT weisen diese ein glanduläres Wachstumsmuster auf. (Tropé et al., 2000) (Lenhard et al., 2009)

Die klarzelligen BOT sind charakterisiert durch den Nachweis von klaren Zellen in einem dichten fibrosierten Stroma. Ebenfalls wie bei allen anderen Subtypen ist auch in diesem Fall die fehlende Stromainvasion gegeben.

Die Borderline Brenner Tumore haben ihren Ursprung in der Transitionalzone. Die Zellen dieser Tumore haben Kernatypien, und mehrere Malignitätskriterien, weisen aber ebenfalls keine Stromainvasion auf. (Lalwani et al., 2010)

Die letzten beiden Subtypen stellen weniger als 1% der BOT dar. (Trillsch et al., 2014)

#### 1.1.4 Mikroinvasion, Peritoneale Implantate

Neben dem Tumorstadium und den Subtypen der BOT sind weitere histologische Charakteristika wie Mikroinvasion und peritoneale Implantate der BOT zu beschreiben.

Die Mikroinvasion ist eine minimale Stromainvasion von kleinen Zellgruppen oder einzelnen Zellen der BOT ohne Stromareaktion. Laut Definition sollten die Areale einen Durchmesser  $\leq 3\text{mm}$  bzw.  $10\text{ mm}^2$  Fläche nicht überschreiten. (Organization and Cancer, 2003)

Die Mikroinvasion wird kontrovers in der Literatur als Prognose Marker diskutiert. In der von Cusido publizierten Studie trat bei 30,4% der BOT mit Mikroinvasion ein Rezidiv auf, in Vergleich zu 4,6% bei BOT ohne Mikroinvasion. (Cusidó et al., 2007) Andere Autoren von Studien wie Prat et al. und du Bois konnten keinen

signifikanten Effekt in Bezug auf die Prognose zeigen. (Prat and de Nictolis, 2002) (du Bois et al., 2013)

Peritoneale Implantate werden in der Literatur fast ausschließlich als multifokale Manifestation des BOT beschrieben und nur selten als direkte Absiedelung des Ovarialtumors dargestellt. (Slomovitz et al., 2002) (Benedet et al., n.d.). Sie werden in nicht-invasive und invasive Implantate unterteilt. (Anfinan et al., 2011)

Die nicht-invasiven Implantate bestehen aus Absiedlungen atypisch proliferierter Epithelien am Peritoneum oder im Omentum majus. Dabei kann eine inflammatorische Reaktion mit Vermehrung kollagener Fasern ohne (epitheliale Implantate) oder mit einer pseudoinvasiven Gewebedestruktion im Sinne einer reaktiven mesothelialen Proliferation (desmoplastische Implantate) beobachtet werden. (Bell et al., 1988) (Seidman et al., 2004) Der Nachweis von nicht-invasiven Implantaten hat keinen Einfluss auf die krankheitsfreie Überlebensrate. (Bell et al., 2004)

Invasive Implantate sind unregelmäßig begrenzt und wachsen infiltrativ ins Gewebe. (Scully et al., 1999) Das Auftreten von invasiven Implantaten bei sBOT ist mit einer ungünstigen Prognose und erhöhten Rezidivraten verbunden (Seidman and Kurman, 2000) (Lenhard et al., 2009) und klassifiziert gemäß der aktuellen Definition einen sBOT zu einem low-grade serösen Karzinom. (Kurman et al., 2014) (Hauptmann et al., 2017) Es liegen aber keine Daten vor, aus denen die Indikation für eine aggressivere Therapie abzuleiten sei. (Morice et al., 2003)

Implantate sind häufig nur in der histopathologischen Befundung erkennbar. Seidmann et al. weisen darauf hin, dass die Unterscheidung von invasiven und nicht-invasiven Implantaten im Einzelfall schwierig sein kann und Zusatzkriterien herangezogen werden müssen. (Seidman et al., 2004) Diese Zusatzkriterien können einen invasiven Ovarialtumor vortäuschen, sind aber mit der Diagnose sBOT vereinbar. Deswegen ist häufig eine histopathologische Zweitbegutachtung erforderlich.

Eine Mikroinvasion ist auch bei ca 5% der mBOT auffindbar, basierend auf die aktuelle Evidenz ohne prognostische Bedeutung. (Khunamornpong et al., 2011) (Lee and Scully, 2000)

#### 1.1.5 Therapie der BOT

Der Therapiestandard bei BOT ist das operative Vorgehen. Dieses ist stark abhängig vom Alter der Patientin, dem Stand der Familienplanung und Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose.

Nach der S3 Leitlinie ist ein sorgfältiges chirurgisches Staging erforderlich. Neben der kompletten Tumorentfernung (einschließlich Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie) umfasst dieses die Inspektion des Abdomens mit Gewinnung einer Spülzytologie, die Resektion aller auffälligen Areale, peritoneale Biopsien, sowie die Omentektomie.

Die Auswahl des operativen Zuganges zwischen Laparoskopie und Laparotomie, wird in Abhängigkeit des FIGO Stadiums (bei niedrigem Stadium wird laparoskopisch operiert) bzw. der Histologie (bei unklarer Histologie und ausgedehntem Befund wird die Laparotomie bevorzugt) festgelegt.

In zertifizierten gynäko-onkologischen Zentren kann die Therapie komplett laparoskopisch durchgeführt werden, falls die onkologischen Sicherheitskautelen (z.B. Bergebeutel) eingehalten werden. (Wallwiener et al., 2017)

Bei m-BOT sollte die Metastasierung eines extraovariellen Tumors ausgeschlossen werden. Dazu ist zum Ausschluss einer primären Appendixneoplasie eine Appendektomie erforderlich.

Im Falle noch bestehenden Kinderwunsches oder Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion kann ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gewählt werden.

Die Patientin sollte über das erhöhte Rezidivrisiko aufgeklärt werden, da es Hinweise gibt, dass eine einfache Zystektomie anstelle der Ovariectomie sowie eine einseitige anstatt der bilateralen Adnexektomie mit höheren Rezidivraten assoziiert sind. (Suh-Burgmann, 2006) (Bois et al., 2009) Bei den Rezidiven handelt es sich in den meisten Fällen allerdings erneut um einen BOT; somit sind diese sehr häufig weiterhin kurativ operabel. (du Bois et al., 2013)

Für die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bei Borderlinetumoren gibt es keine ausreichende Evidenz, somit sollte auf eine adjuvante Therapie verzichtet werden. (Bois et al., 2009), (Wagner and Reuß, 2019, p. 3)

Morice et al. konnte in einer retrospektiven Analyse von 80 Fällen von Patientinnen mit s-BOT Stadium II und III zeigen, dass eine adjuvante Chemotherapie das Überleben nicht beeinflusst. Im Gegenteil, 12 Patientinnen entwickelten schwere Nebenwirkungen, die als Folge 4 Todesfälle hatten. Dieselben Erkenntnisse gab es auch in der Arbeit von Kurman und Trimble. Dabei sind mehrere Patientinnen in Folge der Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie gestorben. Die Progression der Erkrankung war für diese Patientinnen nicht entscheidend. (Morice et al., 2003) (Kurman and Trimble, 1993) Ebenfalls konnte Trope et al. keine positive Auswirkung der adjuvanten Behandlung ( Chemotherapie und Radiotherapie) bei 253 Patientinnen mit BOT in Stadium I-II auf das Überleben zeigen. (Tropé et al., 1993)

#### 1.1.6 Risikofaktoren für das Rezidiv eines BOT

BOT haben eine gute Prognose. Dieses konnte auch in der Multizenter-Studie von du Bois gezeigt werden. (du Bois et al 2013) Da bei einem BOT häufig Spätrezidive auftreten können, sollte die regelmäßige Nachsorge mindestens 15 Jahren lang erfolgen. (Seidman and Kurman, 2000) (Silva et al., 2006)

Die assoziierten Prognosefaktoren für ein Rezidiv sind: Operationstechnik (kurativ vs. fertilitätserhaltend, komplettes vs. inkomplettes Staging), FIGO Stadium, histopathologische Eigenschaften (wie mikropapilläres Wachstum (MPSC) und invasives MPSC oder Low-Grade-Karzinom), peritoneale Implantate, DNA Aneuploidität und der Anstieg des CA-125 Tumormarkers (Wu et al., 2009)(Ayhan et al., 2005).

Der Einfluss des primären operativen Vorgehens beeinflusst das Rezidivrisiko. Die Rezidivrate steigt von 15,2% bei fertilitätserhaltende Therapie und 2,5% bei radikaler Therapie im Stadium I auf 40% bzw. 12,9% im Stadium II oder III (Zanetta et al., 2001).

Wu et al. (Wu et al., 2009) haben einen Score erstellt mit dem man die Rezidiv Wahrscheinlichkeit besser einschätzen kann. Dieses basiert auf wichtigen Prognosefaktoren: primäre operative Vorgehensweise, Tumormarker CA-125 und Tumorstadium.

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

**Tabelle 2** Prognostischer Score laut Wu et al.(Wu et al., 2009)

Anhand dieses Scores werden drei Risikogruppen beschrieben: niedrige, mittlere und hohe Risikogruppe mit 5 Jahres Überlebensraten von 97.8%, 88.8% und 46.3%. (Wu et al., 2009)

## 1.2 Disseminierte Tumorzellen

Der Mechanismus der Metastasierung solider Tumoren ist nicht komplett erforscht.

Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Tumorzellstreuung bereits im Frühstadium einer Tumorerkrankung auftritt. (Klein, 2009) So konnten Hosseini et al. aufzeigen, dass ca. 80% der Metastasen von einer sehr frühen Tumorzell dissemination abstammen, welche parallel zur Evolution des Primärtumors erfolgt. (Hosseini et al., 2016)

Einzelne disseminierte Tumorzellen (DTZ) als Surrogat dieser Tumorzellstreuung finden sich unter anderem im Knochenmark von Patienten mit soliden Tumoren. (Klein, 2009) (Schmidt-Kittler et al., 2003). Der Nachweis von DTZ ist insbesondere bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Braun et al., 2005), (Gebauer et al., 2001), (Hartkopf et al., 2014). Bisher hat der Nachweis von DTZ allerdings keine Implikationen für die klinische Praxis. Hier könnte in Zukunft eine weitere Charakterisierung der DTZ zur Prädiktion der Effektivität insbesondere von zielgerichteten Systemtherapien genutzt werden. So kann beispielsweise der HER2-Status auch an DTZ erhoben werden und ggf. eine Wirksamkeit HER2-zielgerichteter Therapien vorhersagen, andererseits könnten wiederholte Bestimmungen des DTZ- oder auch des ZTZ-Status zur Überwachung der Therapieeffektivität genutzt werden. (Hartkopf et al., 2013) (Janni et al., 2005) (Gruber et al., 2014)

Im Gegensatz zum Mammakarzinom gibt es bei gynäkologischen Tumoren nur wenige Daten bzgl. der prognostischen Aussagekraft einer Detektion von DTZ im Knochenmark der betroffenen Patientinnen. DTZs können zwar ebenso bei Zervix-, Vulva und Endometrium-Karzinomen nachgewiesen werden, scheinen hier aber keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Erkrankung zu haben. (Walter et al., 2013) (Kommos et al., 2017). Bei invasiven Ovarialkarzinomen

konnte eine prognostische Relevanz der DTZs gezeigt werden. (Chebouti et al., 2016) (Banys et al., 2009).

Interessanterweise können DTZ bereits bei Patientinnen mit präinvasiven Läsionen auftreten. So konnten Banys et al und Walter et al DTZ bei Patientinnen mit Duktalem Karzinoma in situ (DCIS), einer Vorstufe des Mammakarzinoms, nachweisen. (Banys et al., 2014) (Walter et al., 2018). Hier war der einer hohen Anzahl von DTZ mit einem erhöhten Fernmetastasierungsrisiko vergesellschaftet. Das auch bei Patientinnen mit reinem DCIS in seltenen Fällen Fernmetastasen auftreten können wurde bei einer Analyse des SEER-Registers bereits gezeigt. (Ries et al., 2007)

### 1.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, ob DTZ im Knochenmark von Patientinnen mit BOT nachweisbar sind.

Gleichzeitig wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von DTZ und klassischen klinisch-pathologischen Faktoren besteht.

Außerdem wird der Einfluss der Tumorzell dissemination auf das rezidivfreie sowie das gesamte Überleben untersucht; hierbei wird kontrolliert, inwieweit die Radikalität der Operation (komplette Hysterektomie incl. Adnexektomie beidseits versus einseitige Adnexektomie) die prognostische Relevanz des DTZ-Status beeinflusst.

## 2 Materialien und Methoden

### 2.1 Patientendaten

In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von Patientinnen, die im Rahmen der operativen Therapie eines BOT an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen zwischen dem Jahr 2005 und 2016 behandelt wurden und eine Knochenmarkspunktion erhalten haben, in eine Datenbank aufgenommen.

Analysiert wurden alle Patientinnen von Januar 2005 bis Dezember 2016, welche die Ein- und Ausschlusskriterien aus der Tabelle 3 erfüllten.

Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Erstdiagnose BOT zwischen 02.2005-12.2016	Rezidiv eines BOT
Vorliegen einer spezialisierten histopathologischen Zweitbegutachtung	Vorliegen einer weiteren Malignomerkrankung
Vorliegen des Knochenmarkstatus	Vorliegen eines invasiven Ovarialkarzinom

**Tabelle 3** Ein- und Ausschlusskriterien für alle Patientendaten

Die Daten der Patientinnen wurden aus den Krankenakten der Universitäts-Frauenklinik Tübingen entnommen<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Klinik Tübingen am 25 September 2018 genehmigt (Projekt-Nummer: 706/2018BO2)

## 2.2 Auswertung der Patientendaten

Die in der Studie ausgewerteten Parameter sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Parameter	Ausprägung	Variable
Patienten ID		nominal
Name, Vorname, Geburtsdatum		nominal, nominal, stetig
Datum der Erstdiagnose		stetig
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose		stetig
Datum der KMP		stetig
DTZ Status	positiv, negativ	nominal
Histologie	serös, muzinös, endometroid, klarzellig, andere	kategorial
Tumorgroße	pT	ordinal
Nodalstatus	pN	ordinal
Nicht invasive Implantate	vorhanden, nicht vorhanden, k.A.	kategorial
Histologie der nicht invasiven Implantate	mikropapilläres, Mikroinvasion, intraepithelial, k.A.	kategorial
Invasive Implantate	vorhanden, nicht vorhanden, k.A.	kategorial
Fertilitätserhaltende Operation	nicht durchgeführt, durchgeführt	kategorial
Lymphonodektomie ipsilateral	nicht durchgeführt, durchgeführt	kategorial
Lymphonodektomie kontralateral	nicht durchgeführt, durchgeführt	kategorial
Hysterektomie	Nicht durchgeführt, durchgeführt, Z.n.	kategorial

Adnexektomie ipsilateral	Nicht durchgeführt, durchgeführt, Z.n. rechts/links	kategorial
Adnexektomie kontralateral	Nicht durchgeführt, durchgeführt, Z.n.	kategorial
Peritoneal-PE	nicht durchgeführt, durchgeführt	kategorial
Omentektomie	nicht durchgeführt durchgeführt, Z.n.	kategorial
Appendektomie	nicht durchgeführt, durchgeführt, Z.n.	kategorial
Rezidiv	nicht vorhanden, vorhanden	kategorial
Histologie des Rezidivs	kein Rezidiv, BOT, invasives Karzinom	kategorial
Zweitkarzinom	nicht vorhanden, vorhanden	kategorial
CA-125	nicht erhöht, erhöht, k.A.	kategorial
Datum des 1. Rezidivs		stetig
Datum des 1. Fernmetastasierung		stetig
Letzter Tumorstatus		stetig
Letzter Vitalstatus		stetig
Todesdatum		stetig
Rezidiv		kategorial
Operativer Zugang	LSK, QL, LL, Konversion von LSK auf LL	kategorial
Second-Look-LSK	nicht erfolgt, erfolgt, unbekannt	kategorial
Komplementierende Operation nach abgeschlossener Familienplanung	nicht erfolgt, erfolgt, unbekannt	kategorial
Datum der Komplementierenden Operation		stetig

**Tabelle 4** Patientencharakteristika und tumorspezifische Parameter

Die oben aufgezählten Daten wurden in einem Tabellenkalkulationsprogramm erfasst (Microsoft® Excel® for Microsoft 365) und für die statistische Bearbeitung codiert. Die anschließende statistische Auswertung erfolgte softwarebasiert mit PASW Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

Zunächst wurde das Kollektiv mittels einer deskriptiven Statistik (Häufigkeiten für kategoriale Variablen, Median/Mittelwert für stetige Variablen) beschrieben.

Als nächstes wurden untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von DTZ und klinisch-pathologischen Merkmalen besteht. Hier wurde jeweils der Fischer-Test durchgeführt, das Signifikanzniveau wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  festgelegt.

Anschließend wurde anhand der der Kaplan-Meier-Methode untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen DTZ-Status und dem Auftreten ein Rezidives oder Tod (egal welcher Ursache) der Patientin besteht und inwieweit ein fertilitätserhaltendes Vorgehen das einen Einfluss auf die Prognose hat.

## **Bestimmung des Knochenmarkstatus**

In Rahmen der Tumorresektionsoperation wurde bei jeder Patientin, die präoperativ eingewilligt hatte, eine Knochenmarkpunktion an der Spina iliaca anterior superior durchgeführt (**Abb. 3**). Alle Entnahmeröhrchen enthielten Heparin. Die Stelle der Punktion wurde mit einer Stichinzision eröffnet, um eine Kontamination der Probe mit epithelialen Zellen der Haut zu verhindern.

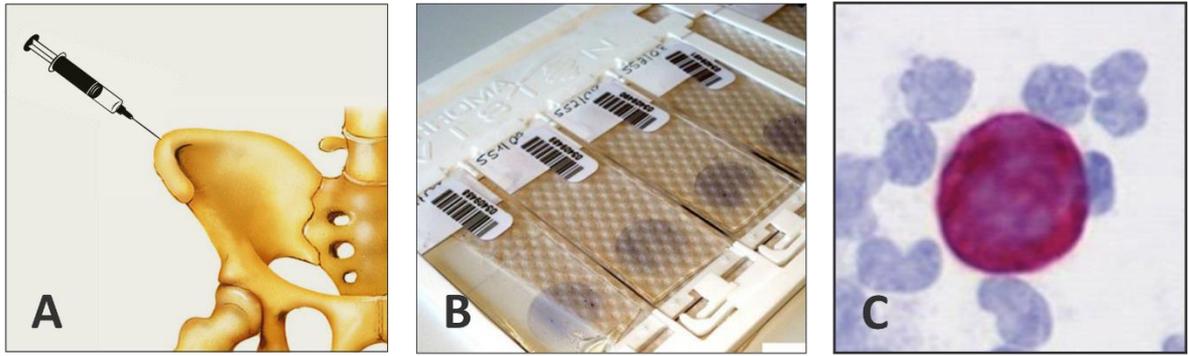
Pro Patientin wurden 10-20 ml Knochenmark entnommen. Die Isolierungsmethode der DTZ und deren Klassifikationskriterien wurden 2005 von Fehm et al beschrieben. Diese Methode wird auch in unserem hauseigenen Labor eingesetzt. (Fehm et al., 2005)

Die Untersuchung erfolgte immunzytochemisch mittels Antikörper gegen Zytokeratine, da im gesunden Knochenmark keine Epithelzellen vorkommen.

Durch Dichtezentrifugation wurden mononukleäre Zellen isoliert, anschließend wurden sie auf Objektträgern mit Zytospinn fixiert.

Die Färbung der Zellen erfolgte mit dem gegen Panzytokeratin gerichteten Antikörper A45-B/B3 mit Hilfe des DAKO Autostainer (Dako, Dänemark).

Mit dem ACIS imaging system (ChromaVision; Medical Systems Inc., San Juan Capistrano, Kalifornien, USA) wurden von jeder Patientin zwei Objektträger gescannt. Dabei wurde nur der Nachweis der Panzytokeratin positiven Zellen untersucht und nicht deren Anzahl.



**Abb. 3** Patientinnen mit BOT wurde im Rahmen der Operation 10-20 ml Knochenmark (KMP) entnommen (A). Mononukleäre Zellen wurden per Dichtezentrifugation isoliert und mittels Zytospinn auf einem Objektträger ( $10^6$  Zellen) fixiert (B). Zwei Objektträger je Patientin wurden mit Pazytokeratin-Antikörper A45-B/B3 gefärbt und anhand zytomorphologischer Kriterien ausgewertet (C) (Hartkopf et al DGGG 2016)

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Übersicht über Patientencharakteristika

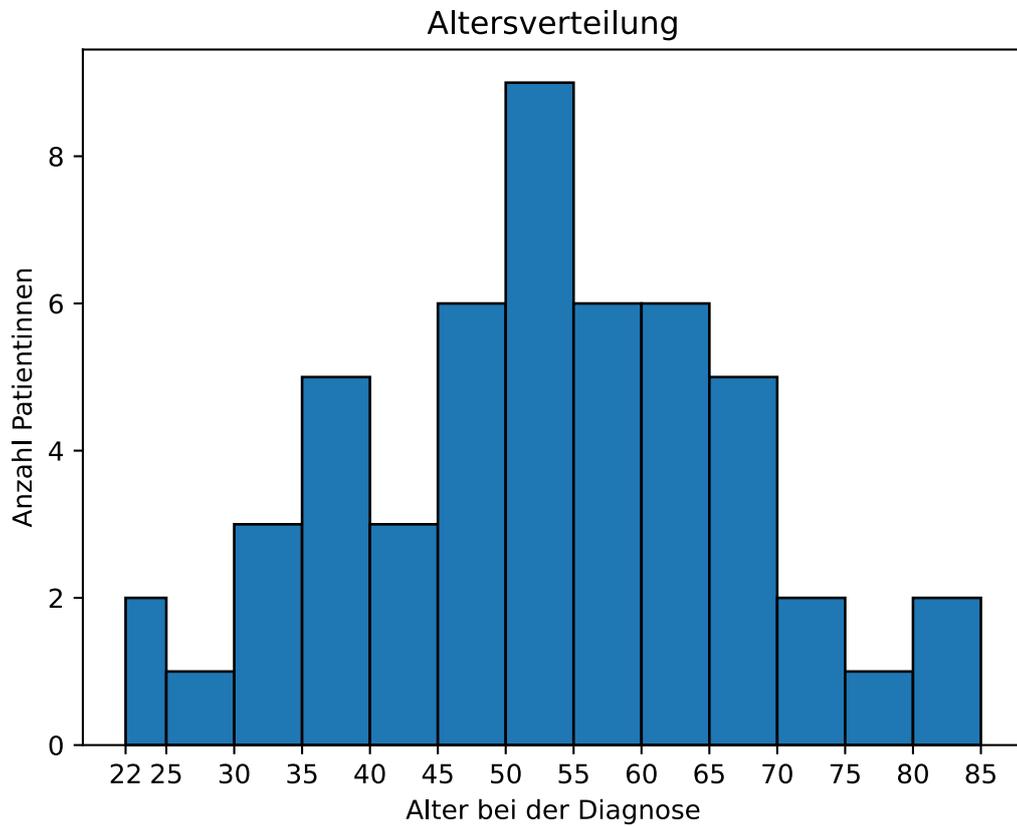
Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die einzelnen Patientenparameter und deren Häufigkeit.

		Gesamtzahl	
		n	(%)
<b>Alle Patientinnen</b>		51	(100,0%)
<b>Histologie</b>	serös	28	(54,9%)
	muzinös	18	(35,3 %)
	endometroid	2	(3,9%)
	andere	3	(5,9%)
<b>Tumor Größe</b>	T1a	33	(64,7%)
	T1b	3	(5,9%)
	T1c	9	(17,6%)
	T2b	4	(7,8%)
	T2c	1	(2,0%)
	keine Angabe	1	(2,0%)
<b>Nodal Status</b>	negativ	46	(90,2%)
	positiv	2	(3,9%)
	unbekannt	3	(5,9%)
<b>Implantate</b>	invasiv	3	(5,9%)
	nicht invasiv	9	(17,6%)

	keine Implantate	39	(76,5%)
<b>Rezidiv</b>	BOT	2	(3,9%)
	Ovarialkarzinom	1	(2,0%)
	kein	48	(94,1%)
<b>CA-125</b>	erhöht	13	(25,5%)
	nicht erhöht	26	(51,0%)
	nicht bestimmt	12	(23,5%)

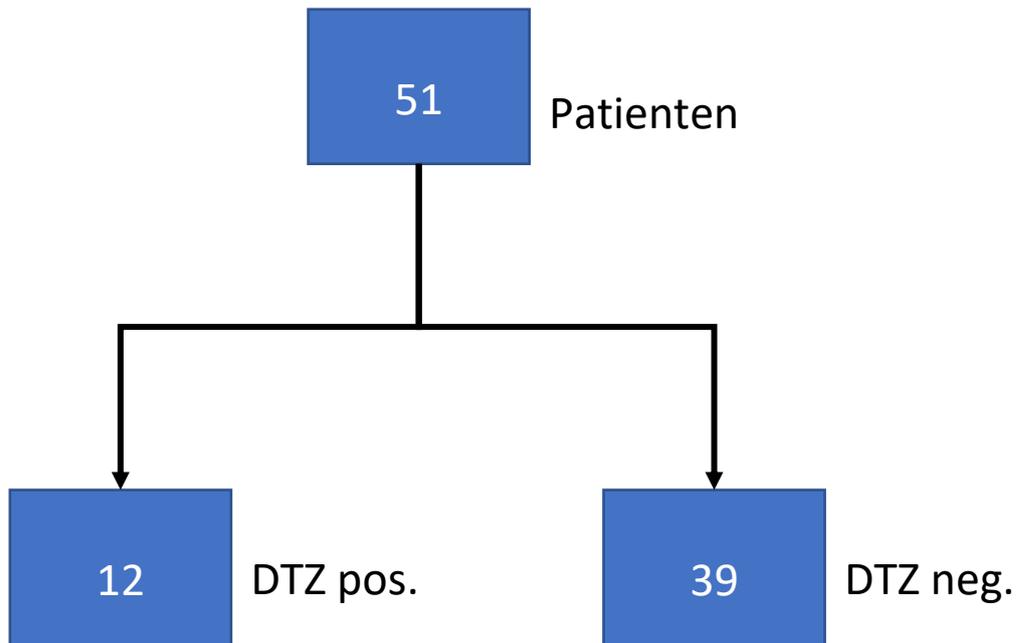
**Tabelle 5** Patientencharakteristika

### 3.2 Altersverteilung im Gesamtkollektiv



**Abb. 4** Altersverteilung des Patientenkollektivs

Im Gesamtkollektiv war das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose 52,37 Jahre, die jüngste Patientin war 22 Jahre alt und die älteste Patientin 85 Jahre.



