

# **S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren**

Version 6.1 - Januar 2026  
AWMF-Registernummer: 032-035OL

**Leitlinie (Langversion)**

**Das ist neu!  
Das hat sich geändert!**

## Wesentliche Neuerungen

### Version 6

„Pathologie“ (siehe Kapitel [6](#))

In der jetzt vorliegenden Überarbeitung wurde vollständig das Kapitel Pathologie überarbeitet.

Neben umfassenden Details zur Charakterisierung der Tumoren wurden Details zur molekularen Aufarbeitung beigelegt.

„Operative Rezidivtherapie“ (siehe Kapitel [9.3](#))

Nach Vorliegen der Daten zur DESKTOP III Studie mussten die Empfehlungen zur operativen Rezidivtherapie angepasst und aktualisiert werden.

„Medikamentöse Rezidivtherapie“ (siehe Kapitel [9.2](#))

Nach Vorliegen der DESKTOP III Daten und dem zunehmendem Einsatz von PARP-Inhibitoren oder Bevacizumab in der Rezidivtherapie in Form der Addition zur platinhaltigen Therapie oder als Rezidivtherapie ist es sinnvoll, dies analog zur First-Line Therapie anzupassen und die Frage einer Rezidiv-OP der Entscheidung über eine Rezidiv-Systemtherapie voranzustellen.

„Medikamentöse Rezidivtherapie des serösen low-grade Ovarialkarzinoms“ (siehe Kapitel [7.2](#))

Mit Publikation der Daten zum Einsatz von Trametinib in dieser Indikation wurde die Einführung einer Empfehlung zu dieser speziellen Indikation notwendig.

„Borderlinetumoren“ (siehe Kapitel [12](#))

Bei neuerer Datenlage erfolgten hier Präzisierungen zur OP und vor allem zur Fertilitäts-erhaltenden Therapie.

**Version 6.1** Ergänzung einer Empfehlung zu Mirvetuximab-Soravtansin ([Empfehlung 9.6](#))

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich im Kapitel [17.1](#)

# Inhalt

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Wesentliche Neuerungen.....</b>                                        | <b>2</b>  |
| <b>1     Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>                       | <b>9</b>  |
| 1.1     Herausgeber .....                                                 | 9         |
| 1.2     Federführende Fachgesellschaft(en) .....                          | 9         |
| 1.3     Finanzierung der Leitlinie .....                                  | 9         |
| 1.4     Kontakt.....                                                      | 9         |
| 1.5     Zitierweise .....                                                 | 9         |
| 1.6     Bisherige Änderungen .....                                        | 9         |
| 1.7     Besonderer Hinweis .....                                          | 10        |
| 1.8     Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....                     | 10        |
| 1.9     Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....                       | 11        |
| 1.10    Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....                        | 12        |
| 1.10.1    Koordination.....                                               | 12        |
| 1.10.2    Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....           | 12        |
| 1.10.3    Patientenbeteiligung .....                                      | 14        |
| 1.10.4    Methodische Begleitung .....                                    | 15        |
| 1.11    Abkürzungsverzeichnis .....                                       | 15        |
| <b>2     Einführung .....</b>                                             | <b>19</b> |
| 2.1     Geltungsbereich und Zweck.....                                    | 19        |
| 2.1.1     Zielsetzung und Fragestellung .....                             | 19        |
| 2.1.2     Adressaten .....                                                | 22        |
| 2.1.3     Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....             | 22        |
| 2.2     Grundlagen der Methodik.....                                      | 23        |
| 2.2.1     Schema der Evidenzgraduierung .....                             | 23        |
| 2.2.2     Schema der Empfehlungsgraduierung .....                         | 23        |
| 2.2.3     Statements .....                                                | 24        |
| 2.2.4     Expertenkonsens (EK) .....                                      | 24        |
| 2.2.5     Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte..... | 25        |
| <b>3     Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik.....</b>             | <b>26</b> |

