

Borderlinetumore in der Gynäkologie – Teil 2

# Diagnose, Therapie und Nachsorge

Im ersten Teil wurde die Einteilung, Biologie und Histopathologie der Borderlinetumoren in der Gynäkologie besprochen. Der vorliegende zweite Teil widmet sich der Diagnose, Therapie und Nachsorge.

**+** La première partie de cet article traitait la classification, la biologie et l'histopathologie des tumeurs Borderline en gynécologie. La deuxième partie développe les mesures diagnostiques, la thérapie et le suivi post-op.

Nähezu 30% aller Patientinnen mit einem Borderlinetumor (BOT) sind beschwerdefrei. 50 bis 60% der Patientinnen klagen über unspezifische Symptome, wie die Zunahme des Bauchumfanges, abdominales Druckgefühl, Dyspareunie oder in ca. 10% auch über vaginale Blutungen (1, 2).

**Diagnose:** Da es keine Screeninguntersuchung zur Früherkennung eines BOT gibt, werden diese meist als Zufallsbefunde im Ultraschall diagnostiziert. Anhand der IOTA-Kriterien (Tab. 1) kann eine erste Einteilung erfolgen (3). Dennoch kann nicht eindeutig zwischen benignen Befunden, BOT und den invasiven Karzinomen unterschieden werden. Auch eine weiterführende Diagnostik mittels CT, MRT oder PET zeigt keine bessere Sensitivität und Spezifität bezüglich Dignität. Präoperativ wird nur zu etwa 29% bis 69% die Verdachtsdiagnose BOT korrekt gestellt (4).

Der Serum-Biomarker CA-125 ist in bis zu 53% negativ (2). Bei muzinösen BOT ist der Serummarker CA 19-9 zu 57% erhöht und für diesen Tumor sensitiver.

Die definitive und sichere Diagnose kann nur durch eine histologische Untersuchung des Befundes erhoben werden und somit verlangt dies nach einer operativen Abklärung.

**Operative Therapie und Staging:** Das Staging der BOT besteht aus der Operation und der histopathologischen Untersuchung (5). Im klinischen Alltag wird bei einem persistierenden symptomatischen



Dr. med. Robert P. Grabolus  
Zürich



Dr. med. Natalie Gabriel  
Zürich

Ovarialbefund, welcher sonographisch oder in den Serummarkern unauffällig erscheint, meist eine laparoskopische Zyst- oder Adnexektomie im Beugebeutel durchgeführt. In diesem Fall wird erst postoperativ die Diagnose eines BOT gestellt.

Erscheint der Ovarialbefund sonographisch suspekt oder sind die Serummarker erhöht, wird zum Ausschluss eines Ovarialkarzinomes eine Stagingoperation mittels Längslaparotomie und Schnellschnittuntersuchung geplant. Diese sollte neben der Komplettresektion des Tumors und aller makroskopisch verdächtigen Areale, die Omentektomie, Inspektion und Palpation der Abdominalhöhle, Entnahme von Spülzytologie, und die Entnahme von repräsentativen Peritonealbiopsien aus unauffälligen Arealen in Ober-, Mittel- und Unterbauch enthalten. Beim muzinösen BOT sollte zusätzlich die Appendektomie durchgeführt werden, um einen Primärtumor in der Appendix auszuschliessen. Die Omentektomie sollte grosszügig erfolgen, da die meisten invasiven Implantate in den Septen des Omentums vorkommen (6). Eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie gehört nicht mehr zur Stagingoperation bei BOT.