**Abb. 5** Aufteilung der Patientendaten anhand des DTZ Status

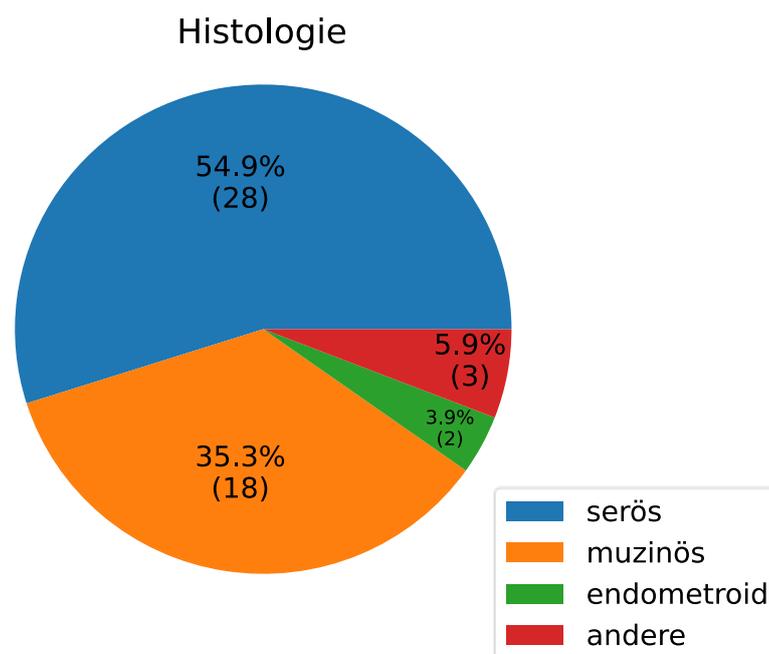
Das Gesamtkollektiv besteht aus 51 Patientinnen, bei allen erfolgte eine KMP, bei 12 Patientinnen wurden DTZ detektiert und bei 39 nicht. Dieses ist in der Abb. 5 schematisch dargestellt.

In der Subgruppe der Patientinnen, bei denen DTZ im Knochenmark nachgewiesen wurden, war das durchschnittliche Alter 51,8 Jahre und bei Patientinnen ohne DTZ, war das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose 54 Jahre.

### 3.3 Tumoreigenschaften vs. DTZ-Status

In dem folgenden Kapitel wird eine Übersicht über den DTZ-Status in Abhängigkeit zu den Tumoreigenschaften aufgezeigt.

#### 3.3.1 Histologie der BOT vs. DTZ-Status

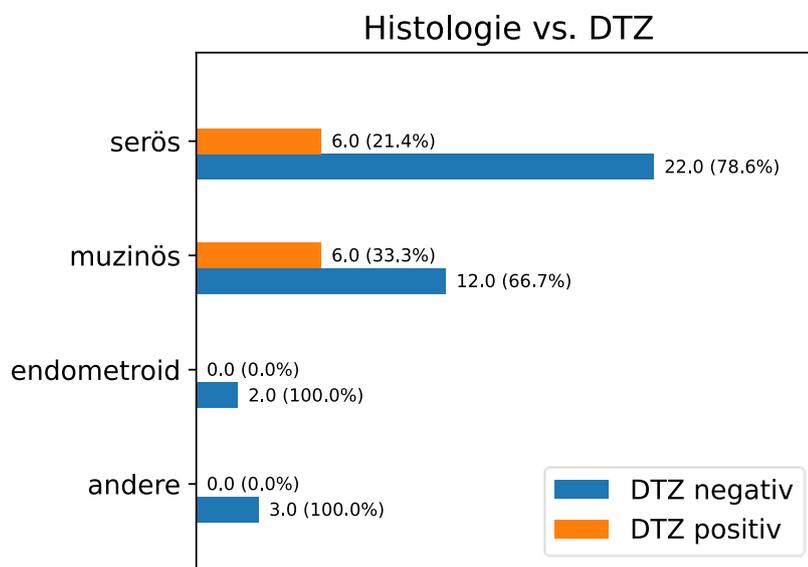


**Abb. 6** Histologie Verteilung im untersuchten Kollektiv

In dem gesamten Kollektiv lagen 54,9% seröse BOT, 35,3% muzinöse BOT, 3,9% endometroide BOT und in 5,9% lag ein anderes BOT vor (Abb. 6).

		Gesamtzahl	DTZ-negativ	DTZ-positiv	p-value
		n	n (%)	n (%)	Fisher-Test
Histologie	serös	28	22 (78,6%)	6 (21,4%)	-0.652
	muzinös	18	12 (66,7%)	6 (33,3%)	
	endometroid	2	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
	andere	3	3 (100,0%)	0 (0,0%)	

**Tabelle 6** DTZ-Status in Abhängigkeit der Histologie

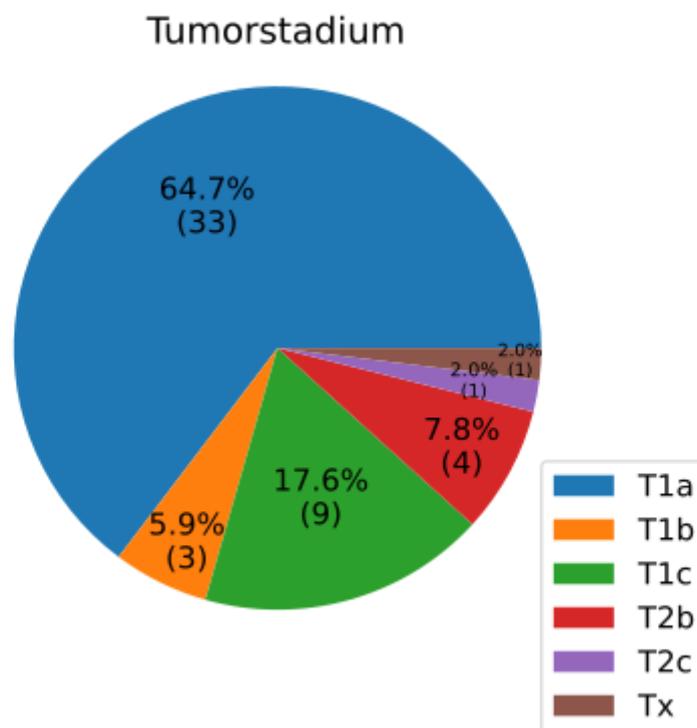


**Abb. 7** DTZ-Status in Abhängigkeit von der Histologie

Hier zeigte sich, dass bei den zweithäufigsten histologischen Tumorsubtypen (seröse BOT und muzinöse BOT) mit derselben Häufigkeit DTZ nachgewiesen wurde (Abb. 5).

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Histologie des Tumors und dem DTZ-Nachweis, da ein p-value = -0,652 ermittelt wurde (Tabelle 6).

### 3.3.2 Tumorstadium vs. DTZ-Status

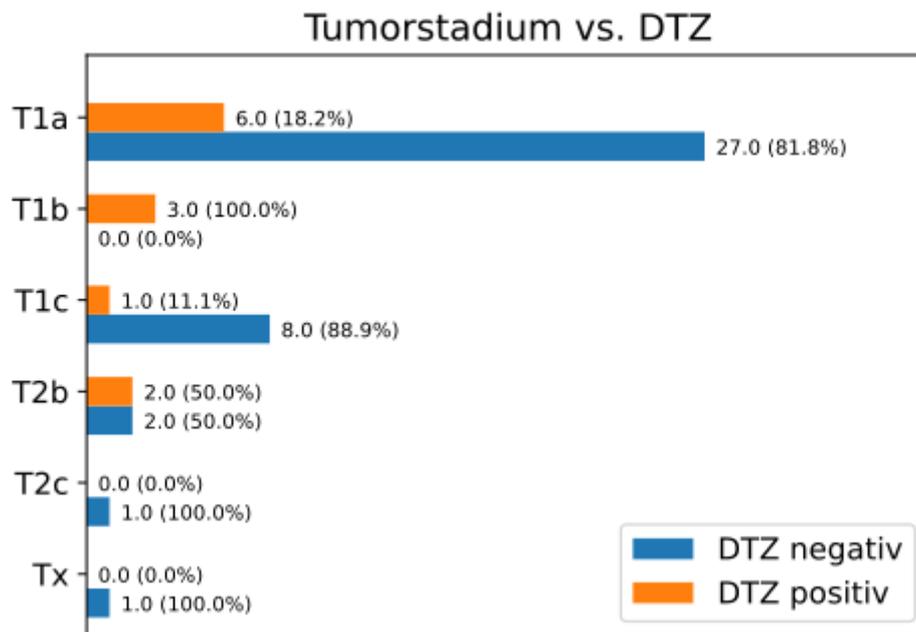


**Abb. 8** Tumorstadium Verteilung im untersuchten Kollektiv

In der Mehrheit der Fälle lag bei der Erstdiagnose ein anfänglicher Tumorstadium. In 64,7% wurde ein T1a, in 5,9% ein T1b, in 17,6% ein T1c, in 7,8% ein T2b und in 2% der Fälle ein T2c festgestellt werden (Abb. 8).

		Gesamtzahl	DTZ-negativ	DTZ-positiv	p-value
		n	n (%)	n (%)	Fisher-Test
Tumorstadium	T1a	33	27 (81,8%)	6 (18,2%)	0.08
	T1b	3	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
	T1c	9	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
	T2b	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
	T2c	1	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
	T unbekannt	1	1 (100,0%)	0 (0,0%)	

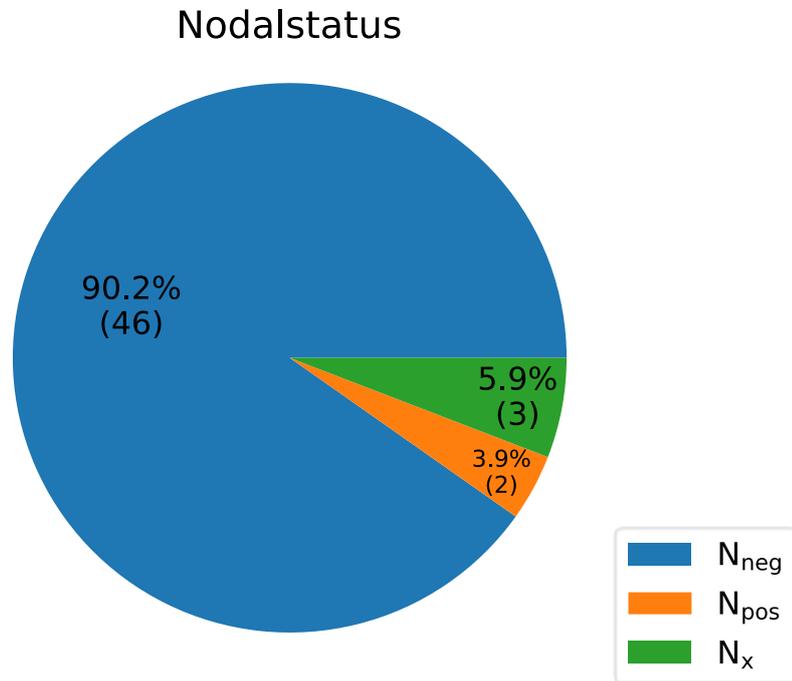
**Tabelle 7** DTZ-Status in Abhängigkeit des Tumorstadiums



**Abb. 9** DTZ-Status in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Bei einem p-value von 0.08 liegt kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem DTZ-Nachweis vor (Tabelle 7 und Abb. 9).