|          |                                                               |           |
|----------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1      | Epidemiologie .....                                           | 26        |
| 3.2      | Früherkennung.....                                            | 26        |
| 3.2.1    | Screening bei Normalbevölkerung .....                         | 26        |
| 3.2.2    | Früherkennung bei Risikopopulationen .....                    | 30        |
| 3.3      | Diagnostik .....                                              | 31        |
| 3.3.1    | Symptomatik .....                                             | 31        |
| 3.3.2    | Diagnostische Maßnahmen .....                                 | 32        |
| 3.3.3    | Präoperative Diagnostik .....                                 | 33        |
| 3.4      | Rezidivdiagnostik .....                                       | 33        |
| <b>4</b> | <b>Patientenaufklärung und –information .....</b>             | <b>35</b> |
| 4.1      | Patientinnenaufklärung .....                                  | 35        |
| 4.2      | Diagnosemitteilung .....                                      | 37        |
| <b>5</b> | <b>Genetik, Prävention und Risikofaktoren .....</b>           | <b>41</b> |
| 5.1      | Genetik .....                                                 | 41        |
| 5.2      | Das Ovarialkarzinom als meldepflichtige Berufskrankheit.....  | 45        |
| 5.3      | Prävention.....                                               | 47        |
| 5.3.1    | Prophylaktische bilaterale Salpingektomie .....               | 48        |
| 5.4      | Risikofaktoren .....                                          | 50        |
| 5.4.1    | Orale Kontrazeptiva (OC).....                                 | 50        |
| 5.4.2    | Sterilisation .....                                           | 50        |
| 5.4.3    | Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause.....            | 50        |
| 5.4.4    | Menarche- und Menopausenalter .....                           | 51        |
| 5.4.5    | Parität und Laktation.....                                    | 51        |
| 5.4.6    | Body-Mass-Index (BMI).....                                    | 51        |
| <b>6</b> | <b>Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren.....</b>     | <b>52</b> |
| 6.1      | Histologische Typen der tubo-ovariellen Karzinome .....       | 52        |
| 6.1.1    | High-grade seröses Karzinom von Tube oder Ovar.....           | 52        |
| 6.1.2    | Low-grade seröses Karzinom .....                              | 53        |
| 6.1.3    | Muzinöses Karzinom.....                                       | 53        |
| 6.1.4    | „Seromuzinöses Karzinom“ (Begriff nicht mehr verwendet) ..... | 53        |
| 6.1.5    | Endometrioides und klarzelliges Karzinom .....                | 54        |
| 6.1.6    | Undifferenziertes Karzinom.....                               | 54        |

|          |                                                                                                                   |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.1.7    | Maligner Brennertumor .....                                                                                       | 54        |
| 6.1.8    | Karzinoid Sarkom .....                                                                                            | 54        |
| 6.1.9    | Mesonephric-like Karzinom: .....                                                                                  | 54        |
| 6.2      | Fakultative Immunhistochemie .....                                                                                | 55        |
| 6.2.1    | Immunhistochemische Untersuchung der Mismatch-Repair Proteine bei endometrioiden und klarzelligen Karzinomen..... | 56        |
| 6.2.2    | Differentialdiagnose von muzinösen Tumoren.....                                                                   | 56        |
| 6.3      | Zusammenfassung der Graduierung der Karzinome .....                                                               | 57        |
| 6.4      | Regressionsscore nach Chemotherapie .....                                                                         | 58        |
| 6.5      | Borderlinetumoren (BOT) .....                                                                                     | 59        |
| 6.5.1    | Seröser Borderlinetumor .....                                                                                     | 59        |
| 6.5.2    | Muzinöser Borderlinetumor.....                                                                                    | 60        |
| 6.5.3    | Peritoneale Implantate bei Borderlinetumoren .....                                                                | 60        |
| 6.6      | Seröses tubares intraepitheliales Carcinom (STIC) .....                                                           | 61        |
| 6.7      | Makroskopische Beschreibung, histologische Aufarbeitung und Befundbericht .....                                   | 63        |
| 6.8      | Prognosefaktoren .....                                                                                            | 65        |
| 6.9      | Prädiktive Parameter beim high-grade epithelialen Karzinom .....                                                  | 66        |
| 6.10     | Keimstrang-Stromatumoren des Ovars .....                                                                          | 67        |
| 6.11     | Keimzelltumoren des Ovars .....                                                                                   | 70        |
| 6.12     | Unreifes Teratom .....                                                                                            | 73        |
| 6.13     | Karzinoid des Ovars .....                                                                                         | 74        |
| 6.14     | Somatische Neoplasien, die aus Teratomen entstehen.....                                                           | 74        |
| 6.15     | Wolff'scher Adnextumor (FATWO-female adnexal tumor of probable wolffian origin).....                              | 74        |
| 6.16     | Kleinzelliges Karzinom vom hyperkalzämischen Typ .....                                                            | 74        |
| 6.17     | Weitere wichtige Hinweise .....                                                                                   | 74        |
| 6.18     | TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms.....         | 75        |
| <b>7</b> | <b>Operative Therapie .....</b>                                                                                   | <b>78</b> |
| 7.1      | Vorgehen bei Nachweis von serösen tubaren intraepithelialen Carcinomen (STIC) .....                               | 78        |
| 7.2      | Vorgehen bei low-grade serösem Ovarialkarzinom (LGSOC) .....                                                      | 79        |