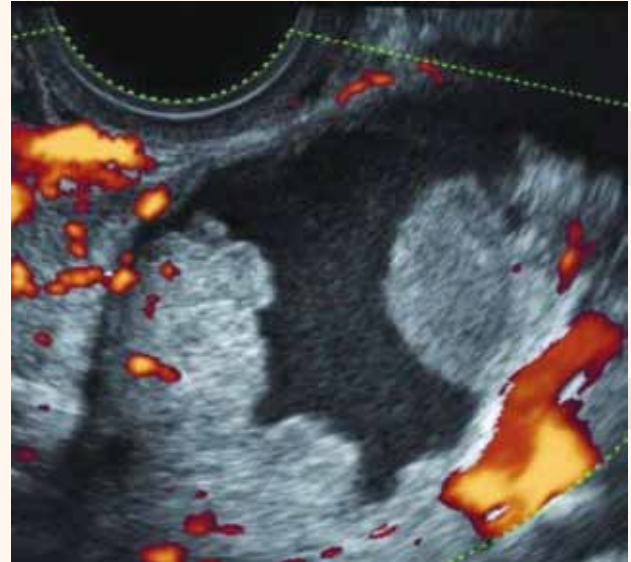
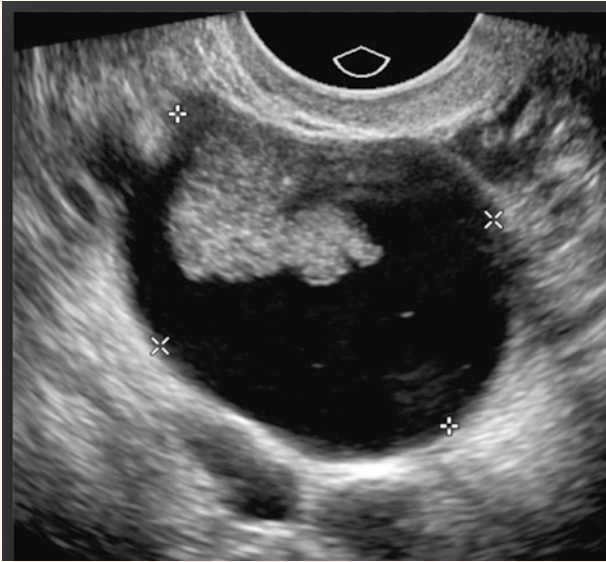
Auf eine Hysterektomie kann verzichtet werden, da nur in 2% eine Beteiligung des Uterus beschrieben wurde und die Serosa intraoperativ gut beurteilbar ist (7,8).

Das leitliniengerechte Staging wird oftmals nicht durchgeführt, da der BOT intraoperativ weder durch den Operateur makroskopisch noch in der Schnellschnittuntersuchung diagnostiziert wird. Die Schnellschnittuntersuchung kann nur in 30% der Fälle die korrekte Diagnose eines BOT stellen.

Die Qualität des Staging bei BOT hängt von der Erfahrung des Operators ab (2) und sollte deshalb in einem Zentrumsspital von einem Gynäkoonkologen durchgeführt werden.

**Konservative (fertilitätserhaltende) Therapie:** Unter einer konservativen (fertilitätserhaltenden) Therapie des BOT wird eine einseitige Adnexektomie mit vollständigem Staging (Omentektomie,

TAB. 1 IOTA Kriterien	
benigne	maligne
B1 unilokular	M1 Irregulärer solider Tumor
B2 solide Komponente < 7 mm vorhanden	M2 Aszites vorhanden
B3 Schallschatten vorhanden	M3 wenigstens 4 papilläre Strukturen
B4 glattwandiger multilokulärer Tumor < 100 mm	M4 irregulärer multilokulärer solider Tumor > 100 mm
B5 kein Blutfluss (Color score 1)	M5 sehr starker Blutfluss vorhanden (Color score 4)



**Transvaginalsonographie eines serösen Borderlinetumors**

Fischerova D, Franchi D, Testa A, et al. Ultrasound in diagnosis of new and borderline ovarian tumors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36

**Transvaginalsonographie eines mucinösen Borderlinetumors**

Fischerova D, Franchi D, Testa A, et al. Ultrasound in diagnosis of new and borderline ovarian tumors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36

Peritonealbiopsien und Entnahme einer Spülzytologie) unter Belassen des Uterus und der kontralateralen Adnexe verstanden (9). Eine Zystektomie sollte nur in den Fällen eines beidseitigen ovariellen Befundes, bei Vorhandensein von nur einem Ovar oder bei sehr jungen Patientinnen nach ausführlicher Aufklärung durchgeführt werden. Eine Zystektomie eignet sich auf Grund des hohen Rezidivrisikos eines invasiven Karzinomes nicht für muzinöse BOT (10). Eine Biopsieentnahme vom kontralateralen, makroskopisch und sonographisch unauffälligen, Ovar zum Ausschluss eines bilateralen Befundes wird nicht empfohlen (11).

Bei relativ hohen Rezidivraten im verbliebenen oder kontralateralen Ovar sollte eine Komplettierungsoperation nach abgeschlossener Familienplanung empfohlen bzw. fundiert mit der Patientin diskutiert werden. Jedoch wird diese auf Grund der durch engmaschige Nachsorgekontrollen mit transvaginalen Ultraschall hohen Detektionsraten der Rezidive in einem frühen Stadium und anschließend prognostisch günstiger Therapie, kontrovers diskutiert (1, 12). Nach fertilitätserhaltender Operation trat eine spontane Schwangerschaft in etwa 48% bis 52% der Patientinnen auf (13). Bei Patientinnen über 40 Jahre wurde postoperativ in der Literatur keine Schwangerschaft beschrieben, so dass in diesem Alterskollektiv das fertilitätserhaltende Vorgehen eher nicht empfohlen wird (14).