### 3.3.3 Nodalstatus vs. DTZ

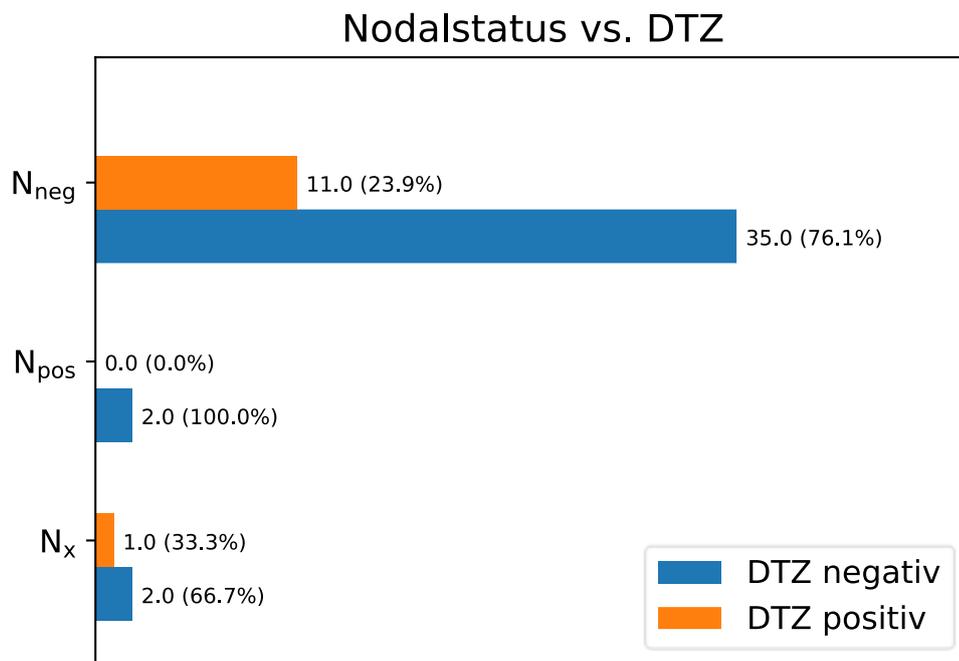


**Abb. 10** Verteilung des Nodalstatus im untersuchten Kollektiv

In dem untersuchten Kollektiv wurde in 90,2% der Fälle ein N0-Status erhoben, bei 3,9% N+ und bei 5.9 % war der Nodalstatus unbekannt (Abb. 10).

		Gesamtzahl	DTZ-negativ	DTZ-positiv	p-value
		n	n (%)	n (%)	Fisher-Test
Nodal status	negative	46	35 (76,1%)	11 (23,9%)	1,0
	positive	2	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
	unbekannt	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	

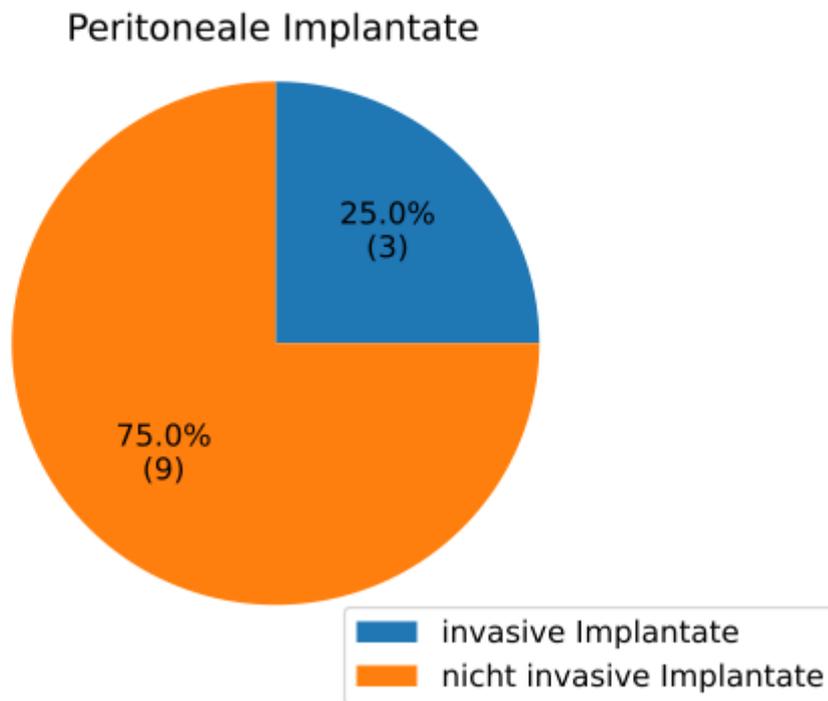
**Tabelle 8** DTZ-Status in Abhängigkeit des Nodalstatus



**Abb. 11** DTZ-Status in Abhängigkeit des Nodalstatus

Bei einem p-Wert von 1.0 besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nodalstatus und DTZ-Status (Tabelle 8 und Abb. 11).

### 3.3.4 Implantate vs. DTZ



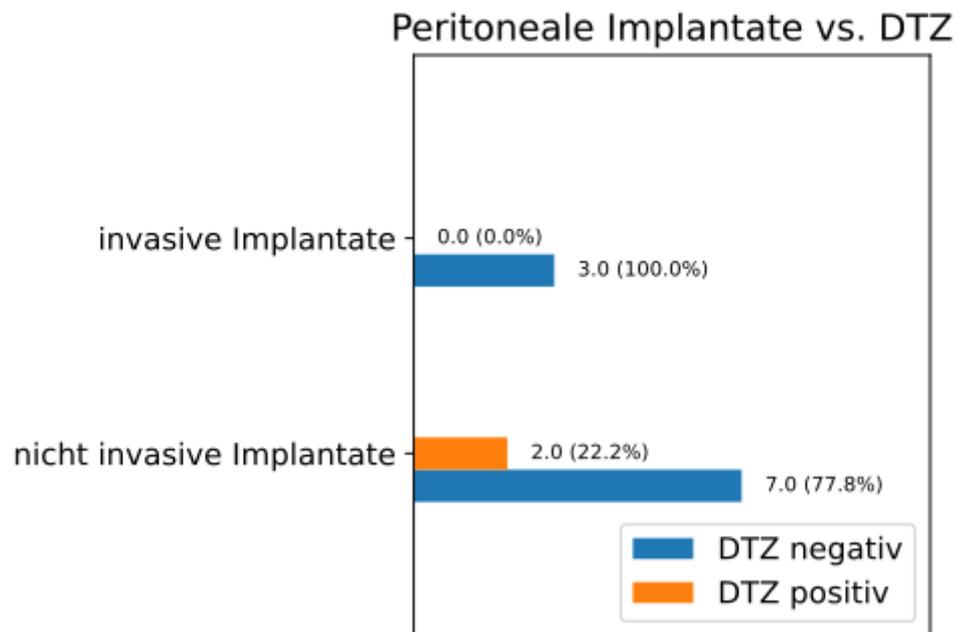
**Abb. 12** Verteilung der peritonealen Implantate im untersuchten Kollektiv

Implantate eines BOT wurden bei 12 der 51 Patientinnen dokumentiert.

In 3 von 12 Fällen waren die Implantate vom invasiven Typ und in 9 von 12 Fällen waren die Tumore vom nicht invasiven Typ (Abb. 12)

		Gesamtzahl	DTZ-negativ	DTZ- positiv	p-value
		n	n (%)	n (%)	Fisher-Test
Implantate	invasive	3	3 (100,0%)	0 (0,0%)	1,0
	nicht invasive	9	7 (77,8%)	2 (22,2%)	

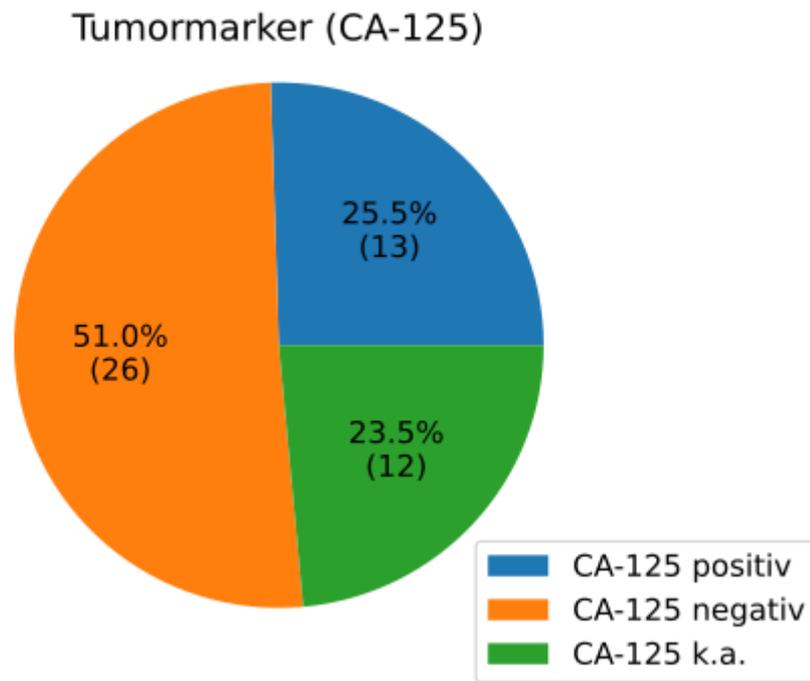
**Tabelle 9** DTZ-Status in Abhängigkeit der peritonealen Implantate



**Abb. 13** DTZ-Status in Abhängigkeit der peritonealen Implantate

Bei einem p-value von 1.0 besteht keine statistische Signifikanz zwischen dem Nachweis von DTZ und das Auftreten von peritonealen Implantaten (Tabelle 9 und Abb. 12).

### 3.3.5 Tumormarker (CA-125) vs. DTZ

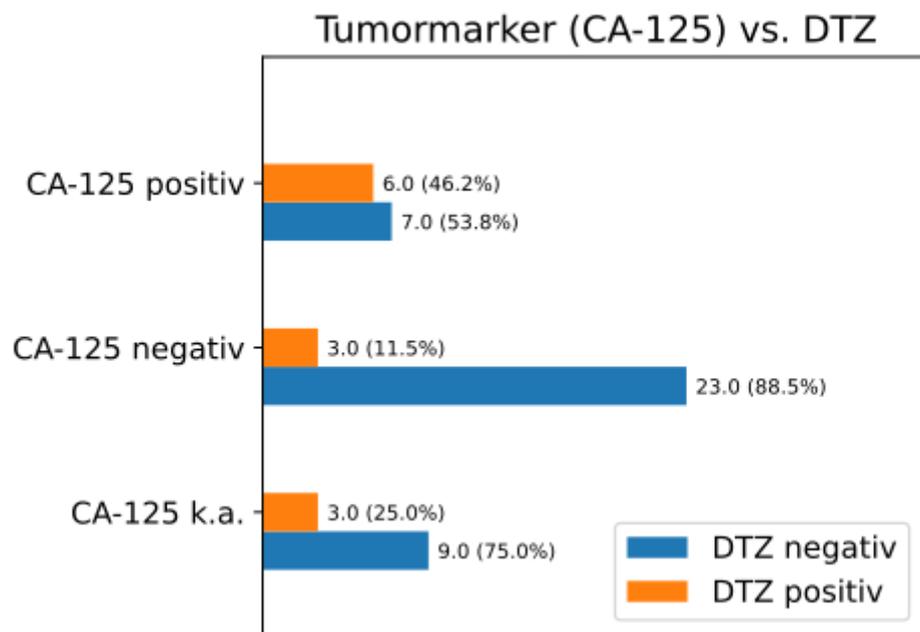


**Abb. 14** Verteilung des Tumormarkers Ca-125 im untersuchten Kollektiv

In dem untersuchten Kollektiv war bei 25,5% der Patientinnen der Tumormarker CA-125 positiv, bei 51% der Patientinnen war der Tumormarker CA-125 negativ und bei 23,5 % der Patientinnen wurde der Tumormarker nicht bestimmt (Abb. 14).

		Gesamtzahl	DTZ-negativ	DTZ-positiv	p-value
		n	n (%)	n (%)	Fisher-Test
CA-125	positiv	13	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0,69
	negativ	26	23 (88,5%)	3 (11,5%)	
	unbekannt	12	9 (75,0%)	3 (25,0%)	

**Tabelle 10** DTZ-Status in Abhängigkeit des Tumormarkers CA-125

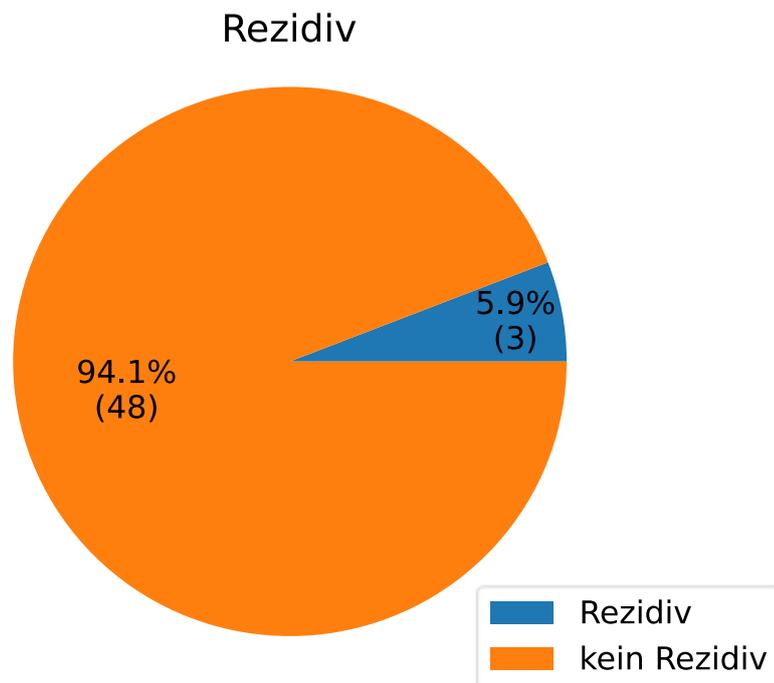


**Abb. 15** DTZ-Status in Abhängigkeit des Tumormarkers CA-125

So wie in der Abb. 15 dargestellt besteht kein Zusammenhang zwischen Tumormarker CA-125 und nachgewiesene DTZ und auch keine statistische Signifikanz bei einem p-value von 0,69 (Tabelle 10).