|           |                                                                                                         |            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.3       | Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms .....                                                    | 81         |
| 7.3.1     | Umfang der operativen Therapie (Staging)/Operationsschritte .....                                       | 81         |
| 7.3.2     | Management des inkomplett operierten frühen Ovarialkarzinoms .....                                      | 83         |
| 7.3.3     | Fertilitätserhalt .....                                                                                 | 84         |
| 7.3.4     | Endoskopische Operationsverfahren.....                                                                  | 85         |
| 7.4       | Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms .....                                         | 86         |
| 7.4.1     | Operationsziel .....                                                                                    | 86         |
| 7.4.2     | Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.....                                            | 87         |
| 7.4.3     | Multiviszerale Resektionen .....                                                                        | 88         |
| 7.4.4     | Inadäquat operiertes Ovarialkarzinom .....                                                              | 89         |
| 7.4.5     | OP-Zeitpunkt und präoperative Chemotherapie.....                                                        | 90         |
| 7.4.6     | Second-Look-OP .....                                                                                    | 91         |
| <b>8</b>  | <b>Systemische Primärtherapie .....</b>                                                                 | <b>92</b>  |
| 8.1       | Systemische Primärtherapie des frühen Ovarialkarzinoms .....                                            | 92         |
| 8.1.1     | Substanzen, Mono- oder Kombinationstherapie und Dauer der Therapie .....                                | 93         |
| 8.2       | Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms .....                                 | 94         |
| 8.3       | Einsatz von HIPEC.....                                                                                  | 99         |
| 8.4       | Dosisdichte und Dosisintensität.....                                                                    | 101        |
| 8.5       | Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo/Strahlentherapien .....                                  | 102        |
| 8.6       | Therapiemonitoring.....                                                                                 | 103        |
| <b>9</b>  | <b>Rezidivtherapie.....</b>                                                                             | <b>104</b> |
| 9.1       | Rezidivpopulationen.....                                                                                | 104        |
| 9.2       | Systemische Rezidivtherapie .....                                                                       | 106        |
| 9.2.1     | Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (platin-resistentes Rezidiv) .....  | 106        |
| 9.2.2     | Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten platin-haltigen Therapie (platin-sensitives Rezidiv) ..... | 109        |
| 9.3       | Operative Rezidivtherapie.....                                                                          | 113        |
| 9.4       | Strahlentherapie in der Behandlung von Rezidiven .....                                                  | 114        |
| <b>10</b> | <b>Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie .....</b>                                                 | <b>116</b> |
| 10.1      | Nachsorge und Rehabilitation .....                                                                      | 116        |

