

**Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. K. Diedrich**

---

**Ovarielle Borderline-Tumoren am  
Kreiskrankenhaus Gummersbach  
im Zeitraum 1995-2005:  
Häufigkeit, histomorphologische Charakteristika  
und morphologisch-prognostische Faktoren**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -  
vorgelegt von  
Marc Daniel Wagenbach  
aus Bonn

**LÜBECK 2010**

1. Berichtersteller: Professor Dr. med. Franz Klink

2. Berichtersteller/Berichterstellerin: Professor Dr. med. Stefan Krüger

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.12.2010

# **INHALT**

<b>1.EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	5
1.2 Histoanatomie des Ovars sowie histopathologische Systematik ovarieller Neoplasien .....	6
1.3 Pathologie der Borderline-Tumore.....	8
1.4. Stadieneinteilung ovarieller Neoplasien .....	11
1.5 Grundlagen der Zytophotometrie .....	12
1.6 Zielsetzung.....	13
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>14</b>
2.1 Makroskopische Bearbeitung .....	14
2.2 Histologische und zytologische Bearbeitung sowie Befundung .....	14
2.2.1 Histologische Bearbeitung .....	14
2.2.2 Zytologische Bearbeitung .....	14
2.2.3 Histologische Befundung .....	14
2.3 Konsiliarische Zweitbegutachtung und Cytophotometrie .....	15
2.4 Statistische Beratung und verwendete Programme: .....	15
2. 5 Färbeprotokolle .....	15
2.5.1 HE-Färbung.....	15
2.5.2 PAS-Färbung .....	16
2.5.3 Papanicolaou-Färbung.....	16
2.6 Geräte .....	17
2.7 Reagenzien.....	18
<b>3. ERGEBNISSE:.....</b>	<b>19</b>
3.1 Charakteristika des gesamten Kollektives .....	19
3.2 Analyse der einzelnen histologischen Subtypen.....	23
3.2.1 Seröse Tumoren.....	23
3.2.2.Muzinöse Tumoren.....	27
3.2.3 Tumoren übriger histologischer Subtypen .....	29
3.3 Implants.....	31
3.4 Rezidierte Tumoren .....	34
3.5 Cytophotometrisch untersuchte Tumoren .....	36
3.6 Syn- bzw. metachrone extraovarielle Tumoren.....	39
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>

<b>5.ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>55</b>
<b>6.LITERATUR .....</b>	<b>57</b>
<b>8. DANKSAGUNG .....</b>	<b>74</b>
<b>9. LEBENSLAUF .....</b>	<b>75</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Epidemiologie und Ätiologie**

1929 beschrieb Taylor eine Gruppe von Ovarialtumoren, die vornehmlich bei jungen Patientinnen auftraten und die ein distinktes, von den Ovarialkarzinomen abweichendes biologisches Verhalten zeigten (Taylor, 1929). Im weiteren Verlauf wurde diese zunächst mit dem Begriff der „Tumoren mit niedrig-malignem Potential“ (sogenannte LMP-Tumoren) bezeichnet, bis sich der bis heute gültige Begriff des Borderline-Tumors herausbildete. Unter allen nicht-benigen Tumoren nehmen die Borderline-Neoplasien hierbei einen prozentualen Anteil von etwa 9,2 – 16,3 % ein (Nikrui 1981, Barnhill et al. 1985, Barakat 1994). Für ovarielle Borderline-Tumoren wird eine Inzidenz von 1,8-3,7 /100.000 Frauen pro Jahr angegeben (Auranen et al. 1996, Trimble und Trimble 1994, Tropé und Kaern 1996). Während das invasive Ovarialkarzinom ein mittleres Erkrankungsalter von 63 Jahren zeigt, treten Borderline-Neoplasien vorwiegend bei Frauen in der 4. Lebensdekade auf (Tumorzentrum München 2007, Harlow et al. 1987).

Aus ätiologischer Sicht scheinen Multiparität und Stillen das Risiko, an einem Borderline-Tumor zu erkranken zu senken, wohingegen der Gebrauch oraler Kontrazeptiva keinen Einfluß zu haben scheint (Riman et al. 2001). Von einigen Autoren wird daneben eine Fertilitätsbehandlung als weiterer Faktor angegeben (Shushan et al. 1996, Parrazini et al. 1998, Ness et al. 2002). Teilweise wird auch eine Applikation von talkumhaltigen Genitalpudern als Risikofaktor diskutiert (Wong et al. 1999, Cramer et al. 1999). Im Gegensatz zu Ovarialkarzinomen, bei denen eine Assoziation mit Keimbahnmutationen der Gene BRCA 1/2 bekannt ist, scheinen Mutationsträgerinnen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Borderline-Tumors aufzuweisen (Prat et al. 2005).

Ovarialkarzinome befinden sich bei Diagnosestellung häufig bereits im Stadium III-IV, LMP-Tumoren dagegen zu etwa 75% im Stadium I (Kaern et al. 1993). Dies erklärt auch die insgesamt sehr günstige 10-Jahres-Überlebensrate von 95% (Seidman und Kurman 2000).

## **1.2 Histoanatomie des Ovars sowie histopathologische Systematik ovarieller Neoplasien:**

Histologisch zeigt das Ovar an der peritonealen Oberfläche einen kubischen, einreihigen epithelialen Überzug, der dem sekundären Müllerschen System zugerechnet wird und in älterer Literatur als sogenanntes Keimepithel bezeichnet wird. Das Stroma des Ovars lässt sich einteilen in den Cortex ovarii, in dem bei der geschlechtsreifen Frau die Follikelreifung stattfindet. Davon grenzt sich die nerven- und gefäßreiche Medulla ovarii ab, die endokrin aktive Hüllzellen enthält (Fritsch und Kühnel 2005). Entsprechend der bunten Vielfalt unterschiedlicher Zelltypen im Ovar, existiert ein breites Spektrum verschiedener Neoplasien. Die World Health Organization unterteilt hierbei folgende Untergruppen (Tavassoli und Devilee 2003):

### **1. Epitheliale Tumoren:**

In diese Gruppe fallen die serösen und muzinösen, endometrioiden sowie Transitionalzell- und Klarzelltumoren, die auch als Mischtumoren auftreten können. Weiterhin werden noch die primären plattenepithelialen sowie die undifferenzierten beziehungsweise unklassifizierbaren Tumoren hier eingeordnet. Entsprechend der biologischen Wertigkeit werden diese als benigne, Borderline-Tumor oder maligne eingestuft.

### **2. Keimstrang-Stroma-Tumoren:**

Diese Gruppe umfasst Tumoren, die sich von primären Keimsträngen oder von gonadalem Stroma ableiten. Im Wesentlichen werden hierbei Granulosa-Stroma-Tumoren (mit den Entitäten des Granulosazelltumors sowie den Tumoren der Thekofibromgruppe), die Sertoli-Stroma-Zelltumoren (Androblastome, Sertoli- und Leydigzelltumoren) sowie die unklassifizierten Keimstrang-Stroma-Tumoren unterschieden.

### **3. Keimzelltumoren:**

Keimzelltumoren werden als Neubildungen definiert, die sich vom Keimzellepithel herleiten. In diese Gruppe gehören unter anderem das Dysgerminom, die Dottersacktumoren, das embryonale Karzinom sowie die große Gruppe der Teratome mit ihren zahlreichen Varianten.

#### 4. Keimzell-Keimstrangstroma-Tumoren:

Eine kleine Gruppe aus Entitäten, die histologisch Elemente sowohl eines Keimzell- als auch eines Keimstrangstromtumors zeigen.

#### 5. Tumoren des Rete ovarii:

Tumoren die sich vom Rete ovarii im Ovarhilus, homolog dem Rete testis des Hodens herleiten. Als benigne Varianten das Adenom bzw. das Zystadenom und das Zystadenofibrom, das Adenokarzinom als bösartige Entität.

#### 6. Sonstige Tumoren:

Benigne und maligne Neubildungen, die histogenetisch nicht den vorgenannten Gruppen zugeordnet werden können. Hierunter werden unter anderem einige Karzinome, zum Beispiel kleinzellige und großzellig-neuroendokrine Karzinome eingeordnet, daneben auch das maligne Mesotheliom.

#### 7. Tumor-ähnliche Läsionen:

Nichtneoplastische Veränderungen, die klinisch ,makro- und mikroskopisch eine echte Neoplasie imitieren können. Als Beispiel sei hier das Schwangerschaftsluteom angeführt.

#### 8. Lymphoide und hämatologische Tumoren:

Primär im Ovar entstandene oder sekundär auf den Eierstock übergreifende maligne Lymphome oder Leukämien.

#### 9. Sekundäre Tumoren:

Metastatische Absiedlungen anderer Tumoren im Ovar. Bekannter Vertreter ist hier beispielsweise der Krukenberg-Tumor, eine Metastase eines Siegelring-Karzinoms mit häufiger Primärlokalisation im Gastrointestinaltrakt.

### 1.3 Pathologie der Borderline-Tumore

Wie bereits aus der WHO-Klassifikation ersichtlich, existieren für jeden Subtyp eines epithelialen Ovarialtumors die Kategorien benigne, Borderline und maligne. Borderline-Tumoren zeigen hierbei aus histologischer Sicht einige, jedoch nicht alle Kriterien der Malignität (Scully 1999).

Für die Einordnung eines Tumors in die Kategorie der Borderline-Läsionen werden mindestens 2 der unten aufgeführten, histologischen beziehungsweise zytologischen Merkmale gefordert (Robboy et al. 2002):

#### 1. Epitheliale Sprossenbildung:

Epithelproliferation, häufig mit Ausbildung büschelartiger Epithelknospen oder Ablösung der Zellen in das Zystenlumen hinein.

#### 2. Mehrreihigkeit des Epithels:

Mehrreihiges Epithel, welches Papillen aufsitzt oder drüsige Hohlräume auskleidet, daneben auch Ausbildung solider Epitheltrauben.

#### 3. Mitotische Aktivität:

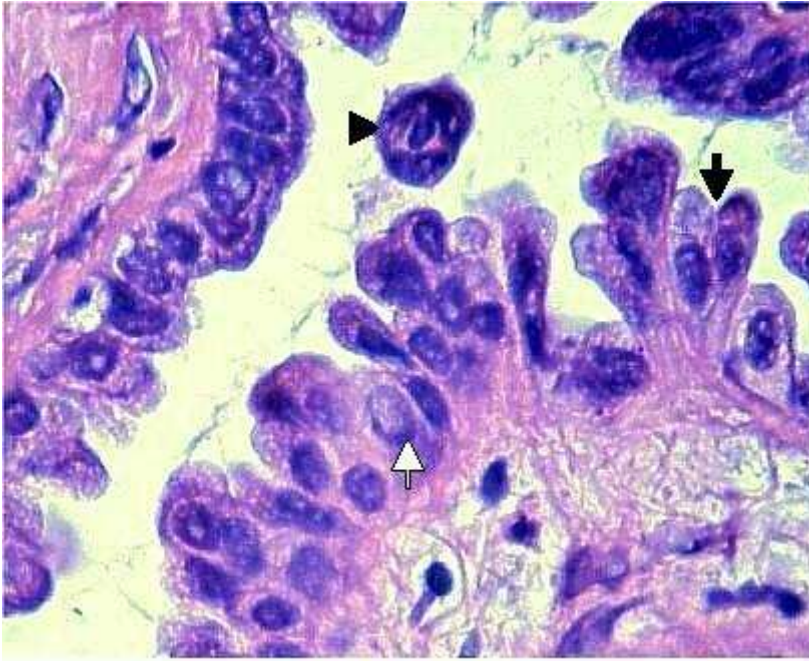
Zunahme der mitotischen Aktivität im Vergleich zum gleichgestaltigen benignen Gegenstück. Im Falle muzinös differenzierter Tumoren daneben auch Veränderungen im Verteilungsmuster der Mitosen.

#### 4. Nukleäre Atypie:

Veränderungen der Kern-Plasma-Relation, der intranukleären Chromatinverteilung sowie Veränderungen an den Nukleolen bezüglich Größe, Kontur und Anzahl.

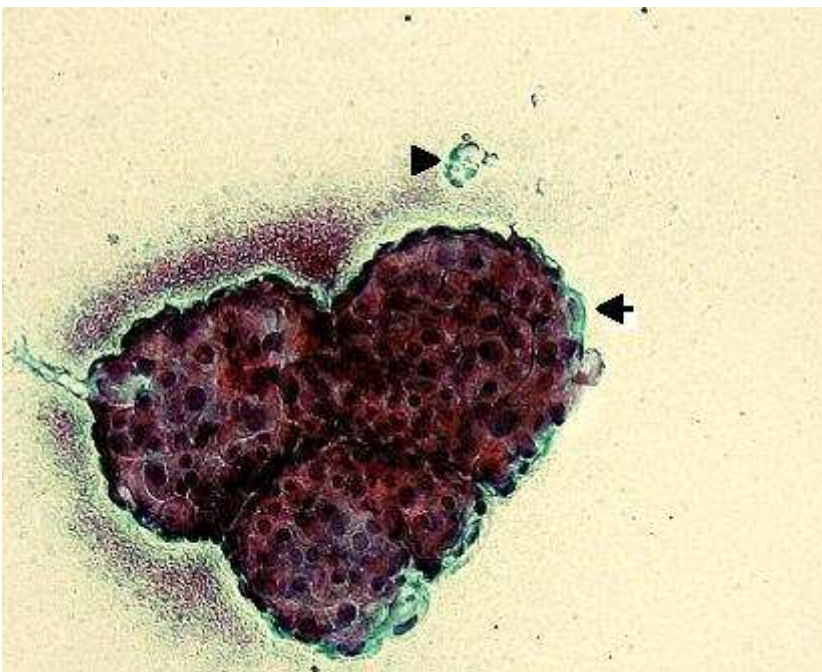
Abbildungen 1 und 2 zeigen die histologischen und zytologischen Charakteristika an einem eigenen Fall.





**Abb. 1: Seröser Borderline-Tumor. Epitheliale Knospenbildung eines mehrreihigen Epithels (schwarzer Pfeil). Ablösung einzelner Zellverbände in das Lumen (Pfeilspitze).**

**Geringe Kernatypie mit Kernvergrößerung und randständig betontem Kernchromatin (weißer Pfeil).**



**Abb.2: Positiver zytologischer Befund. Auf einem sauberen Präpatatehintergrund 3 papilläre Epithelcluster mit Anisokaryose und Hyperchromasie der Zellkerne (schwarzer Pfeil). Einzelne degenerierte Mesothelzellen (Pfeilspitze).**

Eine Besonderheit bei Borderline-Tumoren stellt das Auftreten extraovarieller Herde dar, die unter dem Begriff des sogenannten „Implant“ subsummiert werden. Das morphologische Spektrum dieser Läsionen ist breit gefächert: es kommen hierbei Einschlüsse atypiefreien Drüsenepithels vor, die teilweise als Endosalpingiose bezeichnet werden. Daneben finden sich Herde eines atypischen Drüsenepithels ohne Stromainvasion, als non-invasive Implantate bezeichnet, die nach dem umgebenden Stroma noch in die Subgruppen „epithelial“ und „desmoplastisch“ aufgeteilt werden. Extraovarielle Foci stromainfiltrativen Borderline-Epithels werden als „invasive Implantate“ bezeichnet (Bell et al. 1988). Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über die histologischen Charakteristika der einzelnen Implant-Formen:

Noninvasive epitheliale Implants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- papilläre Proliferation, einem Borderline-Tumor ähnlich</li> <li>- an der peritonealen Oberfläche oder in scharf begrenzten Invaginationen</li> <li>- scharfe Randbegrenzung</li> <li>- keine oder nur geringe Stromareaktion</li> <li>- Psammomkörper</li> </ul>
Noninvasive desmoplastische Implants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stromaproliferation an der Serosaoberfläche oder in den Interlobularsepten des omentalen Fettgewebes</li> <li>- scharfe Randbegrenzung</li> <li>- überschüssige Ausbildung granulationsgewebsähnlichen Stromas (&gt; 50%) und minimale epitheliale Komponente</li> <li>- Hämorrhagie und Nekrose (frühe Veränderungen), Fibrose und Verkalkung (späte Veränderungen)</li> </ul>
Invasive Implants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unregelmässig angeordnete Drüsen, die normales Gewebe infiltrieren</li> <li>- unscharfe Randbegrenzung</li> <li>- ausgeprägte epitheliale Komponente</li> <li>- dichtes kollagenes Stroma ohne nennenswerte entzündliche Infiltration</li> <li>- morphologisch einem low-grade-Karzinom ähnlich</li> </ul>

**Tabelle 1.1 Morphologische Merkmale der unterschiedlichen Implant-Subtypen (nach Prat 2004)**

Wie aus Tabelle 1.1 ersichtlich, handelt es sich bei den Implant-Formen um ein morphologisches Kontinuum: beginnend bei den rein epithelialen Implants mit scharfer Konturierung der Epithelverbände über die Stromainduktion mit regressiven Veränderungen beim desmoplastischen Implant, steht am Ende das eindeutig infiltrative Drüsenwachstum des invasiven Implants.

#### 1.4. Stadieneinteilung ovarieller Neoplasien

Die pathologische Stadieneinteilung der Ovarialtumorerkrankung erfolgt anhand der Vorgaben der UICC (Wittekind et al. 2002) und wird sowohl für invasive Karzinome als auch für Borderline-Tumoren angewandt.

TNM-Stadium	FIGO	Kriterien
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt mit intakter Kapsel, kein Tumor auf Ovaroberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt mit intakter Kapsel, kein Tumor auf Ovaroberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an der Oberfläche oder malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus oder Tuben; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken ( 2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3a	IIIA	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIB	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2 cm oder weniger
T3c	IIIC	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm.
M1	IV	Fernmetastasen ( ausschließlich Peritonealmetastasen), existiert nicht bei Borderline-Tumoren.