**Laparoskopie oder Laparotomie:** Die Längsschnittlaparotomie wird bei suspekten Ovarialbefunden zur Durchführung einer kompletten Stagingoperation bevorzugt, um Metastasen oder Implantate nicht zu übersehen (15). Die laparoskopische Operationsmethode bei BOT ist mit einer höheren Rate von rupturierten Zysten (25%), inkompletem Staging und konsekutiv mit höheren Rezidivraten (14.9%), als die Laparotomie (7.7%) assoziiert (16). Da bisher aber kein Unterschied im Gesamtüberleben nachgewiesen konnte, kann beim BOT die Laparoskopie durch einen laparoskopisch erfahrenen Gynäkoonkologen empfohlen werden.

**Re-Staging:** BOT zeigen nach komplettem leitliniengerechtem Staging bei makroskopisch auf das Ovar begrenztem Tumor häufig mikroskopisch extraovarielle Implantate, so dass nach histopathologischer Beurteilung in 6% bis 50% von einem Stadium FIGO I in ein höheres Stadium FIGO III klassifiziert werden muss (17). Eine Re-Staging Operation verlängert somit das progressionsfreie Überleben signifikant (16) und sollte nach Zufallsbefund eines BOT durchgeführt werden.

**Rezidive:** Rezidive treten bei 11% der Patientinnen mit BOT auf. Davon zu 37% innerhalb der ersten 2 Jahre, zu 32% nach 5 Jahren und zu 10% erst nach 10 Jahren (18). Im Stadium FIGO I treten in etwa 5% und in den Stadien FIGO II-IV bis zu 32% Rezidive auf. Die transvaginale und abdominale Sonographie sind aktuell die optimale Detektionsmethode (19,20). Die Patientinnen zeigen meist keine klinischen Symptome in einer Rezidivsituation, da der erneut aufgetretene Tumor meist kleiner ist als der Primärtumor (21). Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist nach einer fertilitätserhaltenden Therapie mit 10% bis 20% höher als nach einer kompletten operativen Therapie mit 5%. Die Rezidivrate nach nur erfolgter Zystektomie liegt zwischen 12% bis 58% (22,23). Die Durchführung einer konservativen Therapie in höhergradigen Stadien FIGO III-IV erhöht das Rezidivrisiko um das Dreifache von 13% auf etwa 45%. Die Rezidive sind mit wenigen Ausnahmen wieder BOT mit einer ebenfalls guten Prognose und mit einem geringen Risiko auf das Gesamtüberleben. Ein extraovarielles Rezidiv kommt in einem frühen Stadium nur in 2%, in höheren Stadien in knapp 20% der Fälle vor (16,24).

Rezidive wurden bei 41% der Patientinnen mit invasiven Implants identifiziert (16). In 25% bis 30% der Rezidive konnten maligne Transformationen diagnostiziert werden, was einer Gesamtzahl von 3% bis 4% der Borderlinetumore entspricht (25).

**Therapie der Rezidive:** Diese sollte in einer Komplettierung der inkompletten Erstoperation bestehen. Bei einem auf das Ovar beschränkten Rezidiv kann erneut eine fertilitätserhaltende Therapie erwogen werden. Diese Fälle sollten dann gemäss der AGO Leitlinie nach abgeschlossener Familienplanung eine Komplettierungsoperation erhalten. Im Falle eines invasiven Rezidivs wird eine Komplettierung ohne Fertilitätserhalt empfohlen.

TAB. 2 Risikofaktoren für Rezidive <sup>16</sup>		
Zystektomie oder Tumorektomie	statt	Adnexektomie
Postoperativer Tumorrest	statt	Komplettresektion
Laparoskopie	statt	Laparotomie
Fertilitätserhaltende Operation	statt	Radikaloperation
Invasive Implantate	statt	nicht-invasive Implantate

**Postoperative Therapie:** Nach einer radikalen Operation bei BOT kann eine Hormonersatztherapie (HRT) durchgeführt werden. Eine Beeinflussung des Rezidivrisikos konnte nicht gezeigt werden (18).

**Adjuvante Therapie:** Die internationalen Leitlinien zu BOT sehen keine adjuvante Chemo- oder Radiotherapie vor. Ein Nutzen auf das Rezidivrisiko oder das Gesamtüberleben konnte nicht bewiesen werden (26).

**Follow-up:** Eine regelmäßige Nachsorgeuntersuchung ist Voraussetzung, um Rezidive oder maligne Entartungen zu detektieren. Im Gegensatz zum Ovarialkarzinom hat die frühzeitige Detektion eines Rezidivs prognostische Vorteile. Da ein Rezidiv beim BOT auch nach 10 bis 15 Jahren auftreten kann, müssen die Nachbeobachtungszeiträume dementsprechend angepasst werden. Die AGO empfiehlt die klinischen und transvaginalsonographischen Nachsorgeuntersuchungen dreimonatlich in den ersten drei Jahren anschließend sechsmonatlich für zwei Jahre und dann jährlich für mindestens zehn Jahre. Die Kontrolle der Serummarker ist wenig aussagekräftig, da sie in 76% negativ sind (27).