|           |                                                                                   |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 10.1.1    | Rehabilitation .....                                                              | 116        |
| 10.1.2    | Nachsorge .....                                                                   | 117        |
| 10.1.3    | Survivorship (Krankheitsgeschichte von $\geq 5$ Jahren): Nachsorge Vorsorge ..... | 124        |
| 10.1.4    | Postoperative Hormontherapie (HT) .....                                           | 126        |
| 10.2      | Psychoonkologie .....                                                             | 128        |
| <b>11</b> | <b>Palliativmedizin .....</b>                                                     | <b>130</b> |
| <b>12</b> | <b>Borderlinetumoren (BOT) .....</b>                                              | <b>132</b> |
| 12.1      | Definition .....                                                                  | 132        |
| 12.2      | Operative Therapie .....                                                          | 133        |
| 12.3      | Inkomplett operierte BOT .....                                                    | 133        |
| 12.4      | Fertilitätserhaltende Operation bei BOT .....                                     | 134        |
| 12.5      | Systemische Therapie bei BOT .....                                                | 135        |
| <b>13</b> | <b>Keimstrangstromatumoren des Ovars .....</b>                                    | <b>136</b> |
| 13.1      | Diagnostik .....                                                                  | 136        |
| 13.2      | Operative Therapie .....                                                          | 137        |
| 13.3      | Systemische Therapie .....                                                        | 138        |
| 13.4      | Nachsorge .....                                                                   | 139        |
| <b>14</b> | <b>Keimzelltumoren des Ovars .....</b>                                            | <b>140</b> |
| 14.1      | Diagnostik .....                                                                  | 140        |
| 14.2      | Operative Therapie .....                                                          | 140        |
| 14.3      | Systemische Therapie .....                                                        | 141        |
| 14.4      | Nachsorge .....                                                                   | 143        |
| <b>15</b> | <b>Versorgungsstrukturen .....</b>                                                | <b>144</b> |
| <b>16</b> | <b>Qualitätsindikatoren .....</b>                                                 | <b>145</b> |
| <b>17</b> | <b>Anhänge .....</b>                                                              | <b>150</b> |

---

|      |                                            |            |
|------|--------------------------------------------|------------|
| 17.1 | Übersicht der Änderungen in Version 6..... | 150        |
| 18   | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>           | <b>153</b> |
| 19   | <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>         | <b>155</b> |
| 20   | <b>Literaturverzeichnis .....</b>          | <b>156</b> |



# 1 Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

## 1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



## 1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 6.1, 2026, AWMF-Registernummer: 032-035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

## 1.6 Bisherige Änderungen

Version 6.1 (Juni 2025): Ergänzung einer Empfehlung zu Mirvetuximab-Soravtansin [Empfehlung 9.6](#)

## 1.7 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## 1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte

Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

## 1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

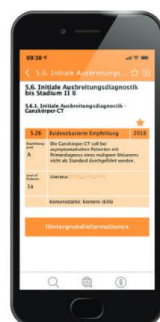
Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, welche über die folgenden Seiten zugänglich ist:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>)
- AWMF (<http://awmf.org>)
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport
- Foliensatz

Die Leitlinie ist zudem in einem digitalen Format in der App und im Leitlinien-Hub des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.



iOS-App



Android



Weitere Informationen unter: <https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/> bzw. [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/)

## 1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.10.1 Koordination

#### Redaktionsteam dieser Leitlinie

Das Redaktionsteam der Leitlinie besteht aus den folgenden Personen:

- Prof. Dr. Uwe Wagner (Koordinator, DGGG)
- Prof. Dr. Pauline Wimberger (Koordinatorin DGGG)
- Alexander Reuß (Ko-Koordinator)

#### Wissenschaftlicher Beirat

Der Beirat des Redaktionsteams besteht aus den folgenden Personen:

- Prof. Dr. Philipp Harter
- Prof. Dr. Frederik Marmé
- Prof. Dr. Sven Mahner
- Prof. Dr. Jalid Sehouli