**Tabelle 1.2: Stadieneinteilung ovarieller Tumoren (nach Wittekind et al. 2002)**

## 1.5 Grundlagen der Zytophotometrie

Jede menschliche Zelle enthält nukleär gespeicherte DNA als Träger der genetischen Information. Der reguläre Chromosomensatz beträgt hierbei 23 Chromosomenpaare und wird als euploid beziehungsweise diploid bezeichnet. Im Rahmen des Zellzyklus erfolgt zunächst die Proteinsynthese in der G1-Phase, daran schließt die DNA-Synthese in der S-Phase an. Am Ende der S-Phase liegt eine Zelle mit verdoppeltem Chromosomensatz ( d.h. 48 Chromosomenpaare ) vor, die als tetraploid bezeichnet wird. Die G2-Phase dient der Vorbereitung der Zelle zur mitotischen Teilung, an deren Ende zwei Tochterzellen mit jeweils diploiden Satz stehen. Eine Änderung der Chromosomenzahl wird als sogenannte Aneuploidie bezeichnet. Dieser Zustand führt verständlicherweise zu einer Veränderung des zellulären DNA-Gehaltes.

Caspersson demonstrierte bereits 1940, dass sich der nukleäre DNA-Gehalt mittels Absorptionsmessungen bestimmen ließ (Caspersson 1940). Den erhöhten DNA-Gehalt maligne transformierter Zellen zeigte Leuchtenberger 1954 in mikrospektrometrischen Studien (Leuchtenberger et al. 1954). Mellors, Keane und Papanicolaou konnten dieses Phänomen an dysplastischen und malignen Zellen im Rahmen der Zervixzytologie bestätigen (Mellors et al. 1952).

Allgemein lässt sich festhalten, dass euploide Tumoren mit regulärem DNA-Gehalt häufiger eine bessere Prognose haben als aneuploide Tumoren mit abnormaler DNA-Verteilung. Dieses Phänomen lässt sich bei vielen Tumoren, z.B. bei Magen- und Endometriumkarzinomen nachweisen (Baretton et al. 1991, Susini et al. 2007). Zytophotometrische Untersuchungen ermöglichen hierbei die Messung des relativen DNA-Gehaltes der Tumorzellkerne im Vergleich mit der DNA-Menge bekannter Referenzzellen.

Für die DNA-Bestimmung stehen die Durchflußzytophotometrie sowie die statische Bildzytophotometrie zur Verfügung. Bei der Durchflußzytophotometrie besteht die Möglichkeit, gleichzeitig eine große Anzahl von Zellen in kurzer Zeit vermessen zu können. In Kombination mit einer immunzytochemischen Färbung

findet diese Methode beispielweise in der Infektiologie und der Hämatologie Anwendung (Brown und Wittwer 2000, Jani et al. 2002).

Die statische Bildzytometrie hingegen bringt zwar vordergründig den Nachteil mit sich, nur wenige Tumorzellen analysieren zu können. Ein großer Vorteil besteht allerdings in der Möglichkeit einer selektiven Zellanalyse, bei der auch kleine Zellpopulationen identifiziert und vermessen werden können.

## **1.6 Zielsetzung**

Da Borderline-Tumoren zu den eher selteneren Tumorentitäten zählen, sind retrospektive Fallauswertungen von besonderem Wert, insbesondere da es sich meist um jüngere Patientinnen handelt.

Ziel der Arbeit ist ein Überblick über die Patientinnen mit Borderline-Läsionen der Ovarien, die in den Jahren 1995-2005 in der Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Gummersbach (akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Köln) behandelt wurden.

Die Patientinnen sollen bezüglich ihres Erkrankungsalters, der Tumormorphologie und des Tumorstadiums untersucht werden. Hinzugezogen werden additive Untersuchungen wie die Zytometrie.

Abschließend sollen die Ergebnisse im Kontext der jeweiligen Fachliteratur kritisch betrachtet und diskutiert werden. Die entscheidende Bedeutung einer exakten morphologischen Diagnostik sowie zusätzlicher Verfahren für die weitere Therapie und Prognose der Patientin sollen hierbei herausgestellt werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Makroskopische Bearbeitung**

Untersucht wurde formalinfixiertes, im Rahmen einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung nativ übersandtes Gewebematerial.

Bei der Einblockung des Gewebes für die weitere paraffinhistologische Untersuchung wurde insbesondere feinpapillären und soliden Tumoranteilen Beachtung geschenkt. Pro cm maximalem Tumordurchmesser wurde 1 Block untersucht.

### **2.2 Histologische und zytologische Bearbeitung sowie Befundung**

#### 2.2.1 Histologische Bearbeitung

Die histologischen Präparate wurden Hämatoxylin-Eosin gefärbt, zum Nachweis einer Schleimbildung wurde die histochemische PAS-Reaktion durchgeführt.

#### 2.2.2 Zytologische Bearbeitung

Zur Herstellung zytologischer Präparate wurde die übersandte Flüssigkeit makroskopisch beschrieben und das Volumen in ml bestimmt. Seröse Flüssigkeiten wurden vor dem Ausstreichen zytozentrifugiert, visköse Flüssigkeiten direkt auf einen Objektträger ausgestrichen. Der mit dem Namen und der Eingangsnummer versehene Objektträger wurde für 20 Minuten in 100% Isopropanol fixiert und nach Papanicolaou gefärbt.

#### 2.2.3 Histologische Befundung

Bei der histologischen Befundung wurde die Tumorausbreitung an den eingesandten Gewebeproben untersucht, der Tumortyp entsprechend der WHO-Klassifikation bestimmt und schließlich ein abschließendes Tumorstadium unter Anwendung des TNM-Systems vergeben.

#### 2.2.4 Zytologische Befundung

Zytologisch wurde die Douglasspülzytologien auf das Vorliegen von Tumorzellen untersucht und, bei einem zytologisch positiven Befund, in die Tumorklassifikation mit einbezogen.

### **2.3 Konsiliarische Zweitbegutachtung und Zytophotometrie**

Die konsiliarpathologische Zweitbegutachtung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. H.E. Stegner, emeritierter Direktor des Institutes für Gynäkopathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Nach seiner Emeritierung erfolgte die entsprechende konsiliarpathologische Stellungnahme durch Hr. Prof. Dr. St. Hauptmann, Institut für Pathologie der Charité Berlin bzw. Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Halle/Saale.

Im Rahmen der Konsilbegutachtung erfolgte auch die zytophotometrische Analyse.

### **2.4 Statistische Beratung und verwendete Programme:**

Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und medizinische Statistik der Universität Lübeck. Zum Aufbau der Tumordatenbank sowie zur Erstellung der beigefügten Diagramme wurde Microsoft Excel™ verwendet. Für das digitale Diktieren und zur Befundarchivierung wurde das Programm PAS (Pathologie-Anwendungs-System)™ der Firma Computer Paschmann, Oberhausen benutzt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Word für Windows XP™ verfasst.

Bildbearbeitungen wurden mit Magix FotoSuite™ durchgeführt.

### **2.5 Färbeprotokolle**

#### **2.5.1 HE-Färbung**

Wasserbad	2 Min.
Aqua destillata	2 Min.
Hämalaun	5 x 2 Min.
Aqua destillata	2 Min.
Wasserbad	4 x 2 Min.
Eosin	2 Min.
Absteigende Alkoholreihe	Je 2 Min., insgesamt 8 Schritte
Xylol	2 Min.

### 2.5.2 PAS-Färbung

Reagenz	Zeit
Xylol	4 x 2 Min.
100% Isopropanol	2 x 30 Sek.
90 % Isopropanol	30 Sek.
Fließendes Wasser	30 Sek. .
Periodsäure	5 Min.
Fließendes Wasser	1 Min.
Schiffs-Reagenz	3 Min.
Fließendes Wasser	2 Min.
Harris-Hämatoxilin	1 Min.
Fließendes Wasser	2 Min.
90 % Isopropanol	2 x 30 Sek.
100% Isopropanol	2 x 1 Min.
Xylol	1 Min.
Xylol	1 Min. 30 Sek.

### 2.5.3 Papanicolaou-Färbung

Reagenz	Zeit
70% Isopropanol	30 sec.
Aqua destillata	30 sec
Harris-Hämatoxilin	4 min
HCl 1%	2 sec
Fließendes Wasser	30 sec
Fließendes Wasser	5 min
70% Isopropanol	30 sec
90% Isopropanol	2 x 30 sec
Orange G	2 min
90% Isopropanol	2 x 30 sec
EA-50	2 min
90% Isopropanol	30 sec
100% Isopropanol	30 sec
100 % Isopropanol	1 min
Xylol	2 min



## 2.6 Geräte

Bildschirm TFT 17'' Belinea CE	Erfassen und Bearbeiten von Patientendaten bzw. Befunden
Eindeckautomat Consul /Shandon	Eindecken von Objektträgern
Headset C65 Plantronics CE	Digitales Diktieren
Infrarot-Thermometer IR 360 CE	Temperaturmessung Wärme und Kühleinrichtungen.
Kryostat CM 1900 UV Leica UL/CSA/IEC	Anfertigen von Gefrierschnitten
Kühlplatte/ PSI 1.411.50 K	Kühlen von Paraffinblöcken
Kühlschrank Exquisit CE	Lagerung von zytologischem Material
Kühlschrank KuR 1845/43 Bosch CE	Kühlen von Chemikalien
Labor-Waage Mettler/Toledo GmbH	Abwiegen von Reagenzien
Mikroskop Leica DMLB /Leitz CE	Mikroskopieren
PC P III/866ATX Maxdata CE	Erfassen von Patientendaten
Rotationsmikrotom Leica RM 2235 CE	Herstellen von Paraffinschnitten
Schlittenbahnmikrotom Leitz Typ 1400	Herstellen von Paraffinschnitten.
Waage 341 B Rhewa C	Wiegen von Gewebeproben
Wärmeschrank Thermocenter TC-40S/Shandon	Antrocknen der Paraffinschnitte
Wasserbad HIR-3 Kunz CE	Strecken von Paraffinschnitten
Zentrifuge Cytospin/Shandon	Herstellen von Zytozentrifugaten
Zentrifuge Rotanta S3 500 Hettich	Herstellen von Zytozentrifugaten

## 2.7 Reagenzien

Reagenz	Firma
Aktivkohle	Merck
Aquatex Einbettmedium	Merck
Consul Mount Eindeckmittel	Thermo Shandon
Cryomatrix	Thermo Shandon
EA 50	Thermo Shandon
Eosin	Thermo Shandon
Formaldehydlösung 4,5% gepuffert	Schindler
Harris-Hämatoxin	Thermo Shandon
Isopropanolalkohol 100%	Schindler
Isopropanolalkohol 90%	Schindler
Isopropanolalkohol 70%	Schindler
Periodsäure	Riedel de Haen
Schiffs´ Reagenz	Merck
Schlittenbahnöl	Leica
Schmierstoff ( Zentrifuge )	Hettich
Xylol	Schindler

### 3. Ergebnisse:

#### 3.1 Charakteristika des gesamten Kollektives

Im Zeitraum von 01.01.1995 bis 31.12.2005 wurden im Institut für Pathologie insgesamt 40 Fälle ovarieller Borderline-Tumoren aus der Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Gummersbach befundet.

Beobachtet wurden die Patientinnen im Mittel 52,95 Monate (1-120 Monate).

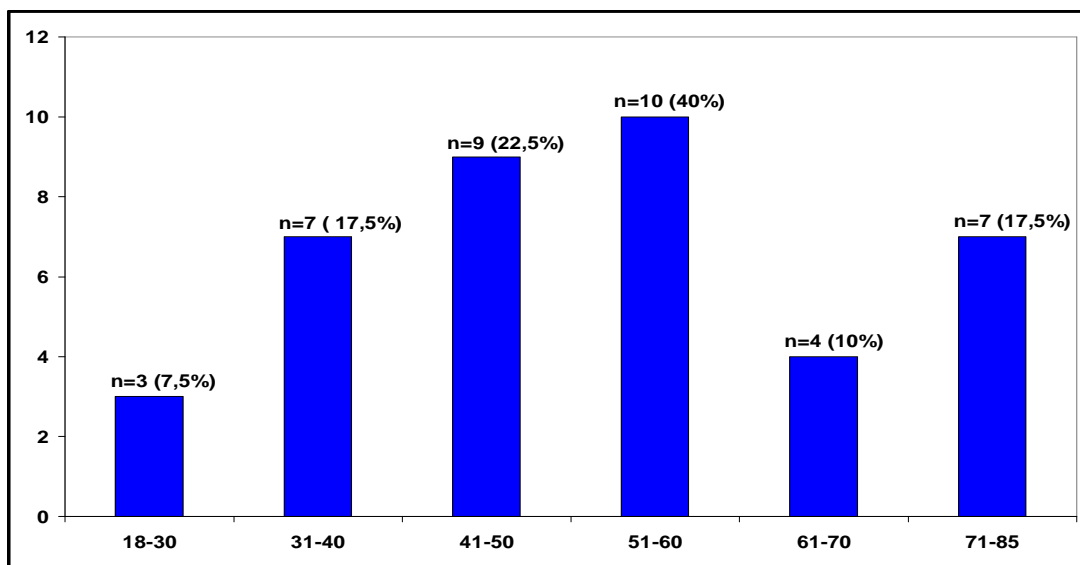
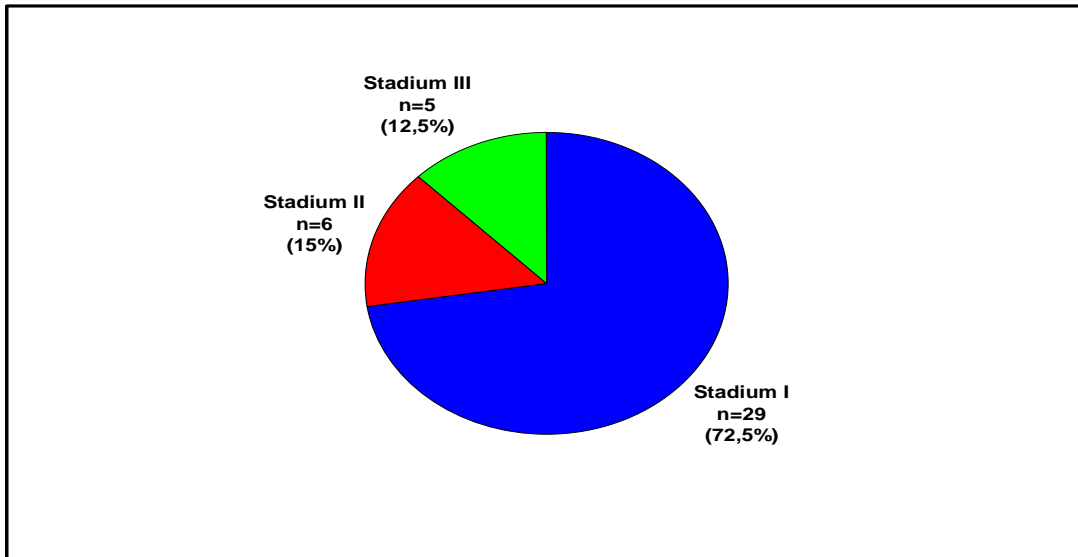


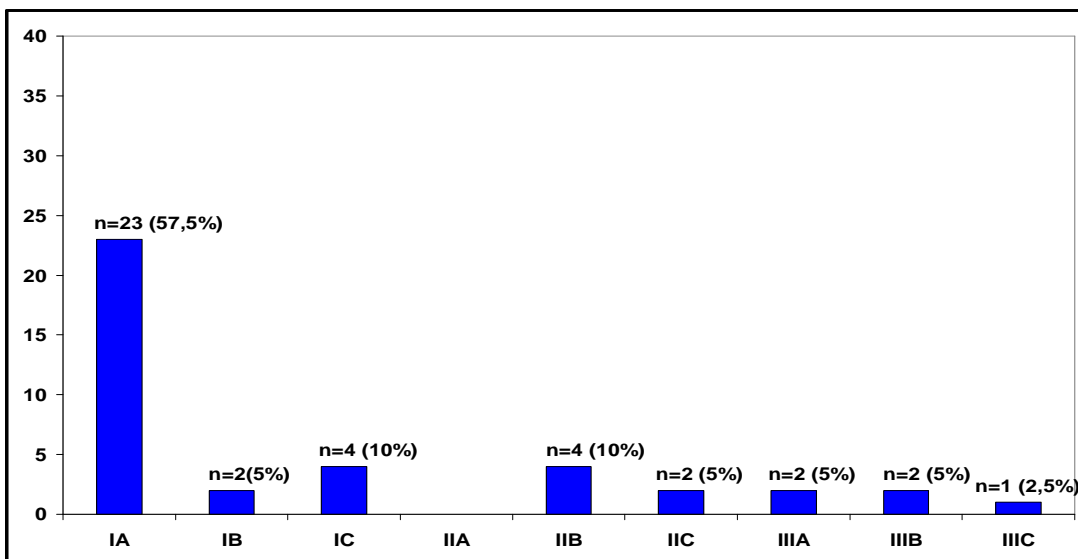
Abbildung 3.1 Gesamtes Tumorkollektiv von Borderline-Tumoren (n=40) im Hinblick auf die Altersverteilung der Patientinnen.

Das Altersspektrum reichte hierbei von 20 – 84 Jahren bei Diagnosestellung mit einem Altersmedian von 52 Jahren.



**Abbildung 3.2** Gesamtes Tumorkollektiv von Borderline-Tumoren (n=40) im Hinblick auf die Verteilung der Tumorstadien.

Bezüglich der Tumorstadien lag in 29 Fällen (72,5%) das Stadium I vor, in 6 Fällen (15%) das Stadium II, in 5 Fällen (12,5%) das Stadium III.