### 3.4 Überleben und Rezidivierung

#### 3.4.1 Auftreten eines Rezidivs vs. DTZ

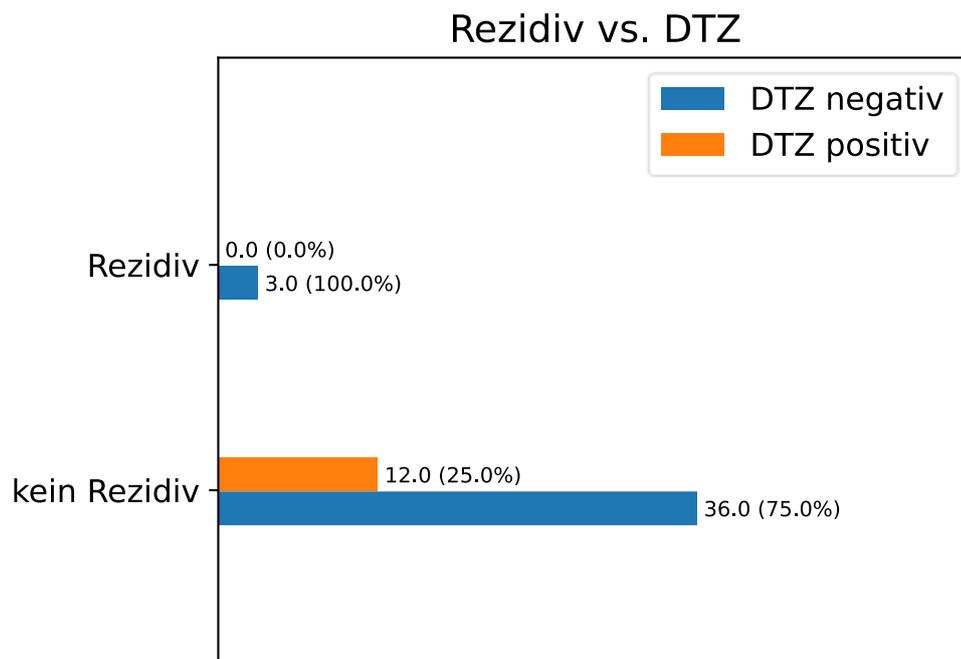


**Abb. 16** Verteilung des Auftretens eines Rezidivs im untersuchten Kollektiv

In dem Untersuchten Kollektiv von 51 Patientinnen ist bei 3 (5,9%) Patientinnen ein Rezidiv aufgetreten (**Abb. 16**).

		Gesamtzahl	DTZ-negativ		DTZ- positiv		p-value
		n	n	(%)	n	(%)	Fisher-Test
Rezidiv	ja	3	3	(100,0%)	0	(0,0%)	1,0
	nein	48	36	(75,0%)	12	(25,0%)	

**Tabelle 11** DTZ-Status in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs

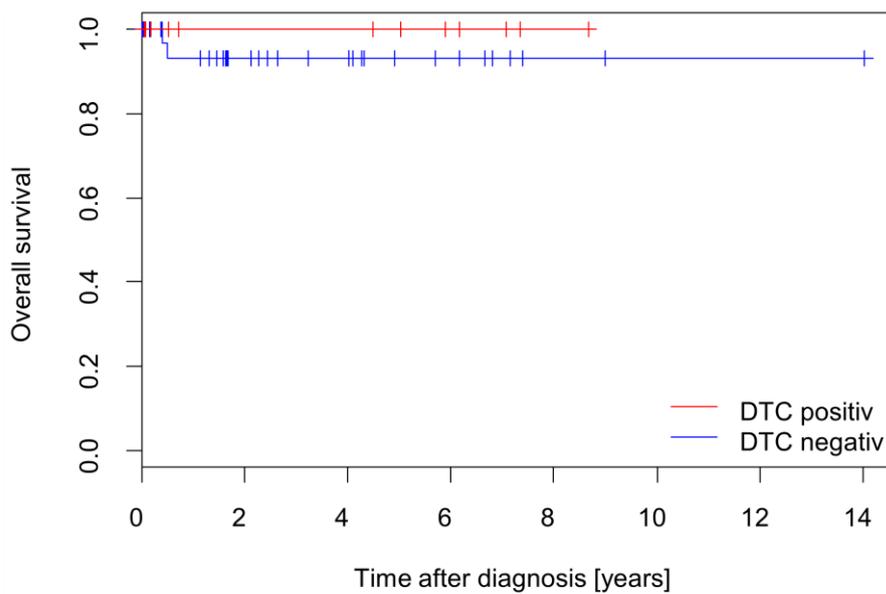


**Abb. 17** DTZ-Status in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs

Bei keiner Patientin, bei der ein Rezidiv aufgetreten ist, war der DTZ-Status bei der Erstdiagnose positiv (Abb. 15). Bei einem p-value von 1,0 besteht kein Zusammenhang zwischen dem DTZ-Status und dem Auftreten eines Rezidiv (Tabelle 11).

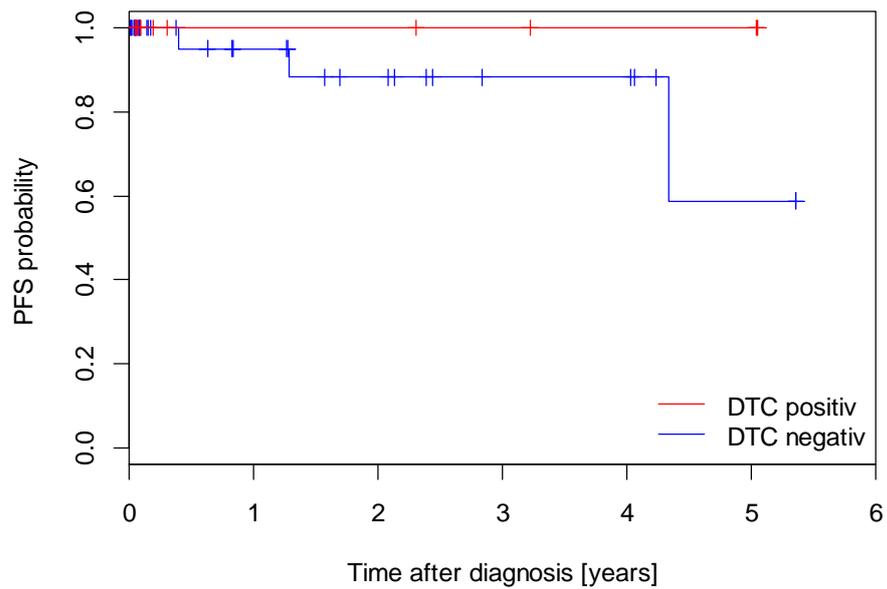
### 3.4.2 Überleben

Der Median des Follow-Up für overall survival (OS) ist 890 Tage nach der Diagnose. Das entspricht 2,4 Jahren mit 95% Konfidenzintervall [1.6 Jahre, 4.5 Jahre] gemäß der Reverse Kaplan Meier Methode.



**Abb. 18** Kaplan-Meier Kurven für OS nach DTZ Status

Zwischen DTZ positiven und negativen Patientinnen zeigt sich kein signifikanter Unterschied im OS (Log-Rank Test,  $p = 0.427$ ). Da die Kurven nicht unter 0.5 fallen, können die Mediane nicht geschätzt werden (Abb. 18).



**Abb. 19** Kaplan-Meier Kurven für PFS („Progression Free Survival“) nach DTZ Status

Zwischen DTZ positiven und negativen Patientinnen zeigt sich kein signifikanter Unterschied im progression free survival (PFS) (Log-Rank Test,  $p = 0.288$ ). Da die Kurven nicht unter 0.5 fallen, können die Mediane nicht geschätzt werden (Abb. 19).

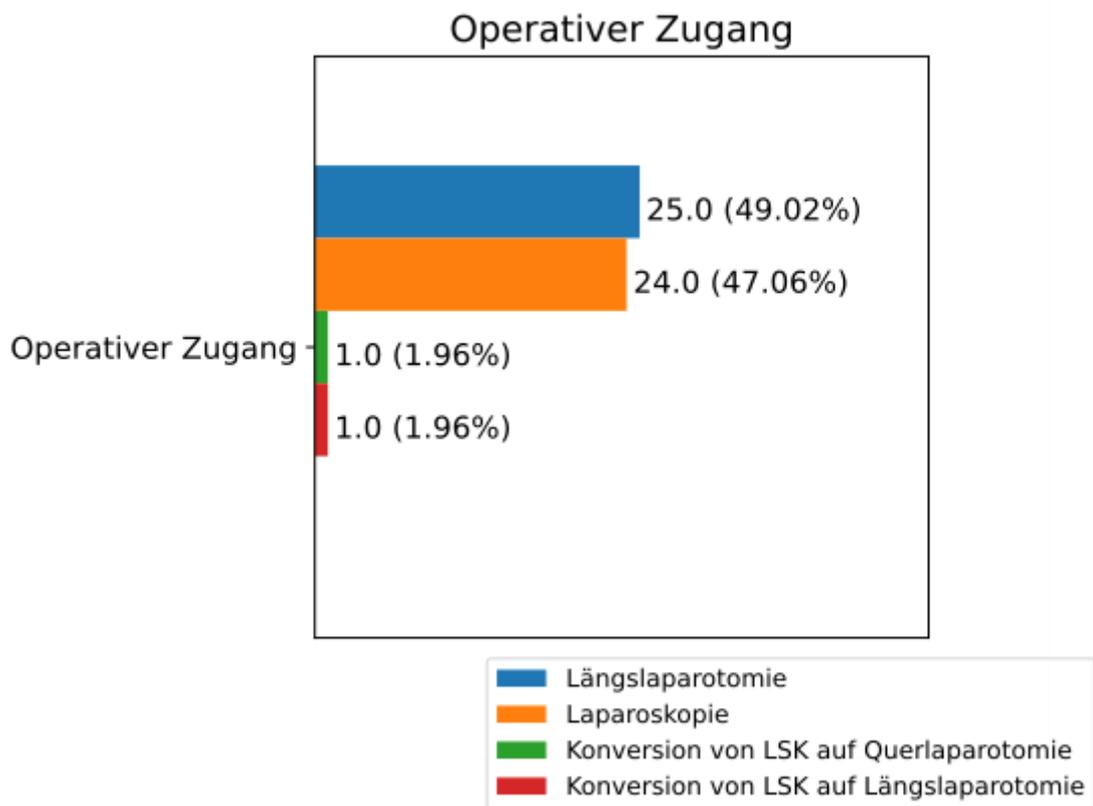
### 3.5 Operatives Vorgehen in dem Gesamtkollektiv

**Tabelle 12** zeigt eine Übersicht über das operative Vorgehen im Gesamtkollektiv.

Operatives Vorgehen	Gesamtanzahl	
	n = 51	(%)
Operativer Zugang		
Längslaparotomie	25	(49,0%)
Laparoskopie	24	(47,0%)
Konversion von LSK auf Querlaparotomie	1	(2,0%)
Konversion von LSK auf Längslaparotomie	1	(2,0%)
Operative Intervention		
Hysterektomie		
nicht durchgeführt	10	(19,6%)
durchgeführt	34	(66,7%)
Z.n.	7	(13,7%)
Adnexektomie ipsilateral		
nicht durchgeführt	1	(2,0%)
durchgeführt	50	(98,0%)
Adnexektomie kontralateral		
nicht durchgeführt	9	(17,6%)
durchgeführt	37	(72,5%)
Z.n.	5	(9,8%)
Peritoneal Probeentnahmen		
durchgeführt	51	(100,0%)
Omentektomie		
nicht durchgeführt	10	(19,6%)
Durchgeführt	41	(80,4%)