### 1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

An der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Organisationen und deren Vertreter beteiligt. Sowohl alle relevanten Fachgesellschaften als auch Vertreter der betroffenen Patientinnen waren direkt beteiligt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)                      | Personen                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| AGO-Studiengruppe                                                                    | Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt |
| Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich (AGO AT)                 | Prof. Dr. Edgar Petru         |
| Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)                             | Prof. Dr. Joachim Weis        |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Arbeitsgruppe                           | Prof. Dr. Annette Hasenburg   |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)                  | Prof. Dr. Annette Hasenburg   |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS) | PD Dr. Andreas Willer         |
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)                         | Prof. Dr. Dirk Vordermark     |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)              | Personen                                                |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO) | Prof. Dr. Rachel Würstlein                              |
| Berufsverband der Frauenärzte (BVF)                                          | Dr. Klaus König                                         |
| Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)                   | Prof. Dr. Doris Mayr<br>PD Dr. Annette Staebler         |
| Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)                          | Prof. Dr. Peter Niehoff                                 |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)            | Prof. Dr. Jörg Pelz                                     |
| Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)           | Prof. Dr. Dennis Nowak                                  |
| Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)                               | Prof. Dr. Olaf Ortmann                                  |
| Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)                | Prof. Dr. Jacobus Pfisterer<br>Prof. Dr. Ingo Runnebaum |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)      | Prof. Dr. Diana Lüftner                                 |
| Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)                                 | Prof. Dr. Anke Bergmann                                 |
| Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)                              | Dr. Kim Luley                                           |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)                               | Prof. Dr. Jörg Kotzerke                                 |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)                             | Dr. Bernd Oliver Maier                                  |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)                                   | Prof. Dr. Doris Mayr<br>PD Dr. Annette Staebler         |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)                             | Prof. Dr. Katja Lindel                                  |
| Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)               | Doreen Sallmann                                         |
| Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)                 | Prof. Dr. Dieter Grab                                   |
| Deutsche Menopause Gesellschaft (DMG)                                        | Prof. Dr. Thomas Römer                                  |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)           | Personen                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)                                        | Dr. Theresa Mokry                                                                                     |
| Eingeladenen Fachexperten ohne Mandat                                     | Dr. Alexander Burges<br>Prof. Dr. Philipp Harter<br>Prof. Dr. Sven Mahner<br>Prof. Dr. Frederik Marmé |
| Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)                             | Bettina Onnasch                                                                                       |
| Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)            | Dr. Gabriele Calaminus                                                                                |
| Gynäkologische Krebserkrankungen Deutschland (GynKD)                      | Andrea Krull                                                                                          |
| Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK) | Kerstin Paradies                                                                                      |
| Methodische Begleitung                                                    | Dr. Markus Follmann<br>Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer<br>Dr. Ilka Luckas<br>Dr. Monika Nothacker       |
| Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)        | Prof. Dr. Jalid Sehouli                                                                               |
| Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)       | Prof. Dr. Daniel Fink                                                                                 |

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) verzichtete nach Anfrage auf eine Beteiligung an der Aktualisierung.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

### 1.10.3 Patientenbeteiligung

Vertreterinnen von Patientinnenorganisationen waren direkt an der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie beteiligt (siehe Übersicht der beteiligten Organisationen und Personen).

### 1.10.4 Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie (OL)

- Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF-IMWi)
- Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Berlin (OL-Office)
- Dipl. Soz.-Wiss. Thomas Langer, Berlin (OL-Office)

Durch externe Auftragnehmer

- A. Reuß, Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Philipps Universität Marburg,
- PD Dr. S. Wesselmann MBA, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Bereich Zertifizierung (Aktualisierung der Qualitätsindikatoren)
- Dr. Johannes Rückher, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Bereich Zertifizierung (Aktualisierung der Qualitätsindikatoren)

Durch die federführende Fachgesellschaft

- Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

## 1.11 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 2: Abkürzungen

| Abkürzung | Erläuterung                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| AG        | Arbeitsgruppe                                                                     |
| AGO       | Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG                                    |
| AUC       | Area under the curve                                                              |
| AWMF      | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| bds       | beiderseits                                                                       |
| BMI       | Body-Mass-Index                                                                   |
| BOT       | Borderlinetumor                                                                   |
| BPM       | beidseitige prophylaktische Mastektomie                                           |
| BRCA1/2   | Breast Cancer Associated Gene 1/2                                                 |
| BSO       | Bilaterale Salpingo-Oophorektomie                                                 |
| CI        | Confidence interval                                                               |