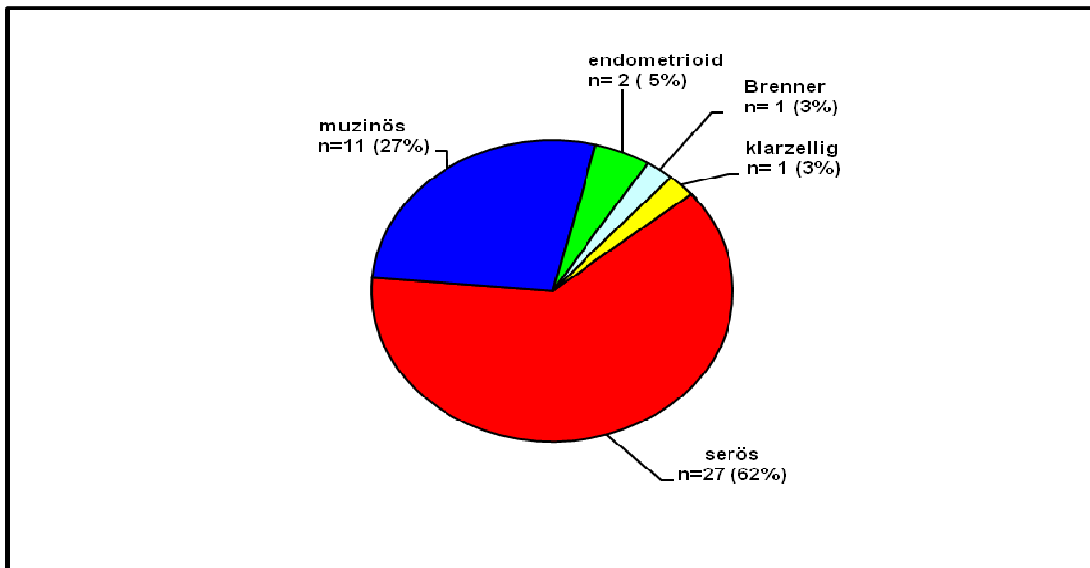


**Abb. 3.3** Gesamtes Tumorkollektiv von Borderline-Tumoren (n=40) im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung der Tumorstadiensubgruppen.

Von den Stadium I-Tumoren wurden 23 (57,5%) als pT1a klassifiziert, 2 (5%) als pT1b, 4 (10%) als pT1c.

In der Gruppe der Stadium II-Tumoren wurden 4 (10%) als pT2b eingeordnet, 2 (5%) als pT2c. Das Tumorstadium pT2a wurde nicht vergeben.

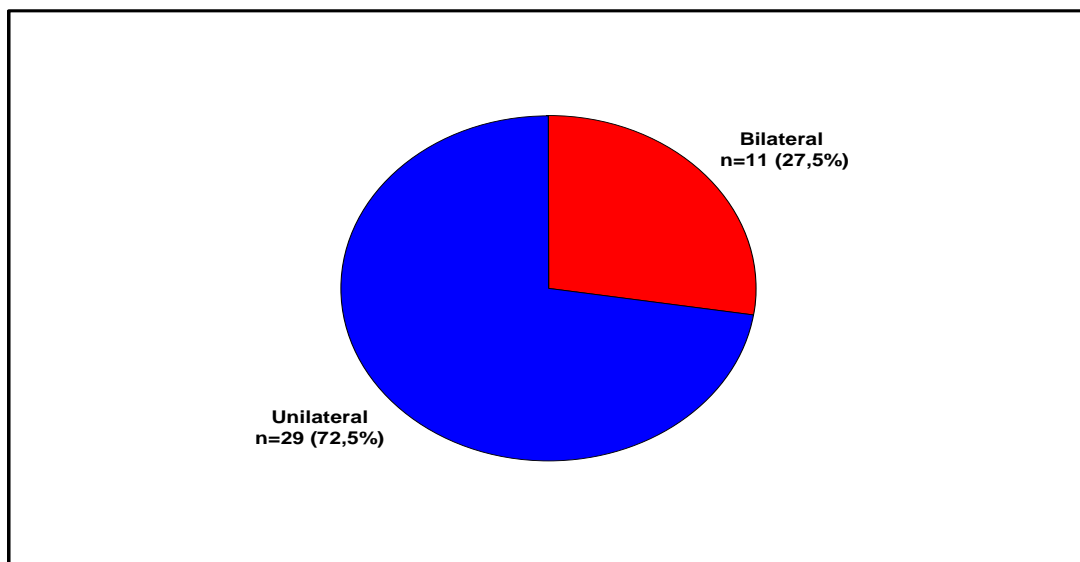
Unter den Stadium III-Tumoren fielen 2 (5%) in das Tumorstadium pT3a, weitere 2 Tumoren (5%) in das Tumorstadium pT3b, 1 Tumor (2,5%) in das Stadium pT3c.



**Abb. 3.4** Gesamtes Tumorkollektiv von Borderline-Tumoren (n=40) im Hinblick auf die Verteilung der histologischen Subtypen.

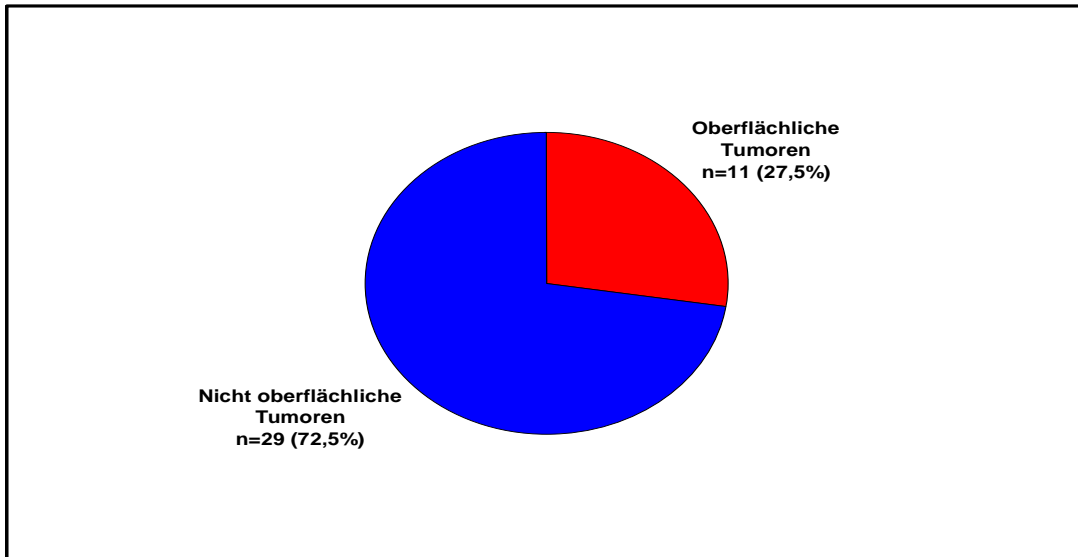
25 Tumoren wurden dabei als serös-papillär eingestuft (62%), 11 Tumoren als muzinös (27%). 2 Tumoren wurden als endometrioid eingeordnet (5%).

Desweiteren fanden sich je 1 Fall eines Brenner-Tumors und 1 klarzelligem Borderline-Tumors (je 3%).



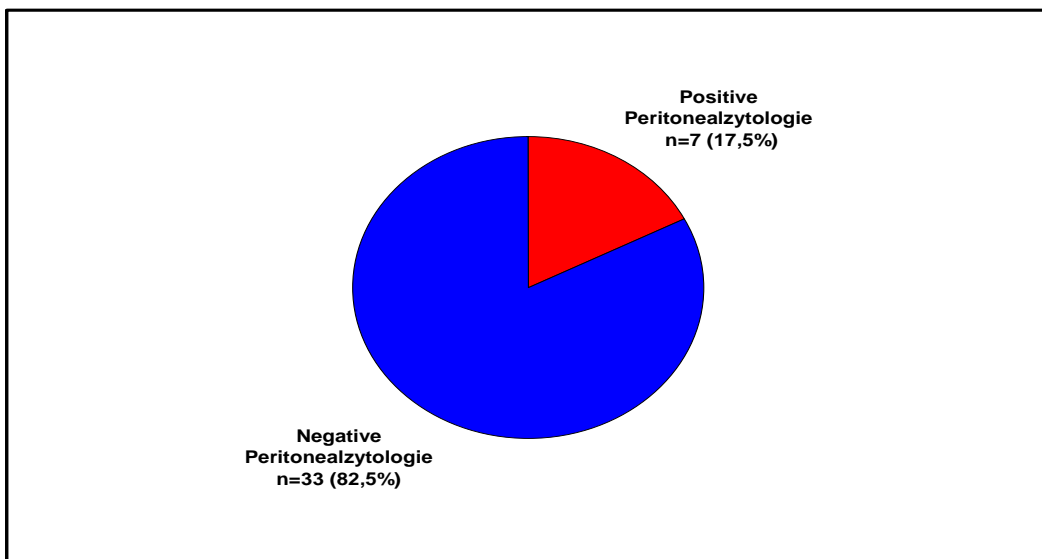
**Abb. 3.5** Gesamtes Tumorkollektiv von Borderline-Tumoren (n=40) im Hinblick auf das Verhältnis uni- zu bilateraler Tumoren.

Im gesamten Kollektiv fanden sich 11 bilaterale Tumoren (27,5%).



**Abb.3.6** Gesamtes Tumorkollektiv von Borderline-Tumoren (n=40) im Hinblick auf das Verhältnis oberflächlicher zu nicht oberflächlichen Tumoren.

Desweiteren waren 11 Tumoren an der Ovar-Oberfläche repräsentiert (27,5%).



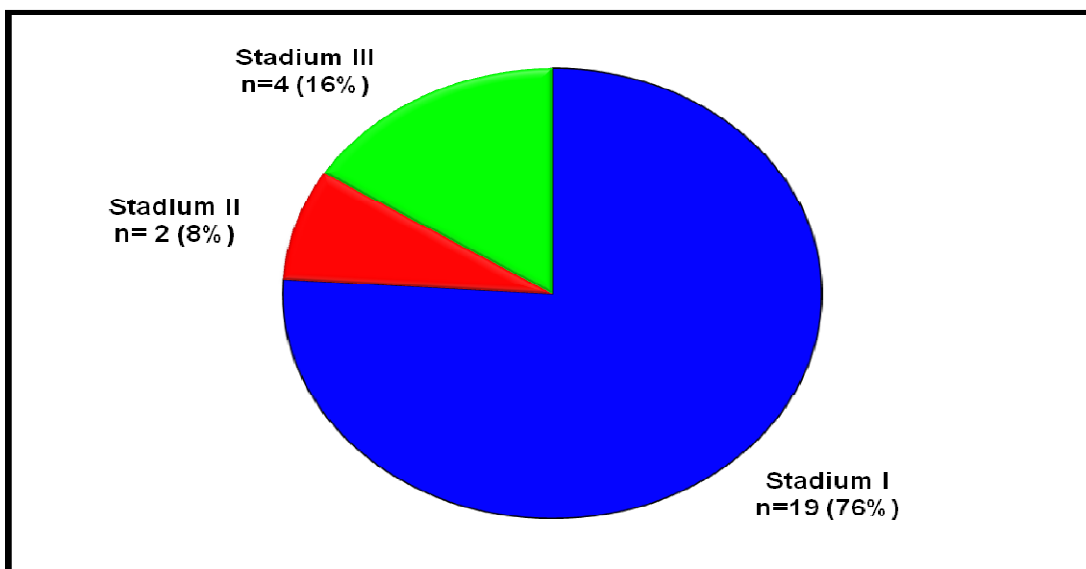
**Abb. 3.7** Gesamtes Tumorkollektiv von Borderline-Tumoren (n=40) im Hinblick auf das Verhältnis positiver zu negativer Peritonealzytologien.

Positive peritoneale Spülzytologien fanden sich in 7 Fällen (17,5%).

### 3.2 Analyse der einzelnen histologischen Subtypen

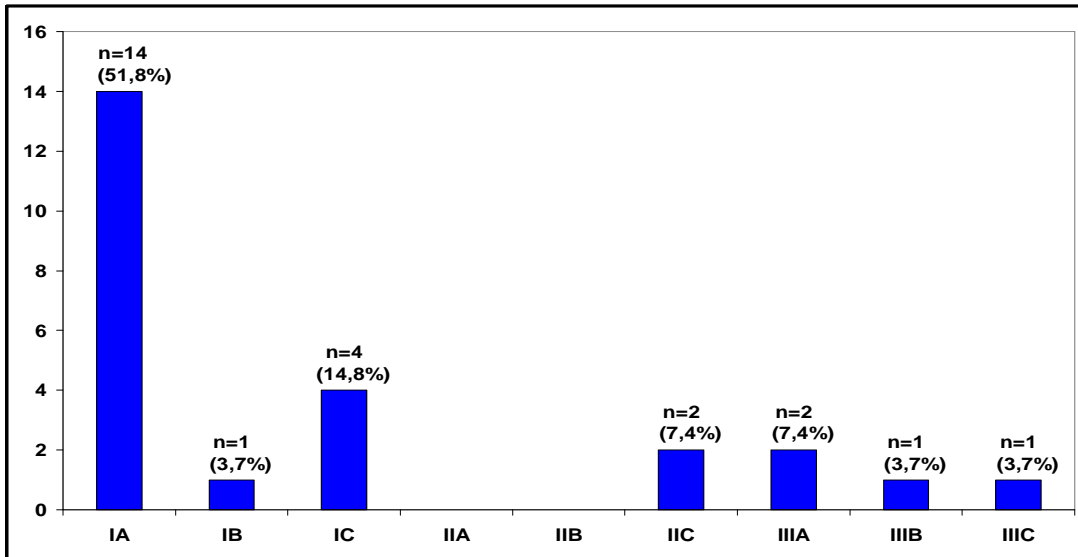
#### 3.2.1 Seröse Tumoren

Im gesamten Kollektiv fanden sich insgesamt 25 serös-papillär differenzierte Tumoren. Das mittlere Erkrankungsalter lag in dieser Gruppe bei 48,5 Jahren (20 - 77 Jahre). Als Sonderform fand sich in einem Fall die Variante eines mikropapillären serösen Borderline-Tumors, im Stadium IA vorliegend.



**3.8 Seröse Tumoren: Verteilung der Tumorstadien von 25 serösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

Die Tumorstadien verteilen sich wie folgt: Im Stadium I lagen 19 Tumoren vor (76%). Stadium II war mit 2 Tumoren repräsentiert (8%). Im Stadium III fanden sich 4 Tumoren (16%).

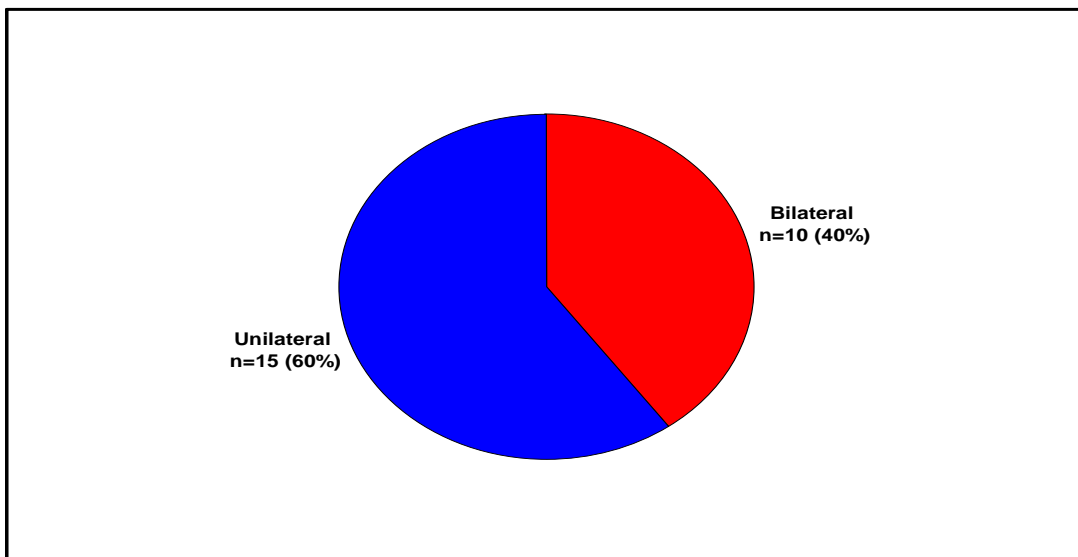


**3.9 Seröse Tumoren: Häufigkeitsverteilung der Tumorsubstadien von 25 serösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

Von den 19 Tumoren im Stadium I fanden sich 14 IA-Tumoren (51,8%), 1 IB-Tumor (3,7%), 4 IC-Tumoren (14,8%).

Im Stadium IIC lagen alle Tumore im Stadium IIC vor (7,4 %).