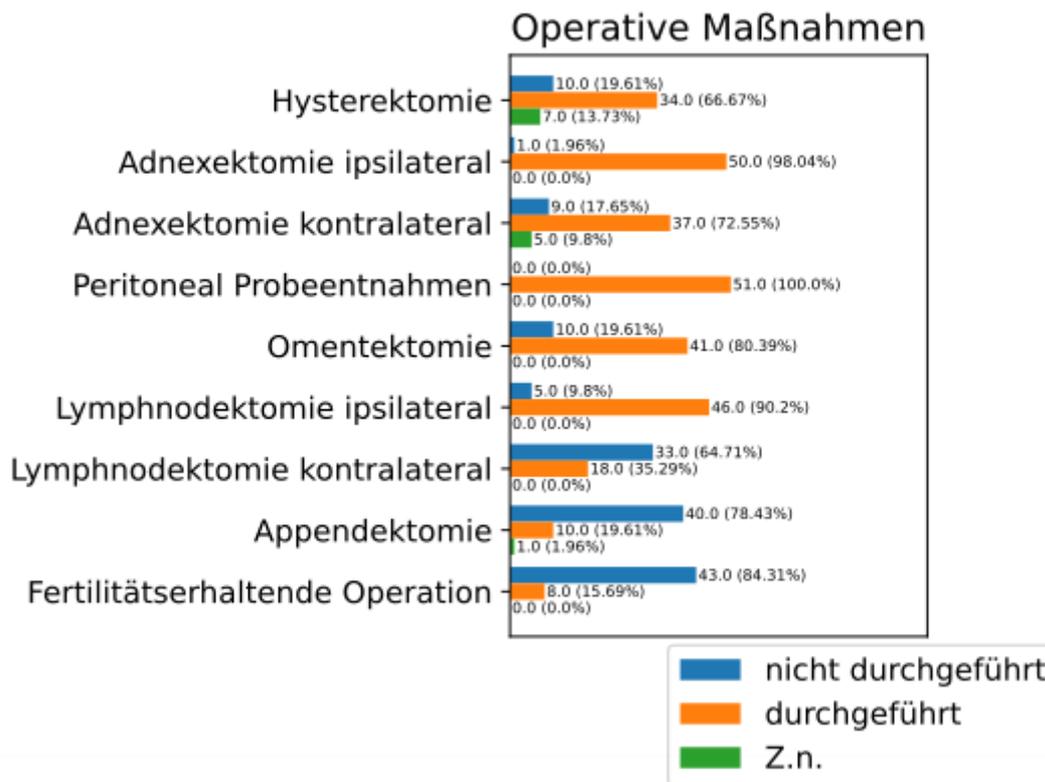
Lymphnodektomie ipsilateral		
nicht durchgeführt	5	(9,8%)
durchgeführt	46	(90,2%)
Lymphnodektomie kontralateral		
nicht durchgeführt	33	(64,7%)
durchgeführt	18	(35,3%)
Appendektomie		
nicht durchgeführt	40	(78,4%)
durchgeführt	10	(19,6%)
Z.n.	1	(2,0%)
Fertilitätserhaltende Operation		
nicht durchgeführt	43	(84,3%)
durchgeführt	8	(15,7%)

**Tabelle 12** Operatives Vorgehen im Gesamtkollektiv



**Abb. 20** Operativer Zugang

Als operativer Zugang wurde eine Laparotomie bei 25 Patientinnen und eine Laparoskopie bei 26 Patientinnen gewählt. Zwei Mal kam es zur Konversion von einer Laparoskopie auf einer Laparotomie. (Abb. 20).

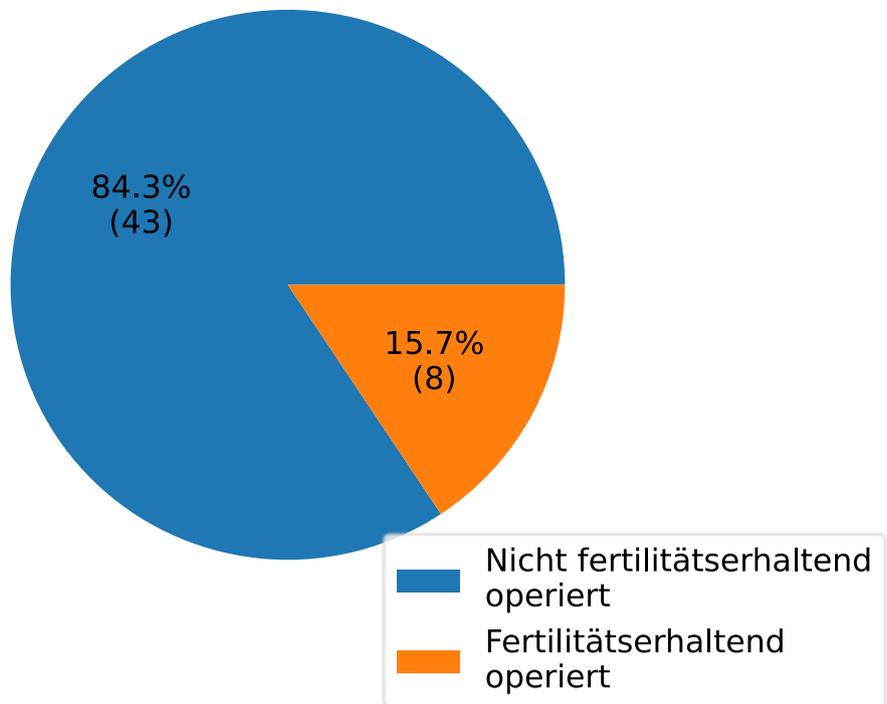


**Abb. 21** Operative Maßnahmen

Es erfolgte bei 50 von 51 der Patientinnen die ipsilaterale Adnexektomie, sowie die kontralaterale Adnexektomie bei 37 von 51, wobei weitere 5 Patientinnen im Zustand nach einer Adnexektomie waren. Die Hysterektomie wurde bei 34 von 51 durchgeführt und 7 Patientinnen waren im Zustand nach einer Hysterektomie. Bei allen 51 Patientinnen wurden systematisiert peritoneal Gewebeproben entnommen. Die Lymphnodektomie ipsilateral wurde bei 46 der 51 Patientinnen durchgeführt. Eine kontralaterale Lymphnodektomie erfolgte bei 18 der 51 Patientinnen und bei 33 wurde darauf verzichtet. Auf Wunsch wurden 8 Patientinnen fertilitätserhaltend operiert (Abb. 21).

### 3.6 Fertilitätserhaltendes Vorgehen

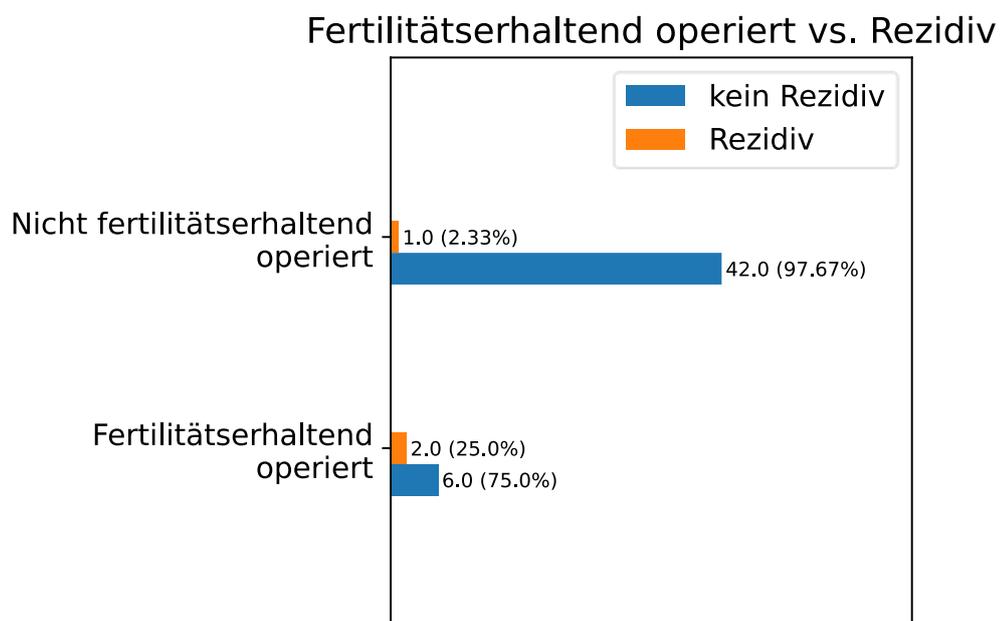
#### Fertilitätserhaltend operiert



**Abb. 22** Verteilung des operativen Vorgehens im untersuchten Kollektiv

		Gesamtanzahl	Kein Rezidiv	Rezidiv	p-value
		n	n (%)	n (%)	Fisher-Test
Fertilitätserhaltend operiert	ja	8	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0,061
	nein	43	42 (97,7%)	1 (2,3%)	

**Tabelle 13** Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des operativen Vorgehens



**Abb. 23** Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des operativen Vorgehens

Bei Wunsch nach Fertilitätserhalt wurden 8 Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv fertilitätserhaltend operiert (Abb. 22), bei 7 Patientinnen erfolgte die ipsilaterale Adnexektomie und bei einer Patientin erfolgte nur die Exzision des Tumors auf der betroffenen Seite. Bei allen 8 Patientinnen wurden systematisiert peritoneale Gewebeproben entnommen.

Von den 8 Patientinnen die fertilitätserhaltend operiert worden sind, hatten 2 Patientinnen ein Rezidiv (Abb. 23). Die Histologie des Rezidivs zeigte auch ein BOT und die Patientinnen konnten kurativ operiert werden.

Es besteht keine statistische Signifikanz zwischen der operativen Vorgehensweise (fertilitätserhaltend vs. nicht fertilitätserhaltend) und dem Auftreten eines Rezidivs (Tabelle 13).

Ebenfalls zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Auftreten des Rezidivs zwischen den Patientinnen mit einem positiven DTZ Status und denen mit einem negativen DTZ-Status (Abb. 17).

## 4 Diskussion

Diese Arbeit analysiert retrospektiv den Nachweis von DTZ in dem Knochenmark bei Patientinnen mit BOT und deren prognostische Bedeutung unter Berücksichtigung der klassischen klinischen und histologischen Tumoreigenschaften, sowie des Therapiemanagements.

Der Nachweis von DTZ im Knochenmark ist sowohl bei Patientinnen mit Mammakarzinom als auch bei denen mit Ovarialkarzinom mit einer schlechten Prognose assoziiert. (Banys et al., 2009) (Chebouti et al., 2016) (Hartkopf et al., 2014)

Trotz der guten Prognose entarten laut der Literatur (Zanetta et al., 2001) 2% der BOT Fälle zu einem invasiven Karzinom. Da auch bei anderen Karzinomentitäten, wie beispielsweise beim Mammakarzinom DTZ bereits in präinvasiven Läsionen (duktales carcinoma in situ =DCIS) nachgewiesen wurde und hier auch prognostische Relevanz aufzeichnen. (Banys et al., 2014) (Sänger et al., 2011) (Hüsemann et al., 2008), wollten wir untersuchen, inwieweit der DTZ-Status auch bei BOT als Marker einer späteren Invasion herangezogen werden kann.

In dem untersuchten Kollektiv konnten wir bei 12 von 51 Patientinnen DTZ im Knochenmark nachweisen. Der Nachweis von DTZ im Knochenmark von Patientinnen mit BOT wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben.

Es wird allgemein angenommen, dass präinvasive Läsionen keine Metastasen erzeugen können, da die Tumorzellen auf dem Epithel beschränkt sind und Blut- oder Lymphgefäße nicht erreichen. Jedoch zeigten mehrere epidemiologische Studien mit langem Follow-up für DCIS, dass 1-3 % der Patientinnen befallene Lymphknoten aufweisen. Diese Lymphknoten treten in Rahmen der Erstoperation oder nur wenige Jahre später nach der Erstdiagnose der Erkrankung auf. Außerdem können trotz erfolgreicher in sano Resektion

Fernmetastasen auch bei Patientinnen mit reinem DCIS nachgewiesen werden. (Ernster et al., 2000) (Ansari et al., 2008) Diese Tatsache könnte auf das Vorhandensein von okkulten (Mikro-) Metastasen oder DTZ zum Zeitpunkt der Operation zurückzuführen sein.

Basierend auf Tiermodellen, welche die Zelldissemination beim Mammakarzinom simulieren, konnte Hüsemann et al. (2008) zeigen, dass DTZ im Knochenmark von transgenen Mäusen gefunden werden, obwohl umfangreiche histopathologischen Analysen des Brustgewebes nur atypische duktale Hyperplasie fanden (ADH) aber keine höhergradige Läsionen. Erst die Elektronenmikroskopie konnte jedoch deutlich die Invasion an der Basalmembran innerhalb der ADH-Läsion zeigen. Diese Invasion konnte im Voraus durch erfahrene Pathologen beim sorgfältigen Mikroskopieren nicht nachgewiesen werden. (Hüsemann et al., 2008)

Diese Erkenntnis zeigt, dass Tumorzellen schon sehr früh anfangen sich auszubreiten, sogar schon vor Epithelveränderungen. Diese Zellen können dann in das Knochenmark disseminieren und andere Organe befallen. Vermutlich können solche Zellen selbstständig Metastasen bilden, sogar bereits vor dem Übergang von einer nicht invasiven in eine invasive Läsion.