| Abkürzung | Erläuterung                                                                                       |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRS       | Chemotherapie Response Score                                                                      |
| CT        | Computertomographie                                                                               |
| DKG       | Deutsche Krebsgesellschaft e.V.                                                                   |
| DNA       | Deoxyribonucleic acid                                                                             |
| EG        | Empfehlungsgrad, A=starke Empfehlung, B=Empfehlung, C= offene Empfehlung                          |
| EK        | Expertenkonsens (siehe zur Erläuterung Kapitel "Expertenkonsens" unter "Grundlagen der Methodik") |
| EORTC     | European Organisation for Research and Treatment of Cancer                                        |
| EPT       | Östrogen-Gestagen-Therapie                                                                        |
| ET        | Östrogen-Therapie                                                                                 |
| FIGO      | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique                                         |
| GCT       | Granulosa Cell Tumor                                                                              |
| GenDG     | Gendiagnostikgesetz                                                                               |
| GIS       | genomic instability score                                                                         |
| GOG       | Gynecologic Oncology Group                                                                        |
| HBOC      | Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome                                                         |
| HGSC      | High-grade serous cancer                                                                          |
| HGSOC     | high grade serous ovarian carcinoma                                                               |
| HIPEC     | Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie                                                        |
| HR        | Hazard ratio                                                                                      |
| HRD       | Homologous recombination deficiency                                                               |
| HT        | Hormontherapie                                                                                    |



| Abkürzung | Erläuterung                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------------------|
| IMRT      | intensitätsmodulierte Radiotherapie                              |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT       | Intention to treat                                               |
| KI        | Konfidenzintervall                                               |
| LGSC      | Low-grade serous carcinoma                                       |
| LNE       | Lymphonodektomie/ Lymphadenektomie                               |
| LOH       | Loss Of Heterozygosity                                           |
| MRT       | Magnetresonanztomographie                                        |
| MSI       | Mikrosatelliteninstabilität                                      |
| NACT      | neoadjuvante Chemotherapie                                       |
| NHS       | National Health Service (UK)                                     |
| NOS       | Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)         |
| OC        | Ovarian Cancer                                                   |
| OEGGG     | Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe   |
| OL        | Leitlinienprogramm Onkologie                                     |
| OP        | Operation                                                        |
| OS        | Gesamtüberleben / overall survival                               |
| PEI       | Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid                                   |
| PET       | Positronen-Emissions-Tomographie                                 |
| PFS       | progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)  |
| PIPAC     | Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy                 |

| Abkürzung | Erläuterung                                                                                                                                    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PLCO      | Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening                                                                                        |
| PPV       | positiver prädiktiver Wert / positive predictive value                                                                                         |
| QI        | Qualitätsindikator                                                                                                                             |
| QoL       | Lebensqualität / Quality of Life                                                                                                               |
| RCT       | Randomisierte klinische Studien                                                                                                                |
| RR        | Relatives Risiko                                                                                                                               |
| SCSOCS    | Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening                                                                                              |
| SIGN      | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                                                                                    |
| ST        | Statement                                                                                                                                      |
| STIC      | Sterous Tubar Intraepithelial Carcinoma                                                                                                        |
| TNM       | System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) |
| TVS       | Transvaginalsonographie                                                                                                                        |
| UKCTOCS   | UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening                                                                                             |
| VEGF      | Vascular endothelial growth factor                                                                                                             |
| WART      | Whole Abdomen Radiation                                                                                                                        |
| WHO       | World Health Organization / Welt-Gesundheitsorganisation                                                                                       |

## 2 Einführung

### 2.1 Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ ist ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit Borderlinetumoren und bösartigen Tumoren der Eierstöcke, der Tuben und des Peritoneums einschließlich der Keimstrang-Stroma- und Keimzelltumoren.

Sie dient dazu, den Patientinnen dem jeweiligen Stand der Erkrankung angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Die durch die Delegierten der Fachgesellschaften und Studiengruppen für die nationale S3-Leitlinie festgelegten Empfehlungen und Statements basieren dabei insbesondere auf methodisch hochwertigen Publikationen. Bei der Erarbeitung dieser nationalen S3-Leitlinie wurden Aussagen und Empfehlungen einer Reihe von internationalen Leitlinien eingearbeitet. Die Ergebnisse internationaler Studien und Metaanalysen zur Diagnostik und Therapie wurden berücksichtigt. Um die Transparenz des Entstehungsprozesses der Leitlinie und die zugehörige Evidenz darzulegen, sind sämtliche Empfehlungen und Statements mit den zugrunde liegenden Literaturstellen, Levels of Evidence (LoE) und Empfehlungsgraden nachvollziehbar verknüpft.