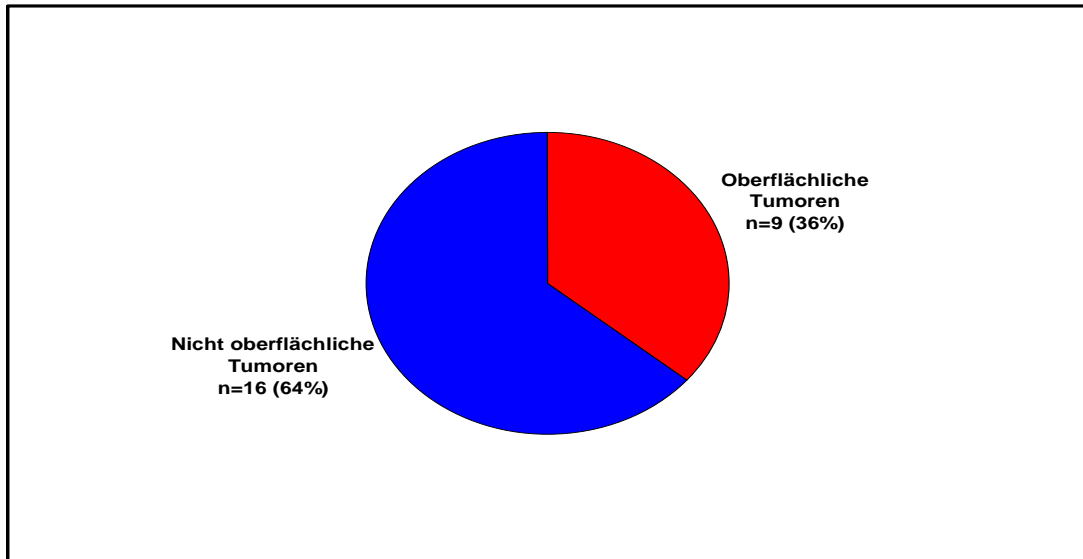
Bei den Untergruppen der 4 Stadium III-Tumore handelte es sich um 2 IIIA-Tumoren (7,4 %) sowie jeweils 1 IIIB- und 1 IIIC-Tumor (je 3,7%).



**Abb. 3.10 Seröse Tumoren: Verhältnis uni- zu bilateralen Tumoren von 25 serösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

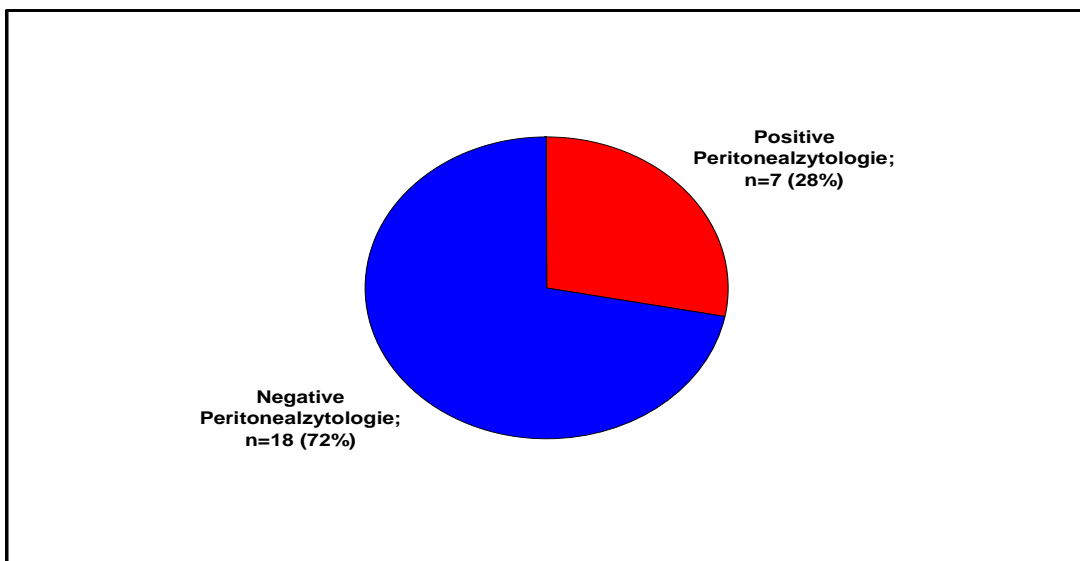
Bilaterale Tumoren traten in 10 Fällen auf (40%).





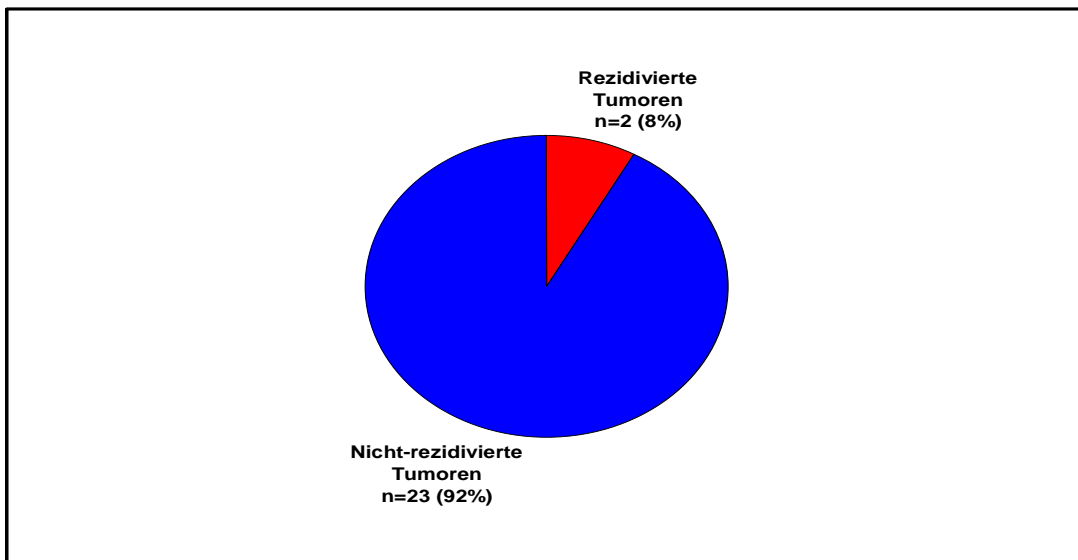
**Abb. 3.11 Seröse Tumoren: Verhältnis oberflächliche zu nicht-oberflächlichen Tumoren von 25 serösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

9 Tumoren der 25 serösen Borderline-Tumore waren an der Oberfläche repräsentiert (36%).



**Abb. 3.12 Seröse Tumoren: Verhältnis positive zu negativen Peritonealzytologien von 25 serösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

Eine positive Peritoneallavage fand sich bei 7 Patientinnen (28%).

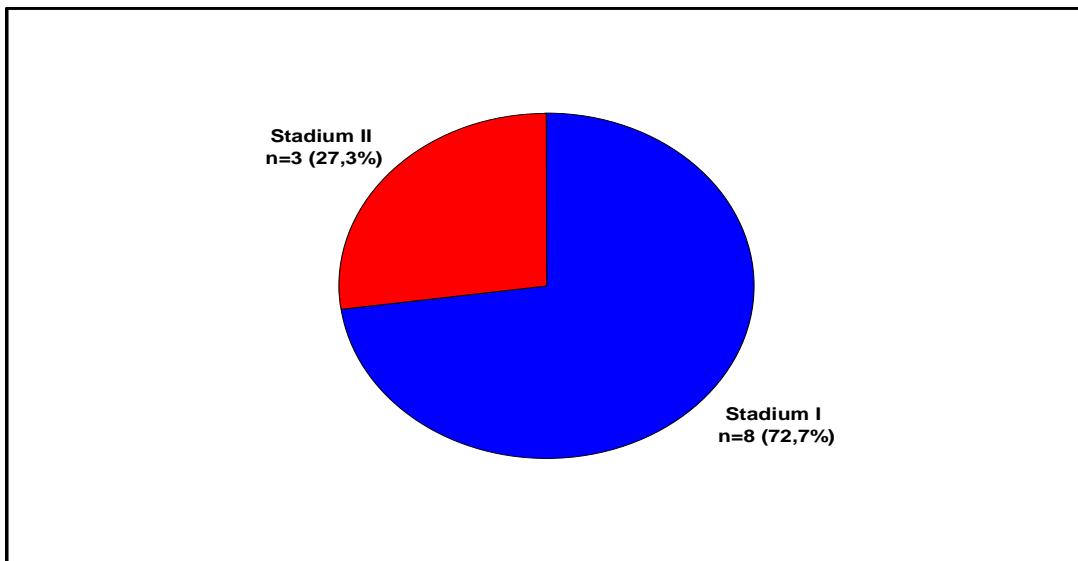


**Abb. 3.13 Seröse Tumoren: Verhältnis rezidivierter zu nicht-rezidierten Tumoren von 25 serösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

Ein Rezidiv trat in dieser histologischen Subgruppe bei 2 Patientinnen auf (8%), alle Patientinnen überlebten den Beobachtungszeitraum.

### 3.2.2. Muzinöse Tumoren

Die Gruppe der muzinösen Tumoren umfasste vorliegend 11 Fälle.



#### 3.14 Muzinöse Tumoren: Verteilung der Tumorstadien von 11 muzinösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.

Bezüglich der Tumorstadien ergab sich folgendes Bild:

8 Tumoren im Stadium I (72,7%) , davon alle im Stadium IA.

3 Tumoren im Stadium II (27,3%) , alle dieser Tumoren im Stadium IIB.

Kein Tumor lag im Stadium III vor.

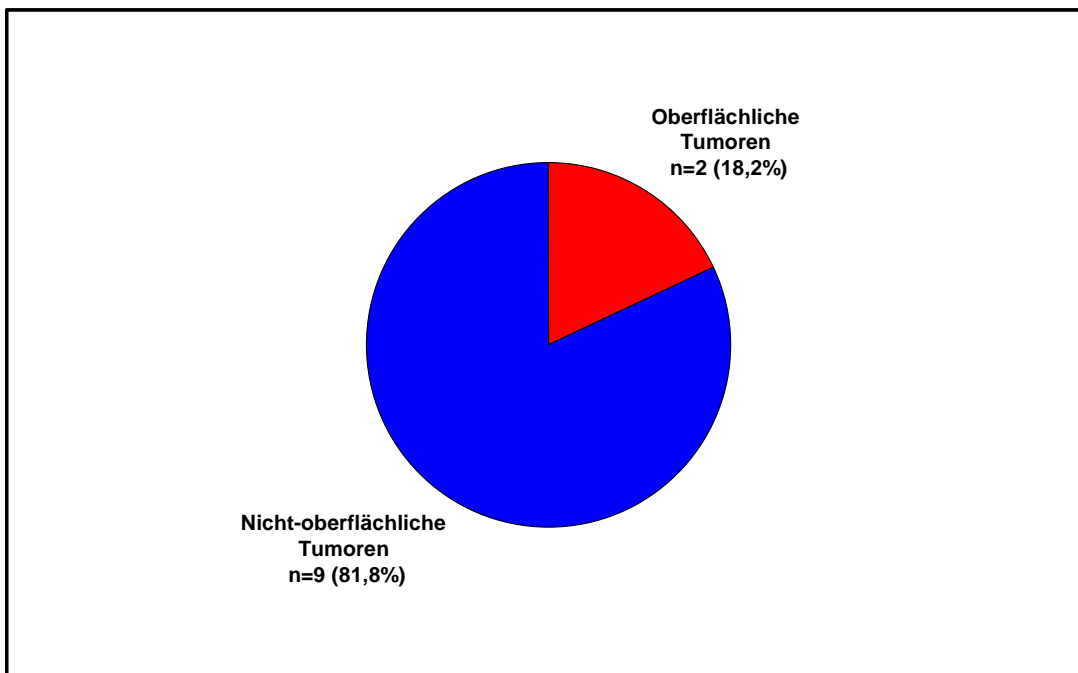
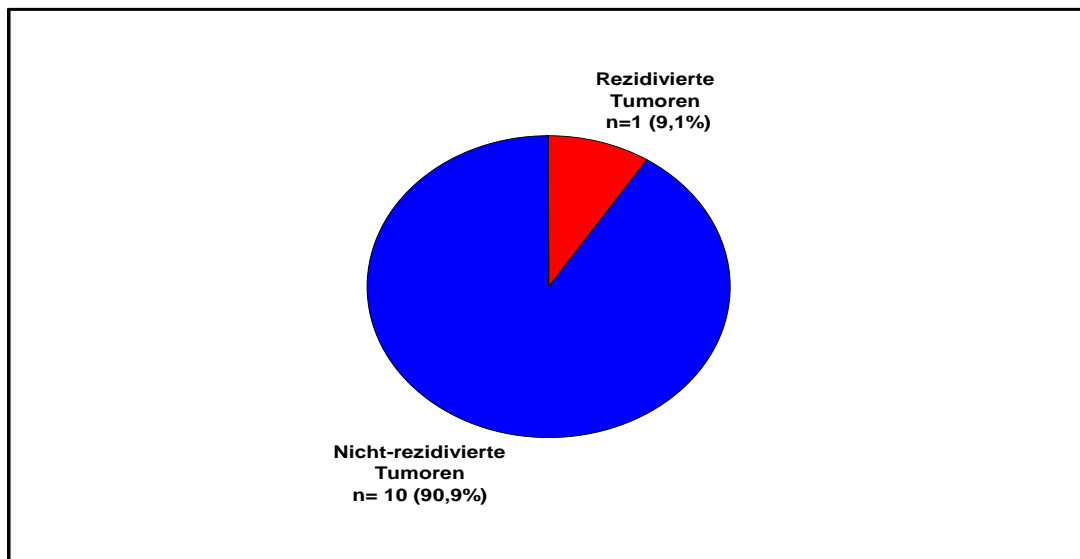


Abb. 3.15 Muzinöse Tumoren: Verhältnis oberflächliche zu nicht-oberflächlichen Tumoren von 11 muzinösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.

Keiner der Tumoren war bilateral lokalisiert, 2 Tumoren (18,2%) waren auch an der Organoberfläche lokalisiert.

Die peritoneale Lavage war bei allen Tumoren negativ.

Als Sonderfall wies eine Patientin das Bild eines sogenannten Pseudomyxoms auf.



**Abb. 3.16 Muzinöse Tumoren: Verhältnis rezidivierter zu nicht-rezidierten Tumoren von 11 muzinösen Borderline-Tumoren an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

In dieser Gruppe kam es zu einem Rezidiv (9,1%), an dem die Patientin auch verstarb. Die übrigen Patientinnen waren rezidivfrei und überlebten den Beobachtungszeitraum.

### 3.2.3 Tumoren übriger histologischer Subtypen

In dieser Gruppe gab es insgesamt 4 Tumoren mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 68,5 Jahren (55-82 Jahre).

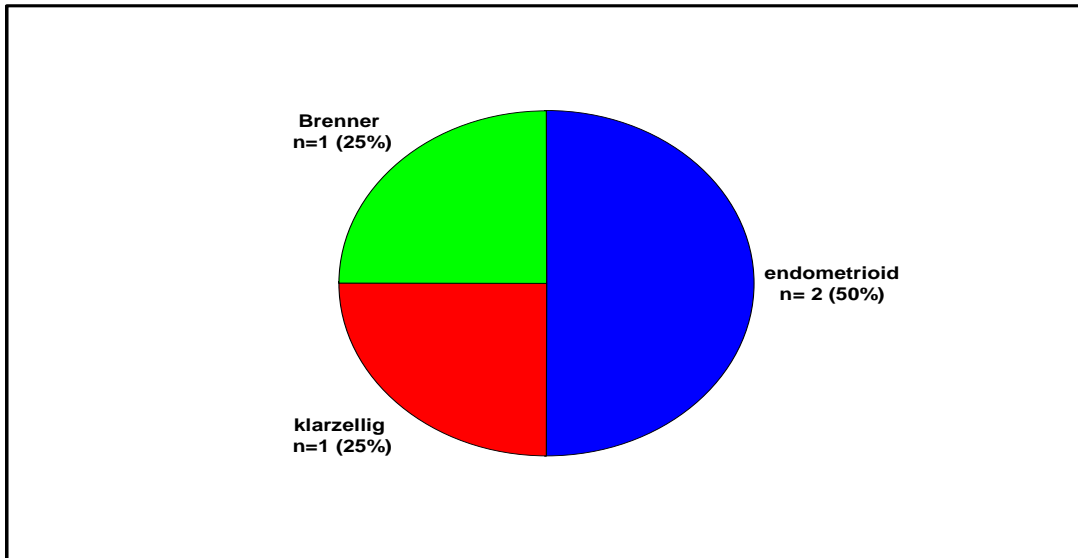


Abb. 3.17 Tumoren übriger Histologie: Verteilung histologischer Subtypen von 4 Borderline-Tumoren übriger Histologie an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.

Die histologischen Subtypen ergaben sich wie folgt:

2 Fälle eines endometrioiden Borderline-Tumors (50%) sowie je 1 Fall eines Brenner- und eines klarzellig differenzierten Tumors ( je 25%).

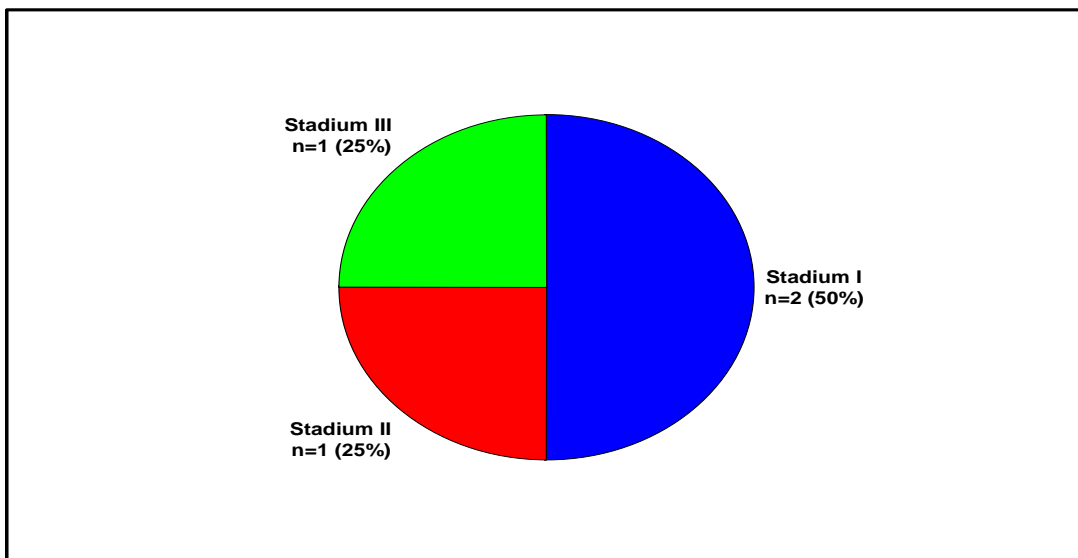


Abbildung 3.18 Tumoren übriger Histologie: Verteilung der Tumorstadien von 4 Borderline-Tumoren übriger Histologie an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.