Basierend auf einer Studie aus 2004 kann eine hämatogene und lymphatische Tumorzellausbreitung auftreten, bevor der Tumor klinisch überhaupt sichtbar ist. (Pantel and Brakenhoff, 2004)

Analog zum DCIS sind BOT Vorstufen invasiver Ovarialkarzinome. In dieser retrospektiven Analyse konnte der Nachweis von DTZ aus dem Knochenmark von Patientinnen mit BOT nicht mit dem klinischen Outcome assoziiert werden. Einerseits lässt sich diese Beobachtung dadurch erklären, dass invasive Ovarialkarzinom häufig keine Fernmetastasen bilden, sondern als peritoneales Rezidiv wieder auftreten. Andererseits ist unserer Untersuchung durch die geringe Zahl an Patientinnen und die Seltenheit von Follow-Up Events in Ihrer

Aussagekraft limitiert und sollte daher an größeren Kollektiven bestätigt werden. Anhand der vorhandenen Daten kann nicht festgestellt werden, ob die DTZ von einem okkulten mikroinvasiven Prozess stammen, oder tatsächlich von präkanzerösen Läsionen ausgehen.

Bei jungen Patientinnen mit BOT und mit Wunsch nach Fertilitätserhalt im Frühstadium kann ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen angeboten werden. Insbesondere Patientinnen mit fortgeschritteneren Stadien scheinen allerdings von einer beidseitigen Adnexektomie zu profitieren. Bisher gibt es allerdings keine validen prognostischen und prädiktiven Marker für die Entscheidung inwieweit diese tatsächlich durchgeführt werden sollte. Als weitere Fragestellung wurde daher untersucht, inwieweit der DTZ Status hier hilfreich sein könnte.

In unserem Kollektiv wurden 8 (15,7%) Patientinnen fertilitätserhaltend operiert und 2 (3,9%) davon hatten ein Rezidiv, welches kurativ operiert werden konnte.

Im Gegensatz zu Brust- und Eierstockkrebs, zeigt sich aber kein Einfluss des DTZ-Nachweises auf die Prognose bei Patientinnen mit BOT. Zudem zeigte sich kein Zusammenhang mit etablierten klinisch- pathologischen Faktoren. Der DTZ-Status kann daher nicht als Marker für Therapieentscheidungen herangezogen werden.

## 5 Zusammenfassung

Der Nachweis von DTZ ist geling bei Patientinnen mit Mammakarzinom bereits in den allerfrühesten (präinvasiven) Stadien und ist hier mit einer verschlechterten Prognose assoziiert. Auch beim invasiven Ovarialkarzinom zeigt sich eine ungünstige Prognose bei DTZ-positiven Patientinnen. Analog zu den Vorstufen des Mammakarzinoms (DCIS) konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch bei Patientinnen mit Vorstufen des Ovarialkarzinoms (BOT) eine Tumorzell dissemination in das Knochenmark nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu Brust- und Eierstockkrebs, zeigte sich aber kein Einfluss des DTZ-Nachweises auf die Prognose. Zudem zeigte sich kein Zusammenhang mit etablierten klinisch- pathologischen Faktoren.

Die Aussagekraft dieser Arbeit wird durch den kleinen Patientenkollektiv begrenzt. Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und einer längeren Nachbeobachtungszeit sind erforderlich, um herauszufinden, ob eine klinische Relevanz des DTZ-Nachweises bei BOT besteht.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1</b> Histologie bei einem serösen Borderlinetumor .....	10
<b>Abb. 2</b> Histologie bei einem muzinösen Borderlinetumor .....	12
<b>Abb. 3</b> Patientinnen mit BOT wurde im Rahmen der Operation 10-20 ml Knochenmark (KMP) entnommen (A). Mononukleäre Zellen wurden per Dichtezentrifugation isoliert und mittels Zytospinn auf einem Objektträger (10 <sup>6</sup> Zellen) fixiert (B). Zwei Objektträger je Patientin wurden mit Pazytokeratin-Antikörper A45-B/B3 gefärbt und anhand zytomorphologischer Kriterien ausgewertet (C) (Hartkopf et al DGGG 2016).....	26
<b>Abb. 4</b> Altersverteilung des Patientenkollektivs.....	29
<b>Abb. 5</b> Aufteilung der Patientendaten anhand des DTZ Status .....	30
<b>Abb. 6</b> Histologie Verteilung im untersuchten Kollektiv .....	31
<b>Abb. 7</b> DTZ-Status in Abhängigkeit von der Histologie .....	32
<b>Abb. 8</b> Tumorstadium Verteilung im untersuchten Kollektiv .....	33
<b>Abb. 9</b> DTZ-Status in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	34
<b>Abb. 10</b> Verteilung des Nodalstatus im untersuchten Kollektiv .....	35
<b>Abb. 11</b> DTZ-Status in Abhängigkeit des Nodalstatus .....	36
<b>Abb. 12</b> Verteilung der peritonealen Implantate im untersuchten Kollektiv .....	37
<b>Abb. 13</b> DTZ-Status in Abhängigkeit der peritonealen Implantate.....	38

<b>Abb. 14</b>	Verteilung des Tumormarkers Ca-125 im untersuchten Kollektiv.....	39
<b>Abb. 15</b>	DTZ-Status in Abhängigkeit des Tumormarkers CA-125 .....	40
<b>Abb. 16</b>	Verteilung des Auftretens eines Rezidivs im untersuchten Kollektiv ..	41
<b>Abb. 17</b>	DTZ-Status in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs .....	42
<b>Abb. 18</b>	Kaplan-Meier Kurven für OS nach DTZ Status .....	43
<b>Abb. 19</b>	Kaplan-Meier Kurven für PFS („Progression Free Survival“) nach DTZ Status.....	44
<b>Abb. 20</b>	Operativer Zugang .....	47
<b>Abb. 21</b>	Operative Maßnahmen.....	48
<b>Abb. 22</b>	Verteilung des operativen Vorgehens im untersuchten Kollektiv.....	49
<b>Abb. 23</b>	Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des operativen Vorgehens	50

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Stadieneinteilung der Borderlinetumoren nach FIGO 2014 .....	8
<b>Tabelle 2</b> Prognostischer Score laut Wu et al.(Wu et al., 2009) .....	17
<b>Tabelle 3</b> Ein- und Ausschlusskriterien für alle Patientendaten.....	21
<b>Tabelle 4</b> Patientencharakteristika und tumorspezifische Parameter .....	23
<b>Tabelle 5</b> Patientencharakteristika.....	28
<b>Tabelle 6</b> DTZ-Status in Abhängigkeit der Histologie.....	32
<b>Tabelle 7</b> DTZ-Status in Abhängigkeit des Tumorstadiums .....	34
<b>Tabelle 8</b> DTZ-Status in Abhängigkeit des Nodalstatus .....	35
<b>Tabelle 9</b> DTZ-Status in Abhängigkeit der peritonealen Implantate .....	37
<b>Tabelle 10</b> DTZ-Status in Abhängigkeit des Tumormarkers CA-125.....	39
<b>Tabelle 11</b> DTZ-Status in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs .....	42
<b>Tabelle 12</b> Operatives Vorgehen im Gesamtkollektiv.....	46
<b>Tabelle 13</b> Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des operativen Vorgehens .....	50

## Literaturverzeichnis

- Anfinan, N., Sait, K., Ghatage, P., Nation, J., Chu, P., 2011. Ten years experience in the management of borderline ovarian tumors at Tom Baker Cancer Centre. *Arch Gynecol Obstet* 284, 731–735. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1713-9>
- Ansari, B., Ogston, S.A., Purdie, C.A., Adamson, D.J., Brown, D.C., Thompson, A.M., 2008. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *British Journal of Surgery* 95, 547–554. <https://doi.org/10.1002/bjs.6162>
- Ayhan, A., Guvendag Guven, E.S., Guven, S., Kucukali, T., 2005. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecologic Oncology* 98, 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.05.033>
- Banys, M., Hahn, M., Gruber, I., Krawczyk, N., Wallwiener, M., Hartkopf, A., Taran, F.-A., Röhm, C., Kurth, R., Becker, S., Solomayer, E.-F., Wallwiener, D., Staebler, A., Fehm, T., 2014. Detection and clinical relevance of hematogenous tumor cell dissemination in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 144, 531–538. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2898-6>
- Banys, M., Solomayer, E.-F., Becker, S., Krawczyk, N., Gardanis, K., Staebler, A., Neubauer, H., Wallwiener, D., Fehm, T., 2009. Disseminated Tumor Cells in Bone Marrow May Affect Prognosis of Patients With Gynecologic Malignancies. *International Journal of Gynecologic Cancer* 19, 948-952-948–952. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a23c4c>
- Bell, D.A., Longacre, T.A., Prat, J., Kohn, E.C., Soslow, R.A., Ellenson, L.H., Malpica, A., Stoler, M.H., Kurman, R.J., 2004. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop perspectives. *Human Pathology* 35, 934–948. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.03.005>
- Bell, D.A., Weinstock, M.A., Scully, R.E., 1988. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: Histologic features and prognosis. *Cancer* 62, 2212–2222. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19881115\)62:10<2212::AID-CNCR2820621024>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19881115)62:10<2212::AID-CNCR2820621024>3.0.CO;2-W)

- Benedet, J., Pecorelli, S., Ngan, H.Y., Hacker, N.F., Denny, L., Iii, H.W.J., Kavanagh, J., Kitchener, H., Kohorn, E., Thomas, G., n.d. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers 88.
- Bois, A. du, Ewald-Riegler, N., Bois, O. du, Harter, P., 2009. Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 69, 807–833. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1186007>
- Braun, S., Vogl, F.D., Naume, B., Janni, W., Osborne, M.P., Coombes, R.C., Schlimok, G., Diel, I.J., Gerber, B., Gebauer, G., Pierga, J.-Y., Marth, C., Oruzio, D., Wiedswang, G., Solomayer, E.-F., Kundt, G., Strobl, B., Fehm, T., Wong, G.Y.C., Bliss, J., Vincent-Salomon, A., Pantel, K., 2005. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 353, 793–802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050434>
- Chebouti, I., Blassl, C., Wimberger, P., Neubauer, H., Fehm, T., Kimmig, R., Kasimir-Bauer, S., 2016. Analysis of disseminated tumor cells before and after platinum based chemotherapy in primary ovarian cancer. Do stem cell like cells predict prognosis? *Oncotarget* 7, 26454–26464. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8524>
- Cusidó, M., Balagueró, L., Hernandez, G., Falcón, O., Rodríguez-Escudero, F.J., Vargas, J.A., Vidart, J.A., Zamora, L., Monera, M., Alonso, A., 2007. Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecologic Oncology* 104, 617–622. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.10.001>
- du Bois, A., Ewald-Riegler, N., de Gregorio, N., Reuss, A., Mahner, S., Fotopoulou, C., Kommoss, F., Schmalfeldt, B., Hilpert, F., Fehm, T., Burges, A., Meier, W., Hillemanns, P., Hanker, L., Hasenburg, A., Strauss, H.-G., Hellriegel, M., Wimberger, P., Keyver-Paik, M.-D., Baumann, K., Canzler, U., Wollschlaeger, K., Forner, D., Pfisterer, J., Schröder, W., Münstedt, K., Richter, B., Kommoss, S., Hauptmann, S., 2013. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *European Journal of Cancer* 49, 1905–1914. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.01.035>
- Ernster, V.L., Barclay, J., Kerlikowske, K., Wilkie, H., Ballard-Barbash, R., 2000. Mortality Among Women With Ductal Carcinoma In Situ of the Breast in the Population-Based Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Archives of Internal Medicine* 160, 953–958. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.7.953>

- Fehm, T., Solomayer, E.F., Meng, S., Tucker, T., Lane, N., Wang, J., Gebauer, G., 2005. Methods for isolating circulating epithelial cells and criteria for their classification as carcinoma cells. *Cytotherapy* 7, 171–185. <https://doi.org/10.1080/14653240510027082>
- Gebauer, G., Fehm, T., Merkle, E., Beck, E.P., Lang, N., Jäger, W., 2001. Epithelial Cells in Bone Marrow of Breast Cancer Patients at Time of Primary Surgery: Clinical Outcome During Long-Term Follow-Up. *JCO* 19, 3669–3674. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.16.3669>
- Gershenson, D.M., 2002. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 16, 513–527. <https://doi.org/10.1053/beog.2002.0308>
- Gotlieb, W.H., Chetrit, A., Menczer, J., Hirsh-Yechezkel, G., Lubin, F., Friedman, E., Modan, B., Ben-Baruch, G., 2005. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 97, 780–783. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.02.022>
- Gruber, I., Fehm, T., Taran, F.A., Wallwiener, M., Hahn, M., Wallwiener, D., Krawzyck, N., Hoffmann, J., Hartkopf, A.D., 2014. Disseminated tumor cells as a monitoring tool for adjuvant therapy in patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 144, 353–360. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2853-6>
- Hartkopf, A.D., Banys, M., Meier-Stiegen, F., Hahn, M., Röhm, C., Hoffmann, J., Helms, G., Taran, F.A., Wallwiener, M., Walter, C., Neubauer, H., Wallwiener, D., Fehm, T., 2013. The HER2 status of disseminated tumor cells in the bone marrow of early breast cancer patients is independent from primary tumor and predicts higher risk of relapse. *Breast Cancer Res Treat* 138, 509–517. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2470-9>
- Hartkopf, A.D., Taran, F.-A., Wallwiener, M., Hahn, M., Becker, S., Solomayer, E.-F., Brucker, S.Y., Fehm, T.N., Wallwiener, D., 2014. Prognostic relevance of disseminated tumour cells from the bone marrow of early stage breast cancer patients – Results from a large single-centre analysis. *European Journal of Cancer* 50, 2550–2559. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.06.025>
- Hauptmann, S., Friedrich, K., Redline, R., Avril, S., 2017. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch* 470, 125–142. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2040-8>