**Dr. med. Robert P. Grabolus**

**Dr. med. Natalie Gabriel**

Frauenklinik, Stadtspital Triemli, 8063 Zürich  
 robert@grabolus.org  
 natalie.gabriel@triemli.zuerich.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur**

1. Burger CW, Prinszen HM, Baak JP et al. The management of Borderline epithelial tumors of the ovary, *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 181-197
2. Robboy SJ, Anderson MC, Russell P. Pathology of the female reproductive tract, 4. Auflage, 527-538, Churchill Livingstone, 2002
3. Saunders BA, Podzielinski I, Ware RA, et al. Risk of malignancy in sonographically confirmed septated cystic ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2010;118(3):278-82.
4. Yazbek J, Raju KS, Ben-Nagi J, et al. Accuracy of ultrasound subjective "pattern recognition" for the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:489-495
5. Benedet JL, Bender H, Jones III H et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70: 209-262
6. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL, Long-Term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential, *Gynecol Onc* 2002;99:3
7. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2012;125:372-375
8. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: Are they ever malignant? *Inter J Gynecol Pathol* 1993; 12: 120-127
9. Uzan C, Kane A, Rey A, et al. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol.* 2010;21:55-60
10. Koskas M, Uzan C, Gouy S, et al. Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma) *Ann Surg Oncol.* 2011;18:40-48
11. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:50-59
12. Meinhold-Heerlein I. et al. Die Heterogenität des Ovarialkarzinomes. *Gynäkologie* 2011; 44:708-716
13. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer.* 2006;42:149-158.
14. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, et al. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: A French multicenter study. *Fertil Steril.* 2005;83:284-290

**Take-Home Message**

- ◆ Die komplette Tumorentfernung sollte auch bei fertilitätserhaltender Therapie das prioritäre Ziel der Operation darstellen
- ◆ Eine Hysterektomie und Lymphonodektomie ist nicht notwendig
- ◆ Biopsien am kontralateralen, unauffälligen Ovar werden nicht empfohlen
- ◆ Adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie sind nicht empfohlen
- ◆ Eine fertilitätserhaltende Operation kann <40 Jahren empfohlen werden
- ◆ Rezidive nach fertilitätserhaltender Therapie treten meist im belassenen Ovar auf. Diese erfordern zwar Re-Operationen haben aber keinen Einfluss auf die Prognose
- ◆ Rezidive können durch engmaschige Nachsorgeuntersuchungen, welche über 10 Jahre durchgeführt werden sollen, frühzeitig erkannt und therapiert werden

**Messages à retenir**

- ◆ L'ablation de la tumeur en tissu sain doit être l'objectif prioritaire, aussi en cas d'opération visant à conserver la fertilité
- ◆ Ni l'hystérectomie ni la lymphadénectomie ne sont nécessaires
- ◆ On ne recommande plus la biopsie de l'ovaire controlatéral (s'il est macroscopiquement indemne)
- ◆ Un traitement adjuvant par chimio- ou radiothérapie n'est pas recommandé
- ◆ En dessous de 40 ans, un traitement conservant la fertilité peut être recommandé
- ◆ Des récurrences après une opération conservant la fertilité se produisent le plus souvent sur l'ovaire restant. Elles nécessitent une ré-opération, mais n'aggravent pas le pronostic à long terme
- ◆ Le suivi étroit postopératoire pendant 10 ans permet de détecter et de traiter des récurrences à temps

15. Obermair A, Hiebl S. Laparoscopy in the treatment of ovarian tumours of low malignant potential. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 438- 444
16. A. du Bois, N. Ewald-Riegler, O. du Bois, P. Harter, Boderline tumors of the Ovary. A systematic review, *Geburtsh Frauenheilk* 2009; 69: 807-833
17. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999; 85: 905- 911
18. Trope CG, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol.* 2000;19:69-75
19. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:50-59
20. Testa AC, Ludovisi M, Mascilini F, et al. Ultrasound evaluation of intra-abdominal sites of disease to predict likelihood of suboptimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: A prospective study *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:99-105.
21. Fischerova D, Franchi D, Testa A, et al. Ultrasound in diagnosis of new and borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36
22. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer.* 2006;42:149-158
23. Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the MD Anderson Cancer Center experience. *Gynecol Oncol.* 2006;102:252-255.
24. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:1115-1124
25. Rossing MA, Tang MTC, Flagg EW et al. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1070-1078
26. Trope C, Kaern J, Vergote IB et al. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 236-243
27. Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: A large population-based study. *Gynecol Oncol.* 2006;103:841-847