Die Tumorstadien verteilten sich auf 2 Tumoren im Stadium I (50%), sowie je 1 Tumor im Stadium II und III (je 25%).

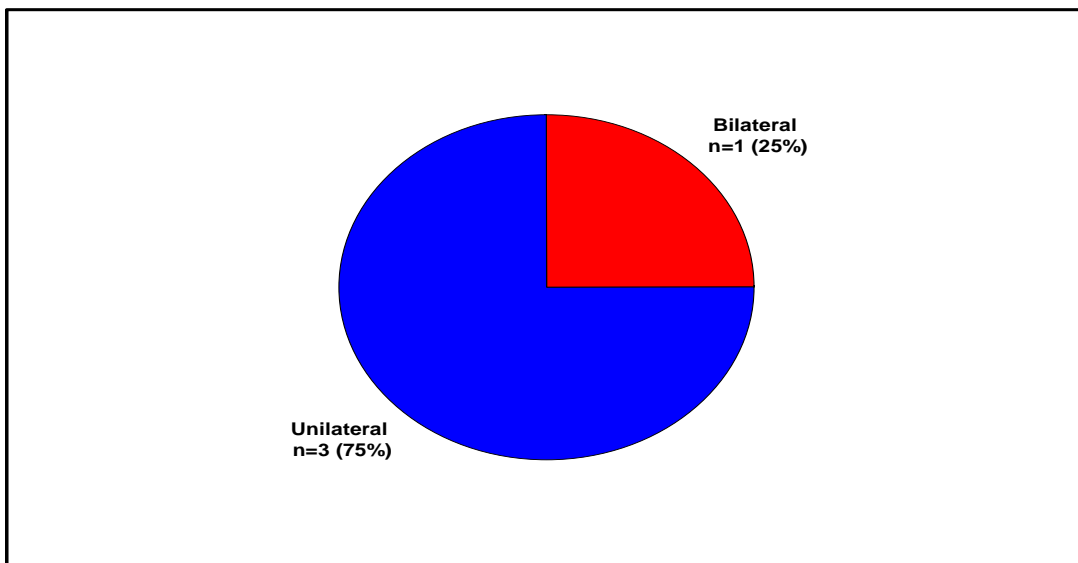
Bezogen auf die Tumorsubstadien im Bezug zur histologischen Differenzierung ergab sich folgendes Bild:

Stadium IA: 1 endometrioider Tumor ( 25%)

Stadium IB: 1 Brenner-.Tumor (25%)

Stadium IIB: 1 endometrioider Tumor (25%)

Stadium IIIB:1 klarzelliger Borderline-Tumor ( 25%).



**Abb. 3.19 Tumoren übriger Histologie: Verhältnis uni- zu bilateralen Tumoren von 4 Borderline-Tumoren übriger Histologie an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

Der Brenner-Tumor lag hierbei als einziger bilateral vor, keiner der Tumor war an die Ovar-Oberfläche ausgedehnt. Die untersuchten Peritonealzytologien waren allesamt negativ.

Alle der Patientinnen überlebten den Beobachtungszeitraum, Rezidive traten nicht auf.

### 3.3 Implants

Implants wurden im kompletten Patientinnengut in 11 Fällen gefunden (27,5%).

Die prozentuale Verteilung der Implants im Hinblick auf die Lokalisation zeigt Tabelle 3.1.

<b>Implantlokalisierung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Colon/Dünndarm	6 (54,5%)
Douglas	5 (45,5%)
Netz	5 (45,5%)
Blasenperitoneum	4 (36,7%)
Tuba uterina	4 (36,7%)
Uterus	2 (18,2%)
Beckenwand	2 (18,2%)
Zwerchfell	1 (9,1%)

Tab.3.1: Häufigkeitsverteilung der Implant-Lokalisationen

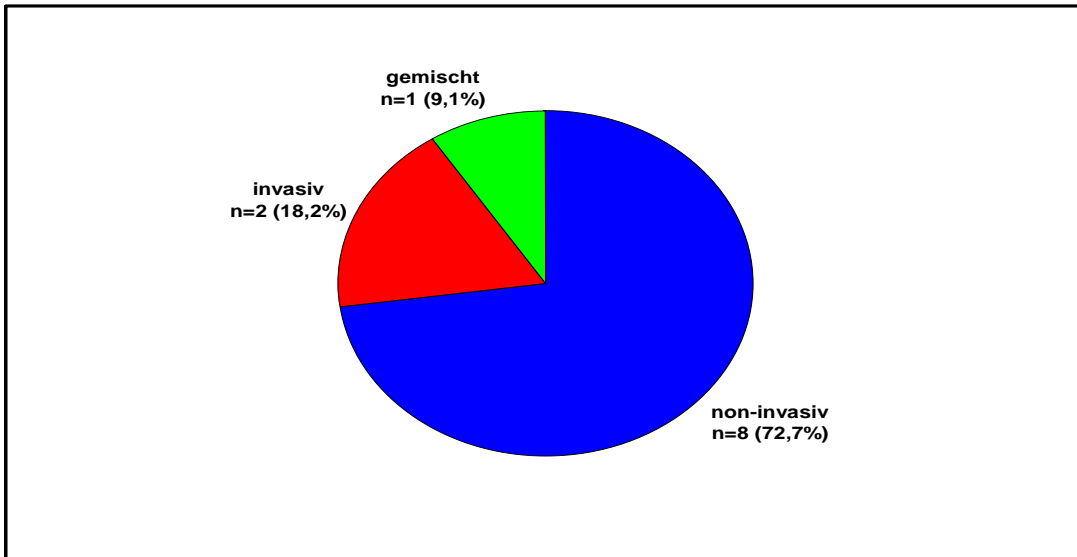


Abbildung 3.20 Implants: Verteilung histologischer Subtypen bei 11 Borderline-Tumoren mit Implants an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.

Von diesen Implants wurden 8 als noninvasiv eingestuft (72,7%), 2 als invasiv (18,2%). Bei einer Patientin lagen beide Subtypen vor (9,1%).

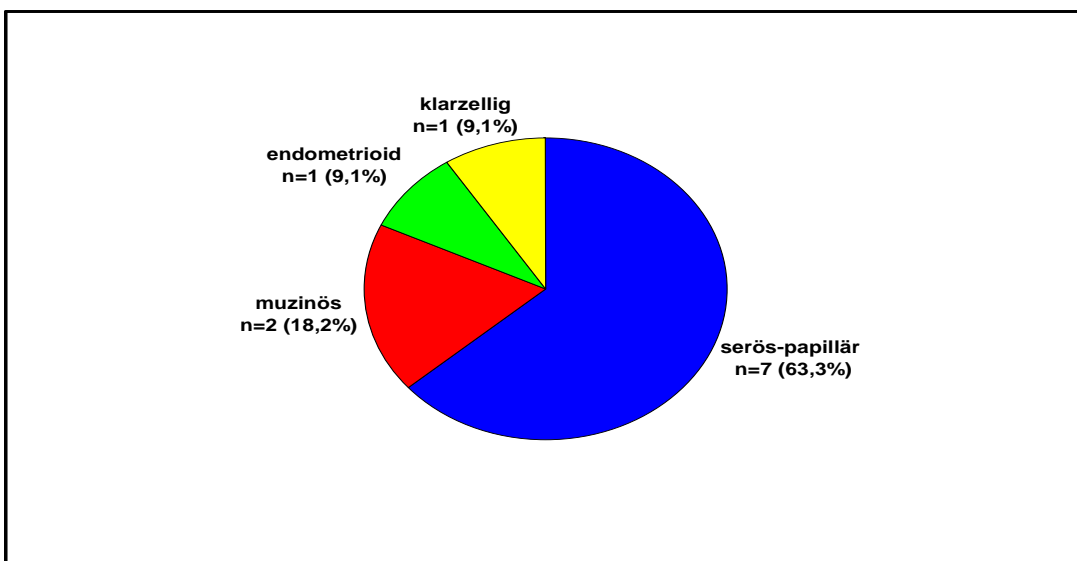
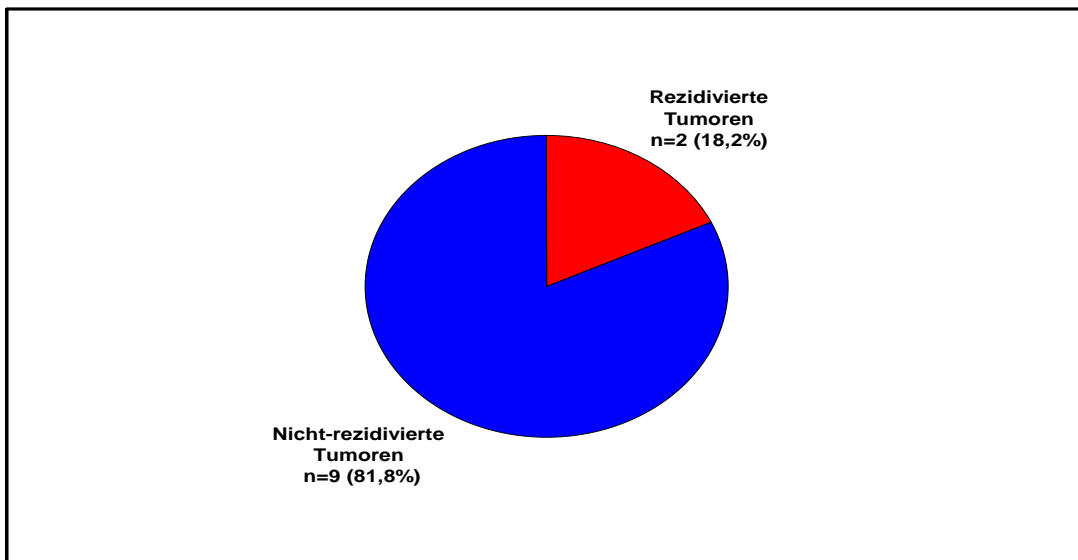


Abbildung 3.21 Implants: Histologischer Typ des Primärtumors bei 11 Borderline-Tumoren mit Implants an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.

Die histologische Differenzierung der korrespondierenden Borderline-Tumoren stellte sich folgendermaßen dar:

7 serös-papilläre Tumoren (63,3%), 2 muzinöse Tumoren (18,2%) sowie je ein endometrioider und ein klarzelliger Tumor (9,1%).





**Abb. 3.22 Implants bei Erstdiagnose: Verhältnis rezidivierter zu nichtrezidierten Tumoren bei 11 Borderline-Tumoren mit Implants an einem Gesamtkollektiv von 40 Borderline-Tumoren.**

In der Gruppe, die bei Diagnosestellung Implants aufwies, gab es insgesamt 2 Rezidive (18,2 %), davon verstarb eine Patientin aufgrund der Erkrankung (9,1%).

### 3.4 Rezidierte Tumoren

In diesem Zeitraum traten bei 3 Patientinnen Rezidive auf (7,5%).

#### 3.4.1 Fall Nr. 2

Alter	20
Erstdiagnose	12/1995
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IIIC mit Vorliegen non-invasiver Implantate
Verlauf	2005 (119 Monate nach Diagnosestellung ) Exstirpation eines inguinalen Lymphknotens mit Vorliegen einer Lymphknotenmetastase eines gut differenzierten serös-papillären Adenokarzinoms.

#### 3.4.2 Fall Nr. 6

Alter	55
Erstdiagnose	12/1997
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IC mit Ausdehnung auf die Ovaroberfläche
Verlauf	1999 (23 Monate nach Diagnosestellung) Rezidiv im Sinne eines non-invasiven Implants im Douglasperitoneum. Im weiteren Beobachtungszeitraum keine weiteren Rezidive.

### 3.4.3 Fall Nr. 9

Alter	53
Erstdiagnose	12/1998
Tumortyp	Muzinös
Tumorstadium	IIC mit Vorliegen invasiver Implantate
Verlauf	2004 (69 Monate nach Diagnosestellung) erneute Relaparotomie mit Befund eines inoperablen, histologisch gesicherten Rezidivs an der Mesenterialwurzel. Die Patientin verstarb im gleichen Jahr an den Folgen des Rezidivgeschehens (72 Monate nach Diagnosestellung).

### 3.5 Zytophotometrisch untersuchte Tumoren

Im gesamten Tumorkollektiv wurde in 6 Fällen (15%) eine additive zytophotometrische Untersuchung durchgeführt:

#### 3.5.1 Fall Nr. 2

Alter	20
Erstdiagnose	12/1995
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IIIC mit Vorliegen non-invasiver Implantate
Cytophotometrischer Befund	Diploid
Verlauf	2005 (119 Monate nach Diagnosestellung ) Exstirpation eines inguinalen Lymphknotens mit Vorliegen einer Lymphknotenmetastase eines gut differenzierten serös-papillären Adenokarzinoms.

### 3.5.2 Fall Nr. 4

Alter	53
Erstdiagnose	10/1997
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IA
Cytophotometrischer Befund	Hyperdiploid
Verlauf	Im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv.

### 3.5.3 Fall Nr. 6

Alter	55
Erstdiagnose	12/1997
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IC mit Ausdehnung auf die Ovaroberfläche
Cytophotometrischer Befund	Hyperdiploid
Verlauf	1999 (23 Monate nach Diagnosestellung) Rezidiv im Sinne eines non-invasiven Implants im Douglasperitoneum. Im weiteren Beobachtungszeitraum keine weiteren Rezidive.

### 3.5.4 Fall Nr. 14

Alter	49
Erstdiagnose	08/1999
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IIB mit Vorliegen non-invasiver Implantate
Cytophotometrischer Befund	Diploid
Verlauf	Im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv. Unauffällige second-look-Laparotomie 2000.

### 3.5.5 Fall Nr. 38

Alter	55
Erstdiagnose	12/2004
Tumortyp	Klarzellig
Tumorstadium	IIIB mit Vorliegen non-invasiver Implantate
Cytophotometrischer Befund	Diploid
Verlauf	Im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv.

### 3.5.6 Fall Nr. 40

Alter	40
Erstdiagnose	12/2005
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IIIA mit Vorliegen non-invasiver Implants
Cytophotometrischer Befund	Diploid
Verlauf	Im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv.

### 3.6 Syn- bzw. metachrone extraovarielle Tumoren

Syn- bzw. metachrone extraovarielle Tumoren fanden sich in 4 Fällen (10%):

#### 3.6.1 Fall 16

Alter	77
Erstdiagnose	11/2000
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IA
Extraovarielle Tumoren	Invasiv-duktales Mammakarzinom 2001.

### 3.6.2 Fall 18

Alter	51
Erstdiagnose	4/2001
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IA
Extraovarielle Tumoren	1. Synchrones colorektales Adenokarzinom. 2. Invasiv-duktales Mammakarzinom 2000.

### 3.6.3 Fall Nr. 20

Alter	77
Erstdiagnose	2/2002
Tumortyp	Endometrioid
Tumorstadium	IIB mit Vorliegen invasiver Implantate
Extraovarielle Tumoren	Colorektales Adenokarzinom 1999.



### 3.6.4 Fall Nr. 31

Alter	48
Erstdiagnose	12/2003
Tumortyp	Serös-papillär
Tumorstadium	IA
Extraovarielle Tumoren	Synchrones endometrioides Adenokarzinom des Corpus uteri.

#### **4. Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war, die am Kreiskrankenhaus Gummersbach diagnostizierten und behandelten Fälle eines ovariellen Borderline-Tumors einer retrospektiven Analyse zu unterziehen. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse sollten mit nationaler und internationaler Literatur verglichen werden.

Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die histopathologischen Charakteristika des Kollektivs sowie auf evaluierbare Risikofaktoren gelegt, im Besonderen mit Hinblick auf das Risiko einer Rezidiventwicklung.

Als rezidivfreies Überleben wurde der Zeitraum vom Abschluss der operativen Therapie bis entweder zum Auftreten eines Rezidivs oder das Ende des festgesetzten Beobachtungszeitraumes definiert.

Letzterer wurde in der vorliegenden Untersuchung für den 01.01.1995 bis zum 31.12.2005 festgelegt und betrug somit 132 Monate.

Im Mittel wurden die Patientinnen 52,95 Monate beobachtet mit einem Minimum von einem Monat und einem Maximum von 120 Monaten.

Dieser Arbeit lag ein Kollektiv von insgesamt 40 Patientinnen zugrunde, die im genannten Beobachtungszeitraum in der Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Gummersbach an ovariellen Borderline-Tumoren behandelt wurden.

Die pathogenetische Grundlage der Entstehung epithelialer Ovarialtumoren bildet die sogenannte „Ovulationshypothese“, die eine Beziehung zwischen dem Risiko der Entstehung einer ovariellen Neoplasie und der Häufigkeit der Ovulationen postuliert. Begründet liegt dies in der Histoanatomie des ovariellen Deckepithels.

Diesem Deckepithel fehlt eine Stammzellschicht, so dass die regenerativen Veränderungen nach einem ovulationsbedingten Trauma durch eben jene Zellschicht bewerkstelligt werden muss. Auf dem Boden einer erhöhten Zellteilung erleichtert dies die Entstehung genetischer Veränderungen, die verbleiben und somit an nachfolgende Zellgenerationen weitergegeben werden können.

Über eine Ansammlung verschiedener genetischer Alterationen kann es dann zur Entwicklung eines neoplastisch transformierten Zellklons kommen.