- Hendrickson, M.R., Kempson, R.L., 1993. Well-differentiated mucinous neoplasms of the ovary. *Pathology (Phila)* 1, 307–334.
- Hosseini, H., Obradović, M.M.S., Hoffmann, M., Harper, K.L., Sosa, M.S., Werner-Klein, M., Nanduri, L.K., Werno, C., Ehrl, C., Maneck, M., Patwary, N., Haunschild, G., Gužvić, M., Reimelt, C., Grauvogl, M., Eichner, N., Weber, F., Hartkopf, A.D., Taran, F.-A., Brucker, S.Y., Fehm, T., Rack, B., Buchholz, S., Spang, R., Meister, G., Aguirre-Ghiso, J.A., Klein, C.A., 2016. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature* 540, 552–558. <https://doi.org/10.1038/nature20785>
- Hüsemann, Y., Geigl, J.B., Schubert, F., Musiani, P., Meyer, M., Burghart, E., Forni, G., Eils, R., Fehm, T., Riethmüller, G., Klein, C.A., 2008. Systemic Spread Is an Early Step in Breast Cancer. *Cancer Cell* 13, 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.003>
- Janni, W., Rack, B., Schindlbeck, C., Strobl, B., Rjosk, D., Braun, S., Sommer, H., Pantel, K., Gerber, B., Friese, K., 2005. The persistence of isolated tumor cells in bone marrow from patients with breast carcinoma predicts an increased risk for recurrence. *Cancer* 103, 884–891. <https://doi.org/10.1002/cncr.20834>
- Khunamornpong, S., Settakorn, J., Sukpan, K., Suprasert, P., Siriaunkgul, S., 2011. Mucinous Tumor of Low Malignant Potential (“Borderline” or “Atypical Proliferative” Tumor) of the Ovary: A Study of 171 Cases With the Assessment of Intraepithelial Carcinoma and Microinvasion. *International Journal of Gynecological Pathology* 30, 218–230. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181fcf01a>
- Klein, C.A., 2009. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 9, 302–312. <https://doi.org/10.1038/nrc2627>
- Kommoss, S., Hartkopf, A.D., Krämer, B., Bunz, A.-K., Grevenkamp, F., Kommoss, F., Pasternak, J., Arbabi, S.M., Wallwiener, M., Staebler, A., Lax, S.F., Brucker, S.Y., Taran, F.-A., 2017. Disseminated tumor cells are not associated with established risk factors, L1CAM immunoreactivity and outcome in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 143, 2183–2188. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2474-7>
- KOTTMEIER, H., 1971. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynecol Obstet* 9, 172.
- Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., 2014. World Health Organisation classification of tumours of the female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer.

- Kurman, R.J., Trimble, C.L., 1993. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant. *Int J Gynecol Pathol* 12, 120–127. <https://doi.org/10.1097/00004347-199304000-00006>
- Lalwani, N., Shanbhogue, A.K.P., Vikram, R., Nagar, A., Jagirdar, J., Prasad, S.R., 2010. Current Update on Borderline Ovarian Neoplasms. *American Journal of Roentgenology* 194, 330–336. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3936>
- Lee, K.R., Scully, R.E., 2000. Mucinous Tumors of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 196 Borderline Tumors (of Intestinal Type) and Carcinomas, Including an Evaluation of 11 Cases With 'Pseudomyxoma Peritonei'. *The American Journal of Surgical Pathology* 24, 1447–1464.
- Lenhard, M.S., Mitterer, S., Kümper, C., Stieber, P., Mayr, D., Ditsch, N., Friese, K., Burges, A., 2009. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: Relapse and survival in a large patient cohort. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 145, 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.04.031>
- McCluggage, W.G., 2010. The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumours. *Current Opinion in Oncology* 22, 462–472. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833b0dc1>
- Morice, P., Camatte, S., Rey, A., Atallah, D., Lhommé, C., Pautier, P., Pomel, C., Coté, J.-F., Haie-Meder, C., Duvillard, P., Castaigne, D., 2003. Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Annals of Oncology* 14, 592–598. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg173>
- Morice, P., Uzan, C., Fauvet, R., Gouy, S., Duvillard, P., Darai, E., 2012. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *The Lancet Oncology* 13, e103–e115. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70288-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70288-1)
- Organization, W.H., Cancer, I.A. for R. on, 2003. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC.
- Pantel, K., Brakenhoff, R.H., 2004. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer* 4, 448–456. <https://doi.org/10.1038/nrc1370>
- Prat, J., de Nictolis, M., 2002. Serous Borderline Tumors of the Ovary: A Long-Term Follow-Up Study of 137 Cases, Including 18 With a Micropapillary

Pattern and 20 With Microinvasion. *The American Journal of Surgical Pathology* 26, 1111–1128.

Ray-Coquard, I., Pujade-Lauraine, E., Pautier, P., Méeus, P., Morice, P., Treilleux, I., Duvillard, P., Alexandre, J., Vacher-Lavenu, M.-C., Selle, F., Guastalla, J.-P., Lhommé, C., 2012. Tumores infrecuentes del ovario: estrategias terapéuticas y organización del tratamiento. *EMC - Ginecología-Obstetricia* 48, 1–10. [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(12\)60834-0](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(12)60834-0)

Ries, L.G., Young, J.L., Keel, G.E., Eisner, M.P., Lin, Y.D., Horner, M.J., 2007. SEER survival monograph: cancer survival among adults: US SEER program, 1988-2001, patient and tumor characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub 193–202.

Ronnett, B.M., Kajdacsy-Balla, A., Gilks, C.B., Merino, M.J., Silva, E., Werness, B.A., Young, R.H., 2004. Mucinous borderline ovarian tumors: Points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Human Pathology* 35, 949–960. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.03.006>

Sänger, N., Effenberger, K.E., Riethdorf, S., Van Haasteren, V., Gauwerky, J., Wiegatz, I., Strebhardt, K., Kaufmann, M., Pantel, K., 2011. Disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ductal carcinoma in situ. *International Journal of Cancer* 129, 2522–2526. <https://doi.org/10.1002/ijc.25895>

Schmidt-Kittler, O., Ragg, T., Daskalakis, A., Granzow, M., Ahr, A., Blankenstein, T.J.F., Kaufmann, M., Diebold, J., Arnholdt, H., Müller, P., Bischoff, J., Harich, D., Schlimok, G., Riethmüller, G., Eils, R., Klein, C.A., 2003. From latent disseminated cells to overt metastasis: Genetic analysis of systemic breast cancer progression. *PNAS* 100, 7737–7742. <https://doi.org/10.1073/pnas.1331931100>

Scully, R.E., Scully, R., Sobin, L.H., Serov, S.F., 1999. *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Springer Science & Business Media.

Seidman, J.D., Kurman, R.J., 2000. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Human Pathology* 31, 539–557. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.8048>

Seidman, J.D., Soslow, R.A., Vang, R., Berman, J.J., Stoler, M.H., Sherman, M.E., Oliva, E., Kajdacsy-Balla, A., Berman, D.M., Copeland, L.J., 2004. Borderline ovarian tumors: Diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images1 1This report

contains statements that include a variety of suggestions and recommendations. In view of the wide range of opinions regarding the tumors under discussion, none of these statements is intended as, or should be interpreted as, representing the “standard of care.” *Human Pathology* 35, 918–933. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.03.004>

Shappell, H.W., Riopel, M.A., Smith Sehdev, A.E., Ronnett, B.M., Kurman, R.J., 2002. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 26, 1529–1541. <https://doi.org/10.1097/00000478-200212000-00001>

Sherman, M.E., Mink, P.J., Curtis, R., Cote, T.R., Brooks, S., Hartge, P., Devesa, S., 2004. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma. *Cancer* 100, 1045–1052. <https://doi.org/10.1002/cncr.20080>

Silverberg, S.G., Bell, D.A., Kurman, R.J., Seidman, J.D., Prat, J., Ronnett, B.M., Copeland, L., Silva, E., Gorstein, F., Young, R.H., 2004. Borderline ovarian tumors: Key points and workshop summary. *Human Pathology* 35, 910–917. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.03.003>

Slomovitz, B.M., Caputo, T.A., Gretz, H.F.I., Economos, K., Tortoriello, D.V., Schlosshauer, P.W., Baergen, R.N., Isacson, C., Soslow, R.A., 2002. A Comparative Analysis of 57 Serous Borderline Tumors With and Without a Noninvasive Micropapillary Component. *The American Journal of Surgical Pathology* 26, 592–600.

Suh-Burgmann, E., 2006. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: A large population-based study. *Gynecologic Oncology* 103, 841–847. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.014>

TAYLOR, H.C., 1929. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 48, 204–230.

Trillsch, F., Mahner, S., Woelber, L., Vettorazzi, E., Reuss, A., Ewald-Riegler, N., de Gregorio, N., Fotopoulou, C., Schmalfeldt, B., Burges, A., Hilpert, F., Fehm, T., Meier, W., Hillemanns, P., Hanker, L., Hasenburg, A., Strauss, H.G., Hellriegel, M., Wimberger, P., Baumann, K., Keyver-Paik, M.D., Canzler, U., Wollschlaeger, K., Forner, D., Pfisterer, J., Schroeder, W., Muenstedt, K., Richter, B., Kommoss, F., Hauptmann, S., du Bois, A., 2014. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis

- of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol* 25, 1320–1327. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu119>
- Trimble, C.L., Kosary, C., Trimble, E.L., 2002. Long-Term Survival and Patterns of Care in Women with Ovarian Tumors of Low Malignant Potential. *Gynecologic Oncology* 86, 34–37. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6711>
- Tropé, C., Kaern, J., Vergote, I.B., Kristensen, G., Abeler, V., 1993. Are Borderline Tumors of the Ovary Overtreated both Surgically and Systemically? A Review of Four Prospective Randomized Trials Including 253 Patients with Borderline Tumors. *Gynecologic Oncology* 51, 236–243. <https://doi.org/10.1006/gyno.1993.1279>
- Tropé, C.G., Kaern, J., Davidson, B., 2012. Borderline ovarian tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, Fertility Preservation in Gynaecological Cancer* 26, 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.12.006>
- Tropé, C.G., Kristensen, G., Makar, A., 2000. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Seminars in Surgical Oncology* 19, 69–75. [https://doi.org/10.1002/1098-2388\(200007/08\)19:1<69::AID-SSU11>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1098-2388(200007/08)19:1<69::AID-SSU11>3.0.CO;2-E)
- Wagner, U., Reuß, A., 2019. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“: Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/035OL. *Forum* 34, 413–415. <https://doi.org/10.1007/s12312-019-00671-4>
- Wallwiener, D., Grischke, E.-M., Brucker, Y.S., Taran, F.-A., Bastert, G., 2017. *Gynäkologische Onkologie*. Schattauer Verlag.
- Walter, C.B., Taran, F.A., Wallwiener, M., Rothmund, R., Kraemer, B., Krawczyk, N., Blassl, C., Melcher, C., Wallwiener, D., Fehm, T., Hartkopf, A.D., 2013. Prevalence and prognostic value of disseminated tumor cells in primary endometrial, cervical and vulvar cancer patients. *Future Oncology* 10, 41–48. <https://doi.org/10.2217/fon.13.174>
- Walter, V.P., Taran, F.-A., Wallwiener, M., Brucker, S.Y., Hartkopf, A.D., 2018. Abstract P1-01-16: Detection of disseminated tumor cells in DCIS patients impacts local recurrence. *Cancer Res* 78, P1-P1-01–16. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-P1-01-16>

Wu, T.-I., Lee, C.-L., Wu, M.-Y., Hsueh, S., Huang, K.-G., Yeh, C.-J., Lai, C.-H., 2009. Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors. *Gynecologic Oncology* 114, 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.05.018>

Zanetta, G., Rota, S., Chiari, S., Bonazzi, C., Bratina, G., Mangioni, C., 2001. Behavior of Borderline Tumors With Particular Interest to Persistence, Recurrence, and Progression to Invasive Carcinoma: A Prospective Study. *JCO* 19, 2658–2664. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2658>