Für serös differenzierte Ovarialtumoren, die mit 25 Tumoren die häufigste Tumorentität darstellten, wird derzeit auf der Basis molekulargenetischer Befunde ein duales Entstehungsmodell angenommen: Auf der einen Seite finden sich seröse Borderline-Tumoren sowie die invasiven low-grade-Karzinome, die als führenden genetischen Befund eine Alteration im K-RAS-Gen zeigen (Singer et al. 2002). Dem gegenüber stehen die invasiven high-grade Karzinome, d.h. histologischer Differenzierungsgrad G2 und G3, die vor allem Veränderungen im p53-Gen zeigen. Diese fehlen weitestgehend in der erstgenannten Gruppe, dagegen zeigen die high-grade-Karzinome keine Veränderungen im K-RAS-Gen (Milner et al. 1993, Singer et al. 2005).

Als wichtigster prognostischer Faktor gelten bei den serös differenzierten Borderline-Tumoren das Tumorstadium sowie das Vorliegen von invasiven Implants: Longacre konnte an einer Verlaufstudie ein krankheitsfreies Überleben von 87% im Stadium I sowie von 65% im Stadium II-IV zeigen. Lagen invasive Implantate vor, kam es zu einem krankheitsassoziierten Tod in 50% der Fälle; bei Nachweis noninvasiver Implantate lag die Rate bei nur 10%(Longacre et al. 2005).

Interessanterweise fanden wir ein Rezidiv bei einem fortgeschrittenen Fall im Stadium IIIC mit Vorliegen non-invasiver Implantate 119 Monate nach Erstdiagnose im Sinne einer inguinalen Lymphknotenmetastase eines serösen low-grade-Karzinoms.

Dass das Rezidiv-Verhalten von serösen Borderline-Tumoren (SBOTs) mit noninvasiven Implantaten zeitabhängig ist, beschrieb Silva in einer Arbeit 2006: Bei dieser Konstellation wird in der genannten Arbeit eine Rezidiv-Rate von 44% beschrieben, davon 77% nach 5 Jahren und 34 % nach mehr als 10 Jahren (Silva et al. 2006). Der in unserem Kollektiv vorliegende Fall eines Rezidives mit Übergang eines serösen Borderline-Tumors in ein low-grade seröses Karzinom wird aus der Pathogenese wie oben beschrieben verständlich.

Dieses Phänomen findet allerdings auch in der Literatur Beachtung: Deavers zeigte an einem Kollektiv von 99 fortgeschrittenen Borderline-Tumoren mit mikropapillärem und cribriformen Wachstumsmuster einen Übergang in ein low-grade Karzinom in 75%; an einem größeren Kollektiv ermittelte Longacre eine Rate von 8% für fortgeschrittene Tumoren (Deavers et al. 2002, Longacre et al. 2005). Shvartsman konnte darüber hinaus zeigen, dass in diesen Fällen das Überleben neudiagnostizierten reinen serösen low-grade Karzinomen entspricht (Shvartsman et al. 2007). In seltenen Fällen kommen auch high-grade Karzinome in Kombination mit SBOT vor (Dehari et al. 2007).

In einem der 25 Fälle seröser Borderlinetumoren konnten wir den Fall eines sogenannten mikropapillären Subtyps beobachten. Diese histologische Entität wurde 1996 von Burks et al. definiert und zunächst als „mikropapilläres seröses Karzinom“ beschrieben. Histologisch zeigen diese Tumoren eine mikropapilläre Epithelproliferation, die einem breiten fibrösen Grundstock aufsitzt und aufgrund der filigranen Epithelpapillen als medusenartig beschrieben wird. Zytologisch ist das Epithel kuboidal (im Gegensatz zum hochzylindrischen Zelleib des klassischen serösen Borderline-Tumors) mit einer hohen Kern-Plasma-Relation. Aus klinischer Sicht sahen sie bei dieser Sonderform ein erhöhtes Auftreten invasiver Implants und ein aggressives klinisches Verhalten (Burks et al. 1996).

Diese Meinung wurde seit der Erstbeschreibung kontrovers diskutiert: Eichhorn et al. fanden invasive Implants bei 3 von 40 mikropapillären serösen Tumoren versus keine invasiven Implants bei 44 SBOTs. Die mikropapillären Tumoren mit noninvasiven Implantaten zeigten einen progressfreien Verlauf von mindestens 5 Jahren (Eichhorn et al. 1999). In einer Studie von Slomovitz waren keine der 14 mikropapillären Tumoren (in einem Kollektiv von insgesamt 57 serösen Borderline-Tumoren) mit invasiven Implantaten assoziiert (Slomovitz et al. 2002). Deavers fand in ihrem Kollektiv invasive Implantate in 17% der mikropapillären Tumoren versus 3% bei gewöhnlichen serösen Borderline-Tumoren. Das Überleben war, insgesamt betrachtet, jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Deavers et al. 2002). Auch Prat und de Nictolis konnten kein vermehrtes Auftreten von invasiven Implants bei mikropapillären Tumoren nachweisen (Prat und De Nictolis 2002).

In einer neueren Arbeit von Chang et al. aus dem Jahre 2008 an 67 serösen Borderline-Tumoren, hiervon 18 mikropapilläre Tumoren, zeigte sich dagegen wieder eine prognostische Signifikanz des mikropapillären Wachstumsmusters in Bezug auf den klinischen Verlauf (Chang et al. 2008).

Aus pathologisch-anatomischer Sicht wird der mikropapilläre Subtyp momentan als morphologisches Bindeglied zwischen dem klassischen serösen Borderline-Tumor und dem serösen low-grade-Karzinom verstanden, was sich sowohl auf genetischer Ebene als auch in Fallbeschreibungen mit dem histologischen Nachweis fließender Übergänge dieser drei Entitäten darstellen lässt (Staebler et al. 2002, Cabrero et al. 2007). Diese Beobachtung lässt die in der Literatur geäußerte, differente Prognose auf dem Boden der Histogenese verständlich werden. In unserem eigenen Tumorgut zeigte die Patientin mit einem mikropapillären Subtyp kein abweichendes Verhalten von den übrigen Patientinnen. Dies ist auf das günstige Tumorstadium FIGO IA zurückzuführen.

Aussagen zur Lymphknotenbeteiligung sind bei SBOTs schwer zu treffen, da eine generelle Lymphadenektomie nicht empfohlen wird (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2007).

Mc Kenney zeigte 2006 in einer systematischen Arbeit, dass vornehmlich vier Muster alleine oder in Kombination vorkommen können (McKenney et al. 2006):

1. Einzelzellen, Nester oder einfache Papillen, die in Sinusoiden oder im Parenchym liegen.
2. Epithel ausgekleidete Hohlräume mit komplexen, hierarchisch verzweigten Papillen.
3. Tumorzellen mit breitem eosinophilem Zytoplasma in Sinusoiden und/oder Parenchym.
4. Mikropapilläres Muster.

In der obengenannten Arbeit schien nur ein Befund (intranodaler, konfluierender Tumor größer als 1 mm, häufig mit mikropapillärem Wachstum und Stromadesmoplasie vergesellschaftet) eine prognostische Wertigkeit zu besitzen; die übrigen Muster waren ohne Bedeutung für den individuellen Krankheitsverlauf.

Das in unserem Kollektiv gesehene Rezidiv ist in diesem Kontext anders zu beurteilen. Neben der Morphologie eines low-grade serösen Karzinoms handelte es sich topographisch um einen inguinalen Lymphknoten, der in der TNM-Klassifikation nicht zu den regionalen Lymphknoten gezählt wird, Darüberhinaus sind bei SBOTs, in absteigender Reihenfolge, pelvine, mesenteriale/omentale, paraaortale und supradiaphragmatische Lymphknoten betroffen (McKenney et al. 2006).

Ein weiteres Phänomen, welches wir in unserem Tumorgut nicht beobachten konnten, in der Literatur jedoch immer wieder bezüglich seiner Bedeutung diskutiert wird, ist die Mikroinvasion. Sahen erste Studien hier noch keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf, so konnten neuere Arbeiten durchaus eine prognostische Wertigkeit im Sinne einer verringerten Überlebenszeit der Patientinnen zeigen (Bell und Scully 1990, Nayar et al. 1996, Buttin et al. 2002, Longacre et al. 2005, McKenney et al. 2006).

Für die muzinösen Tumoren ist der Ursprung insgesamt unklar. Einige Tumoren entstehen wohl auf dem Boden eines monodermalen Teratoms, alternativ wird eine Metaplasie des Deckepithels diskutiert (Scully et al. 1998, Chatzipantelis et al. 2006). Die Tatsache, dass sich bei diesem histologischen Subtyp nicht selten benigne, Borderline-Veränderungen und eindeutig maligne Anteile nebeneinander finden lassen, sprechen hierbei für das Vorliegen einer Adenom-Karzinom-Sequenz analog der Pathogenese kolorektaler Karzinome. Unterstützt wird diese Hypothese durch molekulare Untersuchungen, nach denen sich Mutationen im K-RAS-Gen in allen Entitäten nachweisen lassen. Diese Alterationen scheinen somit einen frühen Schritt in der Karzinogenese darzustellen (Ichikawa et al. 1994).

Aus prognostischer Sicht konnten mehrere Studien die gute Prognose von muzinösen Borderline-Tumoren zeigen:

In einer Fallserie aus dem Jahr 2000 von Lee und Scully an 74 reinen muzinösen Borderline-Tumoren verhielten sich die 49 Tumoren, die für ein follow-up verfügbar waren, klinisch benigne (Lee und Scully 2000). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Rodriguez und Prat an einem Kollektiv von 30 reinen Borderline-Tumoren mit einem rezidivfreien Verlauf bei 15 nachgesorgten Tumoren (Rodríguez und Prat 2002). In unserem eigenen Tumorgut konnten wir diese Analyse bestätigen: Bei den insgesamt 11 muzinösen Tumoren beobachten wir bei 90% der Fälle einen klinisch benignen Verlauf, im Stadium I sogar bei 100%.

Der einzige Todesfall im gesamten vorliegenden Kollektiv fiel allerdings in diese Gruppe und soll deshalb näher betrachtet werden: Bei der Patientin handelte es sich um einen muzinösen Borderline-Tumor mit Nachweis invasiver Implants, der bei Diagnosestellung im Stadium II vorlag. In der Literatur wird bei solchen Fällen ein klinisches Verhalten wie ein entsprechendes muzinöses Ovarialkarzinom beschrieben (Lee und Scully 2000, Rodríguez und Prat 2002). Aufgrund der histologischen Heterogenität ist deshalb, insbesondere bei Fällen wie diesem, ein extensives Tumorsampling erforderlich, um das Vorliegen eines bereits invasiven Karzinoms auszuschließen.

Entscheidend für die Beurteilung eines muzinösen Tumors ist weiterhin die Unterscheidung zwischen einem primären Ovarialtumor und einer sekundären metastatischen Absiedlung, da letztere jede muzinöse Ovarialpathologie imitieren können. Die häufigsten Primärlokalisationen sind hierbei der obere und untere Gastrointestinaltrakt, im besonderen die Appendix vermiformis. Für eine Ovar-Metastase sprechen hierbei Bilateralität, unilaterale Tumoren mit einer Größe unter 10 cm, eine Ausdehnung auf die Ovar-Oberfläche beziehungsweise den Ovarhilus und ein infiltratives Wachstumsmuster (Lee und Young 2003, Seidman et al. 2003).

Mehrere Arbeiten haben sich darüber hinaus mit weiterführenden immunhistochemischen Untersuchungen beschäftigt, die zur weiteren Charakterisierung herangezogen werden können (Moskaluk et al. 2003, Vang et al. 2006, Vang et al. 2006):

	<b>CK7</b>	<b>CK20</b>	<b>CDX2</b>
Primärer muzinöser Ovarialtumor	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
Muzinöse Ovarialmetastase	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>

**Tabelle 4.1 : Immunphänotypen primärer muzinöser Ovarialtumoren und muzinöser Ovarialmetastasen**

Wie aus Tabelle 4.1 ersichtlich, spricht die Koexpression von CK20 und CDX2 hierbei für eine Ovarialmetastase eines intestinalen Karzinoms, negative Reaktion für CDX2 bei positivem Färbeergebnis für CK7 und CK20 für eine primäre muzinöse Ovarialneoplasie. Ähnlich verhält es sich bei den Fällen, bei denen ein zusätzliches Pseudomyxoma peritonei auftritt. Dieser eigentlich klinische Terminus wird heute aus pathologisch-anatomischer Sicht nach der Morphologie weiter aufgegliedert (Ronnett et al. 1995, 1997, 2001):

1. Dissezierende peritoneale Adenomuzinose, charakterisiert durch Schleimseen mit einliegendem muzinösem Epithel, welches nur geringe zytologische Atypien aufweist.
2. Peritoneale muzinöse Karzinomatose mit Drüsen, Nestern oder Einzelzellen mit deutlicher zytologischer Atypie, die ebenfalls Schleimseen einliegen, die epitheliale Komponente jedoch im Vordergrund steht.

Man ist heute der Auffassung, dass dieses Phänomen Ausdruck einer peritonealen Aussaat eines intestinalen muzinösen Tumors, im Besonderen der Appendix vermiformis, darstellt. Gestützt wird diese These durch immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen (Cuatrecasas et al. 1996, Szych et al. 1999, Nonaka et al. 2006, Ferreira et al. 2008).

Endometrioiden Borderline-Tumoren, mit 2 Fällen im vorliegenden Kollektiv die dritthäufigste histologische Entität, zeigen morphologisch teilweise eine Assoziation mit einer Endometriose, molekulargenetisch spielen hier Veränderungen in den Genen  $\beta$ -Catenin und PTEN eine Rolle (Obata et al. 1998, Swiersz 2002, Oliva et al. 2006).



Verlaufsbeobachtungen endometrioider Borderline-Tumoren sind in der Literatur insgesamt selten: Roth et al. berichteten 2003 über eine Serie von insgesamt 30 dieser Tumoren mit einem medianen Erkrankungsalter von 54,9 Jahren. 97% dieser Tumoren lagen im Stadium I vor (Roth et al. 2003). In jeweils 7% wurde ein intraepitheliales Karzinom beziehungsweise eine Mikroinvasion beobachtet, die jedoch keine prognostische Signifikanz aufwies. Alle Patientinnen überlebten den Beobachtungszeitraum ohne Tumorrezidiv. Bell und Kurman veröffentlichten 2000 eine Arbeit über 56 endometrioider Borderline-Tumoren, wobei in dieser Studie neben 3 Fällen mit intraepitheliale Karzinom sowie 5 Fällen mit Mikroinvasion auch 15 Fälle eines gut differenzierten endometrioiden Adenokarzinoms eingeschlossen wurden. Alle Tumoren lagen in diesem Kollektiv im Stadium I vor. Die klinische Verlaufsbeobachtung beschränkte sich auf 21 Patientinnen, wovon 20 den Beobachtungszeitraum ohne Rezidiv überlebten. Das in dem verbleibenden Fall gesicherte Rezidiv 46 Monate nach primärer operativer Therapie entfiel auf ein bei Diagnosestellung bereits invasives Adenokarzinom des Ovars (Bell und Kurman 2000). Im eigenen Kollektiv fanden wir übereinstimmend bei dieser Tumorentität eine gute Prognose ohne Tumorrezidiv oder tumorassoziierte Mortalität, selbst bei dem Fall eines bereits im Stadium IIB vorliegenden Tumorleidens.

.

Eine weitere Entität, die eine Assoziation mit einer ovariellen Endometriose zeigt, sind die klarzellig differenzierten Tumoren (Vercellini et al. 1993, Sainz de la Cuesta et al. 1996, Fukunaga et al. 1997). Auf molekularer Ebene lässt sich dieser Zusammenhang durch die Expression von HNF1-beta (hepatocyte nuclear factor) in atypischen Endometriosen sowie in klarzelligen benignen Tumoren, Borderline-Tumoren und Karzinomen darstellen (Kato et al. 2006).

Größere Fallserien zu klarzelligen Borderline-Tumoren sind selten: eine größere Fallanalyse von insgesamt 15 Tumoren stammt von Bell und Scully aus dem Jahr 1985. Ihr Kollektiv teilte sich hierbei in 12 reine Borderline-Tumoren und 3 Tumoren mit Mikroinvasion auf. 14 der Patientinnen zeigten hierbei einen rezidivfreien Verlauf. Im Falle eines mikroinvasiven Borderline-Tumors mit intraoperativer Ruptur kam es zu einem pelvinen Rezidiv 39 Monate nach Primärtherapie (Bell und Scully 1985).

Im vorliegenden Kollektiv zeigte der Fall eines klarzelligen Borderline-Tumors in Analogie hierzu einen rezidivfreien Verlauf. Entscheidend für die weitere Therapie ist insbesondere bei dieser Differenzierung die Abgrenzung zu klarzelligen Karzinomen, die klinisch ein aggressives Verhalten sowie eine Resistenz gegen Platin-haltige Chemotherapeutika zeigen (Sugiyama et al. 2000, Ho et al. 2004).

Borderline-Tumoren vom Brenner-Typ sind insgesamt sehr selten; entsprechend ist über die Pathogenese wenig bekannt. In der Literatur sind, ähnlich den klarzelligen Tumoren, einzelne Übersichtsarbeiten mit kleinen Fallzahlen zu finden. Hierin findet sich eine gute Prognose, die wir in unserem Kollektiv mit einem Fall im Stadium IA nachvollziehen konnten (Roth et al. 1985).

Als wichtigster prognostischer Faktor für Borderline-Tumoren gilt das Vorliegen von Implants (und damit das Tumorstadium) sowie der Implantsubtyp.

Die Pathogenese der Implants wird derzeit noch kontrovers diskutiert, wobei sich 2 verschiedene Hypothesen herausgebildet haben: auf der einen Seite favorisieren einige Autoren einen metastatischen Prozess, gestützt durch Klonalitätsanalysen und Mutationsanalysen mit identischen genetischen Veränderungen in Primärtumor und Implant (Sieben 2006). Demgegenüber steht ein polyklonales Entstehungsmodell im Sinne einer primären multifokalen Tumorentwicklung (Lu et al. 1998, Gu et al. 2001).

Wir haben an unserem eigenen Tumorkollektiv verschiedene Parameter untersucht, um Risikofaktoren für das Vorliegen peritonealer Implants zu identifizieren: Hierbei zeigte sich bei den Patientinnen, deren Tumoren mit Implants assoziiert waren, einen Oberflächentumor in 72,7 % der Fälle (n=8), Bilateralität in 54,4% der Fälle (n=6) sowie eine positive Douglas-Zytologie in 63,7% (n=7). Bezüglich der Pathogenese lassen sich diese Ergebnisse in beide Richtungen interpretieren: Bei einem an der Ovar-Oberfläche gelegenen Tumor ist die Vorstellung einer intraperitonealen Absiedlung durch Abschilferung von Tumorzellproliferaten leicht verständlich. Im Gegenzug könnte man die Ergebnisse allerdings auch so deuten, dass sich die Tumoren multifokal an der peritonealen Oberfläche entwickeln.

Viel wichtiger als die pathogenetischen Überlegungen ist allerdings die Tatsache, dass die ermittelten Risikofaktoren sozusagen als Warnhinweis für das klinische intraoperative Management dienen können und eine sorgfältige und aufwendige histopathologische Untersuchung nach sich ziehen, um auch mikroskopische Implants nachzuweisen. In der Literatur wird ein Verhältnis von noninvasiven zu invasiven Implants von 78% zu 22% angegeben (Bell et al. 2004); im eigenen Kollektiv ergab sich mit 72% noninvasiver Implants, 18% invasiver Implants und gut 10% Kombinationsbefunden aus beiden Subtypen ein konkordantes Bild. Die exakte histologische Klassifizierung ist deshalb so bedeutend, da sich beim Vorliegen noninvasiver Implants eine Überlebensrate von 95,3% ermitteln lässt. Diese sinkt bei Vorliegen invasiver Implantate auf 66% ab (Bell et al. 2004). Von den Patientinnen, die bei Diagnosestellung Implants aufwiesen, kam es bei 2 Patientinnen zu einem Rezidiv, davon eines mit letalem Ausgang. In der Vergleichsgruppe ohne Implants zum Zeitpunkt der Primärtherapie gab es im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Bei einer insgesamt niedrigen Rezidivquote von 7,5 Prozent und eine damit niedrige absolute Fallzahl, wurde nach Beratung auf eine statistische Analyse einzelner Faktoren verzichtet. Die positive Douglaszytologie ist auch in der Literatur als prognostischer Faktor ausgeschlossen worden (Zuna und Behrens 1996).

Zur weiteren Abschätzung der Prognose wurden bei 6 Patientinnen additive zytophotometrische Untersuchungen durchgeführt. Das Anwendungsgebiet der Zytophotometrie beschränkte sich zunächst auf hämatologische Fragestellungen, insbesondere bei der Untersuchung akuter Leukämien und wurde später durch neue Präparationsmethoden auch auf solide Tumoren ausgeweitet (Büchner et al. 1972). Beim Ovarialkarzinom ist der Einfluss der Ploidie auf den klinischen Verlauf gut dokumentiert. Padberg et al. untersuchten 1992 insgesamt 80 Borderline-Tumoren des Ovars zytophotometrisch und fanden ausschließlich bei aneuploiden BOT Tumorrezidive und tumorassoziierte Todesfälle (Padberg et al. 1992). Zu einem ähnlichen Ergebnis führte die Studie von de Nictolis et al. aus dem gleichen Jahr, welche 44 seröse BOT umfasste. In diesem Kollektiv fand sich dahingegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Ploidiestatus des Primärtumors und dem klinischen Verlauf (de Nictolis et al. 1992). Allerdings wurden in dieser Arbeit auch zusätzlich die Implants untersucht, wobei von 7 Patientinnen mit aneuploiden Implants 4 an der Tumorerkrankung verstarben.

In unserem eigenen Kollektiv ergaben sich bei den Untersuchungen folgende Ergebnisse: alle Primärtumoren waren hierbei euploid (hiervon 2 Fälle im Stadium FIGO I, 4 Fälle im Stadium FIGO II und III, durchweg non-invasive Implants). In der Verlaufsbeobachtung kam es in 2 der 6 Fälle zu einem Tumorrezidiv. Kritisch betrachtet, müssen diesbezüglich unsere Ergebnisse mit Vorbehalt betrachtet werden. Zum einen ist die Zahl der zytophotometrisch analysierten Tumoren, im Vergleich zu großen internationalen Studien eher klein. Zum anderen lässt sich aber ebenfalls festhalten, dass, basierend auf der oben erwähnten Studie von de Nictolis, nicht nur der Primärtumor, sondern eben auch die Implants untersucht werden sollten, da sich hier durchaus ein differentes und prognostisch entscheidendes Bild ergeben kann. Wie aufwendig dies sein kann, zeigt die Arbeit von Lai et al. aus dem Jahre 1996 an einem Kollektiv von 50 Tumoren: Aneuploidie fand sich in 8% der Fälle bei Auswertung der Tumoranteile mit höchstem Atypiegrad. Der prozentuale Anteil erhöhte sich auf 14%, wenn zusätzliches Paraffinblockmaterial sowie Serienschnitte untersucht wurden (Lai et al. 1996). Dies mag einer der Gründe sein, warum Arbeiten über zytophotometrische Analysen an BOT in der Literaturübersicht insgesamt deutlich nachgelassen haben. Einen interessante und technisch einfachere Methode zeigten Scott et al. 2004: sie untersuchten hierbei mittels Immunhistochemie verschiedene Zellzyklus-Marker, unter anderem Cyclin D1, an serösen Zystadenomen sowie an serösen BOT und serösen Ovarialkarzinomen. Als Ergebnis fand sich eine Zunahme der Expression der Zellzyklusproteine von benignen Zystadenomen über Borderline-Tumoren zu invasiven Ovarialkarzinomen, daneben auch eine Zunahme der S-Phase-Fraktion in BOT mit stärkeren Kernatypien. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit zytophotometrischen Daten. Insbesondere eine Zunahme der S-Phase-Fraktion, gemessen an der Fraktion der Proteine Cyclin A (S-Phase) zu Mcm2 (Zellzykluseintritt), könnte hierbei ein probates Mittel sein, um Borderline-Tumoren mit einem aggressiveren klinischen Verlauf zu klassifizieren (Scott et al. 2004).

Das häufig junge Erkrankungsalter der Patientinnen ( in unseren eigenen Untersuchungen immerhin 25% der Fälle mit Diagnosestellung unter 40 Jahren) sowie die Assoziation mit extraovariellen Tumoren (im vorliegenden Kollektiv in 10% der Fälle mit extraovariellen syn- beziehungsweise metachronen Zweitneoplasien) lassen naturgemäß an das Vorliegen einer genetisch fixierten

Malignomprädisposition denken. Unter der Vielzahl der definierten Syndrome kommen hierbei vorwiegend zwei syndromale Erkrankungen in Frage: Das HNPCC-Syndrom (hereditary non polyposis colon cancer) und das BRCA1-Syndrom (breast cancer) (Prat et al. 2005).

Bei dem HNPCC-Syndrom betreffen die Keimbahnmutationen Gene, die bei der DNA-Reparatur eine Rolle spielen und deren zugehörige Proteine als sogenannte „mismatch-repair“-Proteine bezeichnet werden. Auf molekularer Ebene führt dieser Defekt zu einer tiefgreifenden Störung der DNA-Reparatur und zu genetischen Veränderungen an kurzen und hochrepetitiven DNA-Sequenzen (Parsons et al. 1993, Peltomäki 2001). Dieser als Mikrosatelliten-Instabilität bezeichnete Zustand ist zwar typisch, jedoch nicht spezifisch für das Vorliegen eines erblich bedingten Karzinomleidens (Liu et al. 2006). Aus pathologischer Sicht lassen sich die defekten Proteine durch ein fehlendes Färbesignal im Rahmen einer Immunhistochemie nachweisen (Jover et al. 2004, Hampel et al. 2005). Das Tumorspektrum umfasst neben Kolonkarzinomen Hirntumoren, Karzinome des Dünndarms, der Ovarien sowie des hepatobiliären Systems und des oberen Urogenitaltraktes (Watson und Riley 2005). Untersuchungen zum Spektrum der Ovarialtumoren bei HNPCC-Patientinnen konnten zeigen, dass Borderline-Tumoren hier mit 4% der gesamten Ovarialmalignome sogar seltener als nicht-epitheliale Tumoren vorkommen (Watson et al. 2001).

Mutationen im Tumorsuppressorgen BRCA-1 führen zu dem Auftreten des BRCA1-Syndroms. Das Genprodukt dieses Genes wirkt auf zellulärer Ebene an der DNA-Reparatur sowie an der Transkriptionsregulation mit (Boulton 2006). Die entsprechenden Genveränderungen können diagnostisch mit verschiedenen molekularbiologischen Techniken nachgewiesen werden, zum Beispiel Varianten der PCR (Polymerasekettenreaktion) oder der CGH (comparative genomic hybridization)(Casili et al. 2002, Hogervorst et al. 2003, Barrois et al. 2004, Rouleau et al. 2007). Klinisch ist dieses Syndrom durch das frühe Auftreten eines Mammakarzinoms, häufig vor dem 40. Lebensjahr, gekennzeichnet. Extramammäre Tumoren betreffen hierbei unter anderem Ovarialkarzinome, Pankreas- und Kolonkarzinome sowie auch Prostatakarzinome (Rosen et al. 2001, Lorenzo Bermejo und Hemminki 2004). Analysen von Ovarialtumoren bei nachgewiesener BRCA1/2-Mutation konnten zeigen, dass es sich in diesen Fällen vor allem um seröse high-grade Karzinome handelte, wohingegen Borderline-

Tumoren allenfalls einen minimalen Prozentsatz des Tumorgutes ausmachen (Lakhani et al. 2004, Pal et al. 2005). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Diagnose eines Borderline-Tumors per se keine Indikation für eine weiterführende humangenetische Abklärung darstellt.

Die Zukunft der Erforschung ovarieller BOTs wird sich auch weiterhin auf die Molekularpathologie konzentrieren. Das Ziel ist hierbei nicht nur, die Pathogenese besser zu verstehen, sondern auch die Patientinnen zu identifizieren, deren Erkrankung mit einem hohen Progress- und Mortalitätsrisiko behaftet ist.

## **5.Zusammenfassung**

1929 beschrieb Taylor eine Unterart epithelialer Ovarialtumoren, die vorwiegend bei jüngeren Frauen auftraten und trotz peritonealer Ausbreitung mit einem günstigen klinischen Verlauf einhergingen. Diese Tumoren wurden später von der WHO als „Borderline-Tumoren“ definiert.

Ziel dieser Arbeit war es, die Borderline-Tumoren von Patientinnen, die in den Jahren 1995-2005 im Kreiskrankenhaus Gummersbach aufgrund dieser Erkrankung behandelt wurden, bezüglich ihrer Histomorphologie und ihres Verlaufes zu analysieren und mit internationaler Literatur vergleichend zu betrachten.

Analysiert wurden hierbei insgesamt Tumoren von 40 Patientinnen mit einem Altersspektrum von 20-84 Jahren (Altersmedian 52 Jahre).

Die Tumorstadien verteilten sich wie folgt:

Stadium I: 29 Fälle (72,5%), Stadium II 6 Fälle (15%), Stadium III 5 Fälle (12,5%).

25 Tumoren wurden als serös-papillär eingestuft (62%), 11 als muzinös (27%) sowie 2 Fälle als endometrioid (5%). In je einem Fall fand sich ein klarzelliger und ein transitionalzelliger Borderline-Tumor (je 3%).

Im Verlauf konnten bei 3 Patientinnen Rezidive beobachtet werden (7,5%), hiervon in einem Fall mit letalem Ausgang.

Bei zusätzlichen zytophotometrischen Untersuchungen bei 6 Patientinnen ergaben sich durchgängig diploide Tumoren, wovon allerdings 2 Patientinnen im Verlauf ein Erkrankungsrezidiv zeigten.

Die Daten decken sich insgesamt mit den Verlaufsbeobachtungen in der Literatur und zeigen die gute Prognose ovarieller Borderline-Tumoren, insbesondere im Vergleich mit invasiven Ovarialkarzinomen, auf.

Auf die besondere Bedeutung der histologischen Befunde, im Besonderen zur sicheren Klassifikation peritonealer Implantate, wird eingegangen.

Darüber hinaus wird die Problematik muzinöser Borderline-Tumoren und die differentialdiagnostischen Schritte zur Abgrenzung von Ovarmetastaten extraovarieller muzinöser Karzinome diskutiert.

Additive zusätzliche Verfahren wie die Zytophotometrie werden bezüglich ihrer therapeutischen Konsequenz in der Literatur widersprüchlich diskutiert; die

vorliegenden Daten liefern hierbei kein überzeugendes Argument für oder gegen die Zytophotometrie und ihre Bedeutung für das weitere klinische Verhalten.

Zukünftig wird sich zeigen, ob sich mittels moderner molekularbiologischer Verfahren Patientinnen identifizieren lassen, deren Tumor ein hohes Risiko für ein aggressives klinisches Verhalten besitzt.



## **6.Literatur**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie.

Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren.

24-26, W. Zuckschwerdt Verlag, 2007.

Auranen A, Grénman S, Mäkinen J, Pukkala E, Sankila R, Salmi T.

Borderline ovarian tumours in Finland: epidemiology and family occurrence

Am J Epidemiol.1996 Sep 15; 144(6):548-53.

Barakat RR.

Borderline Tumors of the ovary.

Obstet Gynecol Clin North Am.1994 Mar; 21(1);93-105.

Baretton G, Carstensen O, Schardey M, Löhrs U.

DNA-ploidy and survival in gastric carcinomas: a flow-cytometric study.

Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.1991; 418 (4); 301-9.

Barnhill D, Heller P, Brzozowski P, Advani H, Gallup D, Park R.

Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential.

Obstet Gynecol. 1985 Jan;65(1):53-9.

Barrois M, Bièche I, Mazoyer S, Champème MH, Bressac-de Paillerets B, Lidereau R.

Real-time PCR-based gene dosage assay for detecting BRCA1 rearrangements in breast-ovarian cancer families.

Clin Genet. 2004 Feb; 65(2):131-6.

Bell DA, Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LH, Malpica A, Stoler MH, Kurman RJ.

Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives.

Hum Pathol. 2004 Aug;35(8):934-48.

Bell DA, Scully RE.

Benign and borderline clear cell adenofibromas of the ovary.

Cancer. 1985 Dec 15;56(12):2922-31.

Bell DA, Scully RE.

Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases.

Hum Pathol.1990 Apr; 21(4):397-403.

Bell DA, Weinstock MA, Scully RE.

Peritoneal implants of serous borderline tumors: histologic features and prognosis

Cancer.1988 Nov 15; 62(10); 2212 – 22.

Bell KA, Kurman RJ.

A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary.

Am J Surg Pathol. 2000 Nov; 24(11):1465-79.

Boulton SJ.

Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins.

Biochem Soc Trans 2006; 34 (5); 633–645.

Brown M, Wittwer C.

Flow cytometry: principles and clinical applications in hematology.

Clin Chem. 2000 Aug ;46 (8 Pt.2) ;1221-9.

Büchner T, Dittrich W, Göhde W.

Die Impulscytophotometrie in der hämatologischen Cytologie.

Klinische Wochenschr.1972;49;1090-92.

Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ.

Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors.

Am J Surg Pathol.1996 Nov; 20(11):1319-30.

Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, Rader JS, Mutch DG.  
Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion.  
Obstet Gynecol. 2002 Jan; 99(1):11-7.

Cabrero IA, Maffuz A, Vargas Calderón A.  
Low grade serous carcinoma arising in a borderline tumor with micropapillary  
pattern.  
Patología.2007; 45(3):119-25.

Casilli F, Di Rocco ZC, Gad S, Tournier I, Stoppa-Lyonnet D, Frebourg T, Tosi M.  
Rapid detection of novel BRCA1 rearrangements in high-risk breast-ovarian  
cancer families using multiplex PCR of short fluorescent fragments.  
Hum Mutat.2002 Sep; 20(3):218-26.

Caspersson T.  
Methods for the determination of the absorption spectra of cell structures.  
J R Microscop Society.1940; 60; 8-25.

Chang SJ, Ryu HS, Chang KH, Yoo SC, Yoon JH.  
Prognostic significance of the micropapillary pattern in patients with serous  
borderline ovarian tumors.  
Acta Obstet Gynecol Scand.2008; 87(4), 476-81.

Chatzipantelis P Mavrogiorgis A, Kairi-Vassilatou E, Pafiti A.  
Ovarian neoplasm composed of an insular carcinoid tumour and a borderline  
mucinous cystadenoma arising in a mature cystic teratoma: a case report.  
Eur J Gynaecol Oncol.2006; 27(6):636-7.

Cramer DW, Liberman RF, Titus-Ernstoff L, Welch WR, Greenberg ER, Baron JA,  
Harlow BL.  
Genital talc exposure and risk of ovarian cancer.  
Int J Cancer.1999 May 5; 81(3); 351-356.

Cuatrecasas M, Matias-Guiu X, Prat J.

Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutations.

Am J Surg Pathol.1996 Jun; 20(6):739-46.

Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, Malpica A, Lu KH, Silva EG.

Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases.

Am J Surg Pathol.2002 Sep; 26(9):1129-41.

Dehari R, Kurman RJ, Logani S, Shih IeM.

The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis.

Am J Surg Pathol.2007 Jul; 31(7):1007-12.

de Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, Carinelli S, Ojeda B, Matías-Guiu X, Prat J.

Serous borderline tumors of the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical, and quantitative study of 44 cases

Cancer.1992 Jul 1; 70(1):152-60.

Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE.

Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns.

Am J Surg Pathol.1999 Apr; 23(4):397-409.

Ferreira CR, Carvalho JP, Soares FA, Siqueira SA, Carvalho FM.

Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosi s type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors.

Int J Gynecol Cancer.2008 Jan-Feb;18(1):59-65.

Fritsch H, Kühnel W.

Taschenatlas der Anatomie Band 2: Innere Organe

9. Auflage, 270-271, Thieme Verlag, 2005.

Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S.

Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours.

Histopathology. 1997 Mar; 30 (3):249–55.

Gu J, Roth LM, Younger C, Michael H, Abdul-Karim FW, Zhang S, Ulbright TM, Eble JN, Cheng L.

Molecular evidence for the independent origin of extra-ovarian papillary serous tumors of low malignant potential.

J Natl Cancer Inst. 2001 Aug 1;93(15):1147-52.

Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, Sotamaa K, Prior TW, Westman J, Panescu J, Fix D, Lockman J, Comeras I, de la Chapelle A.

Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer).

N Engl J Med. 2005 May 5;352(18):1851-60.

Harlow BL, Weiss NS, Lofton S.

Epidemiology of borderline ovarian tumors.

J Natl Cancer Inst. 1987 Jan; 78(1):71-4.

Ho CM, Huang YJ, Chen TC, Huang SH, Liu FS, Chang Chien CC, Yu MH, Mao TL, Wang TY, Hsieh CY.

Pure-type clear cell carcinoma of the ovary as a distinct histological type and improved survival in patients treated with paclitaxel-platinum-based chemotherapy in pure-type advanced disease.

Gynecol Oncol. 2004 Jul; 94(1):197-203.

Hogervorst FB, Nederlof PM, Gille JJ, McElgunn CJ, Grippeling M, Pruntel R, Regnerus R, van Welsem T, van Spaendonk R, Menko FH, Kluijt I, Dommering C, Verhoef S, Schouten JP, van't Veer LJ, Pals G.

Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method.

Cancer Res.2003 Apr 1;63(7):1449-53.

Ichikawa Y, Nishida M, Suzuki H, Yoshida S, Tsunoda H, Kubo T, Uchida K, Miwa M.

Mutation of KRAS protooncogene is associated with histological subtypes in human mucinous ovarian tumors.

Cancer Res.1994 Jan 1; 54(1): 33–5.

Jani IV, Janossy G, Brown DW, Mandy F.

Multiplexed immunoassays by flow cytometry for diagnosis and surveillance of infectious diseases in resource-poor settings.

Lancet Infect Dis.2002 Apr; 2(4); 243-50.

Jover R, Payá A, Alenda C, Poveda MJ, Peiró G, Aranda FI, Pérez-Mateo M.

Defective mismatch-repair colorectal cancer: clinicopathologic characteristics and usefulness of immunohistochemical analysis for diagnosis.

Am J Clin Pathol.2004 Sep; 122(3):389-94.

Kaern J, Tropé CG, Abeler VM.

A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to1982. A review of clinicopathological features and treatment modalities

Cancer.1993 Mar 1; 71(5) 1810 -20.

Kallioniemi OP, Mattila J, Punnonen R, Auvinen O, Koivula T, Hakama M.

DNA ploidy level and cell cycle distribution in ovarian cancer: relation to histopathological features of the tumor.

Int J Gynecol Pathol.1988; 7: 1-11.

Kato N, Sasou S, Motoyama T.

Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary.

Mod Pathol.2006 Jan; 19(1):83-9.

Lai CH, Hsueh S, Chang TC, Tseng CJ, Huang KG, Chou HH, Chen SM.

The role of DNA flow cytometry in borderline malignant ovarian tumors.

Cancer.1996 Aug 15; 78(4):794-802.

Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, McGuffog L, Steele D, Devilee P, Klijn JG, Meijers-Heijboer H, Radice P, Pilotti S, Nevanlinna H, Butzow R, Sobol H, Jacquemier J, Lyonet DS, Neuhausen SL, Weber B, Wagner T, Winqvist R, Bignon YJ, Monti F, Schmitt F, Lenoir G, Seitz S, Hamman U, Pharoah P, Lane G, Ponder B, Bishop DT, Easton DF.

Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers

Clin Cancer Res. 2004 Apr 1; 10(7):2473-81.

Lee KR, Scully RE.

Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'.

Am J Surg Pathol.2000 Nov; 24(11):1447-64.

Lee KR Young RH.

The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases

Am J Surg Pathol.2003 Mar; 27(3):281-92.

Leuchtenberger C, Leuchtenberger R, Davis AM.

A microspectrophotometric study of the desoxyribose nucleic acid (DNA) content in cells of normal and malignant human tissues.

Am J Pathol.1954 Jan-Feb ; 30 (1):65-85.

Liu WZ, Jin F, Zhang ZH, Wang SB.

Role of detection of microsatellite instability in Chinese with hereditary nonpolyposis colorectal cancer or ordinary hereditary colorectal cancer.

World J Gastroenterol. 2006 Aug 7; 12(29):4745-9.

Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR.

Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up.

Am J Surg Pathol. 2005 Jun; 29(6):707-23.

Lorenzo Bermejo K, Hemminki K.

Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing.

Ann Oncol.2004 Dec;15(12):1834-41.

Lu KH, Bell DA, Welch WR, Berkowitz RS, Mok SC.

Evidence for the multifocal origin of bilateral and advanced human serous borderline ovarian tumors.

Cancer Res.1998 Jun 1;58(11):2328-30.

McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA.

Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification.

Am J Surg Pathol.2006 May; 30(5):614-24.

McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA.

Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion.

Am J Surg Pathol. 2006 Oct; 30(10):1209-21.

Mellors R, Keane JF Jr , Papanicolaou GN.

Nucleic acid content of the squamous cancer cell.

Science 1952 Sep 12 ;116 (3011) ;265-9.



Milner BJ, Allan LA, Eccles DM, Kitchener HC, Leonard RC, Kelly KF, Parkin DE, Haites NE.

p53 mutation is a common genetic event in ovarian carcinoma.

Cancer Res 1993 May 1; 53(9): 2128–32

Moskaluk CA, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA, Hampton GM, Frierson HF Jr.

Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays.

Mod Pathol. 2003 Sep; 16(9):913-9.

Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Ginzan S, Silverberg SG.

Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary.

Hum Pathol. 1996 Jun; 27(6):521-7

Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH.

Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies.

Am J Epidemiol 2002 Feb 1; 155(3):217-24.

Nikrui N.

Survey of clinical behavior of patients with borderline epithelial tumors of the ovary.

Gynecol Oncol. 1981 Aug;12(1):107-19.

Nonaka D, Kusamura S, Baratti D, Casali P, Younan R, Deraco M.

CDX-2 expression in pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study of 42 cases

Histopathology. 2006 Oct; 49(4):381-7.

Obata K, Morland SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ, Campbell IG.

Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors.

Cancer Res. 1998 May 15; 58 (10):2095–7.

Oliva E, Sarrió D, Brachtel EF, Sánchez-Estévez C, Soslow RA, Moreno-Bueno G, Palacios J.

High frequency of beta-catenin mutations in borderline endometrioid tumours of the ovary.

J Pathol.2006 April; 208(5):708-13.

Padberg BC, Arps H, Franke U, Thiedemann C, Rehpenning W, Stegner HE, Lietz H, Schröder S, Dietel M.

DNA Cytophotometry and Prognosis in Ovarian Tumors of Borderline Malignancy.

Cancer.1992 May 15; 69(10):2510-4.

Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, LaPolla J, Hoffman M, Martino MA, Wakeley K, Wilbanks G, Nicosia S, Cantor A, Sutphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases.

Cancer.2005 Dec 15;104(12):2807-16.

Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Polatti A, Chiaffarino F, Surace M, Ricci E.

Treatment for fertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy.

Gynecol Oncol.1998 Mar;68 (3):226-8.

Parsons R, Li GM, Longley MJ, Fang WH, Papadopoulos N, Jen J, de la Chapelle A, Kinzler KW, Vogelstein B, Modrich P.

Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells.

Cell.1993 Dec 17;75(6):1227-36.

Peltomäki P.

Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer

Hum Mol Genet.2001 Apr;10(7):735-40.

Prat J.

Pathology of the ovary.

1.Auflage ,94-99 ,Saunders, 2004.

Prat J, De Nictolis M.

Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion.

Am J Surg Pathol. 2002 Sep;26(9):1111-28.

Prat J, Ribé A, Gallardo A.

Hereditary ovarian cancer.

Hum Pathol. 2005 Aug; 36(8):861-70.

Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR.

Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study.

Gynecol Oncol. 2001 Dec;83 (3):575-85.

Robboy SJ, Anderson MC, Russell P.

Pathology of the female reproductive tract

4. Auflage, 527-538, Churchill Livingstone, 2002.

Rodríguez IM, Prat J.

Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas.

Am J Surg Pathol.2002 Feb; 26(2):139-52.

Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ.

Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary.

Anat Pathol.1997; 2:197-226.

Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH.

Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis.

Cancer.2001 Jul 1; 92(1):85-91.

Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei".  
Am J Surg Pathol. 1995 Dec; 19(12):1390-408.

Rosen EM, Fan S, Goldberg ID. BRCA1 and prostate cancer.  
Cancer Invest. 2001; 19(4):396-412.

Roth LM, Dallenbach-Hellweg G, Czernobilsky B. Ovarian Brenner tumors. I. Metaplastic, proliferating, and of low malignant potential.  
Cancer. 1985 Aug 1; 56(3):582-91.

Roth LM, Emerson RE, Ulbright TM. Ovarian endometrioid tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 30 cases with comparison to well-differentiated endometrioid adenocarcinoma.  
Am J Surg Pathol. 2003 Sep; 27(9):1253-9.

Rouleau E, Lefol C, Tozlu S, Andrieu C, Guy C, Copigny F, Nogues C, Bieche I, Lidereau R. High-resolution oligonucleotide array-CGH applied to the detection and characterization of large rearrangements in the hereditary breast cancer gene BRCA1.  
Clin Genet. 2007 Sep; 72(3):199-207.

Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF Jr, Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer.  
Gynecol Oncol. 1996 Feb; 60(2): 238-44.

Scott TS, Heath TM, Morris LS, SM, Bird K, Vowler SL, Arends MJ, Coleman N.  
A novel immunohistochemical method for estimating cell cycle phase distribution  
in ovarian serous neoplasms: implications for the histopathological assessment of  
paraffin-embedded specimens  
Br J Cancer.2004 Apr 19; 90 (11), 1583-90.

Scully RE, Young RH, Clement PB.  
Tumors of the ovary, fallopian tube and broad ligament  
Atlas of tumor pathology, third series. Fascicle 23.  
Washington DC: AFIP ,1998: 81-105.

Scully RE.  
WHO: International Histological Classification of Tumours.  
Histological typing of ovarian tumours.  
2. Auflage, 11-17, Springer Verlag, 1999.

Seidman JD, Kurman RJ.  
Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis  
on prognostic indicators.  
Hum Pathol. 2000 May;31(5):539-57.

Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM.  
Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in  
routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis.  
Am J Surg Pathol.2003 Jul; 27(7):985-93.

Shvartsman HS, Sun CC, Bodurka DC, Mahajan V, Crispens M, Lu KH, Deavers  
MT, Malpica A, Silva EG, Gershenson DM.  
Comparison of the clinical behavior of newly diagnosed stages II-IV low-grade  
serous carcinoma of the ovary with that of serous ovarian tumors of low malignant  
potential that recur as low-grade serous carcinoma.  
Gynecol Oncol. 2007 Jun;105 (3):625-9.

Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker JG.  
Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer.  
Fertil Steril.1996 Jan;65(1):13-8.

Sieben NL, Roemen GM, Oosting J, Fleuren GJ, van Engeland M, Prat J.  
Clonal analysis favours a monoclonal origin for serous borderline tumours with  
peritoneal implants.  
J Pathol.2006 Dec; 210(4):405-11.

Silva EG, Gershenson DM, Malpica A, Deavers M.  
The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline  
neoplasms with noninvasive implants is time dependent.  
Am J Surg Pathol.2006 Nov; 30(11):1367-71.

Singer G, Kurman RJ, Chang HW, Cho SK, Shih IeM.  
Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma.  
Am J Pathol 2002 Apr; 160(4):1223-8.

Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, Wang TL, Kurman RJ,  
Shih IeM.  
Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and  
high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian  
carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation.  
Am J Surg Pathol 2005 Feb; 29(2):218–24.

Slomovitz BM, Caputo TA, Gretz HF 3rd, Economos K, Tortoriello DV,  
Schlosshauer PW, Baergen RN, Isacson C, Soslow RA.  
A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a  
noninvasive micropapillary component.  
Am J Surg Pathol. 2002 May; 26(5):592-600.

Staebler A, Heselmeyer-Haddad K, Bell K, Riopel M, Perlman E, Ried T, Kurman RJ.

Micropapillary serous carcinoma of the ovary has distinct patterns of chromosomal imbalances by comparative genomic hybridization compared with atypical proliferative serous tumors and serous carcinomas.

Hum Pathol. 2002 Jan; 33(1):47-59.

Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, Suzuki M, Sato I, Taguchi K.

Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy.

Cancer. 2000 Jun 1;88 (11):2584-9.

Susini T, Amunni G, Molino C, Carriero C, Rapi S, Branconi F, Marchionni M, Taddei G, Scarselli G.

Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma : DNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called 'low-risk' patients with well and moderately differentiated tumors.

Cancer. 2007 Mar 1; 109 (5); 882-890.

Swiersz LM.

Role of endometriosis in cancer and tumor development.

Ann N Y Acad Sci.2002 Mar; 955:281-92.

Szych C, Staebler A, Connolly DC, Wu R, Cho KR, Ronnett BM.

Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of Pseudomyxoma peritonei in women.

Am J Pathol. 1999 Jun;154 (6):1849-55.

Tavassoli FA, Devilee P.

World Health Organization Classification of Tumours.

Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital tract

1.Auflage,114-115, IARC Press, 2003.

Taylor HC Jr.

Malignant and semimalignant tumours of the ovary.

Surg Gynecol Obstet.1929, 204-230.

Trimble CL, Trimble EL.

Management of epithelial ovarian tumours of low malignant potential.

Gynecol Oncol.1994 Dec ; 55 (3 Pt. 2) ;52-61.

Tropé C, Kaern J.

Prognosis and management of borderline tumours of the ovary.

Curr Opin Obstet Gynecol.1996 Feb; 8(1); 12-16.

Tumorzentrum München

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Maligne Ovarialtumoren

8.Auflage ,3, Zuckschwerdt Verlag,2007.

Vang R, Gown AM, Wu LS, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Ronnett BM.

Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7.

Mod Pathol.2006 Nov; 19(11):1421-8.

Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Ronnett BM.

Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases.

Am J Surg Pathol. 2006 Sep; 30(9):1130-9.

Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Crosignani PG.

Endometriosis and ovarian cancer.

Am J Obstet Gynecol.1993 Jul; 169(1):181–2.



Watson P, Bützow R, Lynch HT, Mecklin JP, Järvinen HJ, Vasen HF, Madlensky L, Fidalgo P, Bernstein I; International Collaborative Group on HNPCC.  
The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer  
Gynecol Oncol. 2001 Aug; 82(2):223-8.

Watson P, Riley B.  
The tumor spectrum in the Lynch syndrome  
Fam Cancer. 2005; 4(3):245-8.

Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F.  
TNM-Klassifikation maligner Tumoren.  
6.Auflage 2002: 153-54, Springer Verlag.

Wong C, Hempling RE, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ.  
Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control  
study.  
Obstet Gynecol. 1999 Mar; 93(3); 372-76.

Zuna RE, Behrens A.  
Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: Long-term follow-up of 355  
patients  
J Natl Cancer Inst. 1996 Jul 17; 88(14):980-7.

## **8. Danksagung:**

Herrn Prof. Dr. Klink danke ich für die Überlassung der Arbeit und seine konstruktive Kritik bei der Durchführung und beim Verfassen.

Herrn Dr. Inniger danke ich für viel Hilfestellung und fruchtbare Diskussionen am Mikroskop.

Allen Labormitarbeitern möchte ich für die Unterstützung danken, die immer parallel zur Routinearbeit mitlief.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir in Studium und folgenden Lebensphasen immer zur Seite gestanden haben.

## **9. Lebenslauf:**

Name: Marc Daniel Wagenbach

Geboren am: 19.09.1976 in Bonn

Vater: Rolf Wagenbach

Mutter: Anna Wagenbach, geb. Lemmen

### **Beruflicher Werdegang:**

1983-1987: Montessori-Grundschule Bonn-Dottendorf.

1987-1995: Friedrich-Ebert-Gymnasium Bonn, Abschluß: Allgemeine Hochschulreife.

1995-1996: Zivildienst am Evangelischen Krankenhaus Bonn-Bad Godesberg.

1996-2003: Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn.

3. Staatsexamen und Approbation als Arzt 2003.

2004-2005: AiP und Assistenzarzt in der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung am St.Marien-Hospital Bonn.

Seit 01.04.2005: Assistenzarzt am Institut für Pathologie am Kreiskrankenhaus Gummersbach.

### **Eidesstattliche Versicherung**

Hiermit versichere ich, Marc Daniel Wagenbach, dass ich die vorliegende Dissertation ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel benutzt habe.