Die vorgelegte Leitlinie soll Grundlagen für handlungsrelevante ärztliche Entscheidungsprozesse liefern. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung in der Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren zu garantieren und die Basis für eine individuell adaptierte, qualitätsgesicherte Therapie bieten. Die vorliegende S3-Leitlinie erlaubt die flächendeckende Umsetzung einer interdisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Therapie maligner Ovarialprozesse. Ziel der flächendeckenden Verbreitung und Implementierung der S3-Leitlinie ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung und auch beim Rezidiv zu optimieren. Dadurch soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Die Leitliniengruppe hat dabei klinische und aus Patientinnensicht relevante Fragestellungen erarbeitet und diese im Kontext internationaler Leitlinien und Literatur beantwortet. Ziele, Aufgaben und Erstellungsprozess der Leitlinie sind zusätzlich im begleitenden Methodenreport detailliert beschrieben. Die Leitlinie gibt auf die folgenden Fragestellungen Antworten:

Früherkennung (siehe Kapitel 3.2)

- Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung?
- Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening von Risikopopulationen?

Diagnostik (siehe Kapitel 3.3)

- Welche Symptome weisen auf ein Ovarialkarzinom hin?
- Welches ist die beste Methode für die Diagnostik eines Ovarialkarzinoms?

- Gibt es eine verlässliche präoperative Methode für die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorresektion oder der Ausdehnung der Erkrankung?
- Welches ist die beste Methode für die Diagnostik eines Ovarialkarzinomrezidivs?

Genetik (siehe Kapitel 5.1)

- Gibt es eine verbindliche Definition der Risikopopulation?

Prävention (siehe Kapitel 5.3)

- Beeinflusst eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) das Ovarialkarzinomrisiko?

Risikofaktoren (siehe Kapitel 5.4)

- Beeinflussen orale Kontrazeptiva und eine Sterilisation das Ovarialkarzinomrisiko?
- Beeinflusst eine Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause das Ovarialkarzinomrisiko?
- Beeinflussen Menarche- und Menopausenalter das Ovarialkarzinomrisiko?
- Beeinflussen Parität und Laktation das Ovarialkarzinomrisiko?
- Beeinflusst der Body-Mass-Index (BMI) das Ovarialkarzinomrisiko?

Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren (siehe Kapitel 6)

- Welche Prädiktions- und Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll?

Operative Therapie: Vorgehen bei Nachweis von serösen tubaren intraepithelialen Carcinomen (STIC) (siehe Kapitel 7.1)

- Wie hoch ist das Risiko eines bereits vorliegenden invasiven Prozesses bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinomes (STIC)?

Operative Therapie: Frühes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 7.2)

- Welchen Umfang hat die operative Therapie (Staging)? Gibt es Minimalanforderungen und welche OP-Anteile/Schritte sind darin enthalten?
- Wie sieht das Management des inkomplett operierten frühen OC aus? Was bringt eine Re-Staging-OP bezüglich Stadieneinteilung (und nachfolgend adäquater Therapie) bzw. Überleben?
- Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitätserhaltende Operation gerechtfertigt (inkl. Beratung über aktuelle Erfolgsraten)?
- Welchen Stellenwert haben endoskopische Operationsverfahren?

Operative Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 7.3)

- Welches Ziel hat die operative Therapie?
- Welchen Stellenwert haben multiviszzerale Resektionen?
- Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem Ovarialkarzinom?
- Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)?
- Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorresektion?

### Systemische Therapie: Frühes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 8.1)

- Gibt es Subgruppen von Patientinnen, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?
- Frühes Ovarialkarzinom: Was ist die optimale Therapie (Substanzen, Monotherapie oder Kombination, Dauer der Therapie)?

### Systemische Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 8.2)

- Welche ist/sind die derzeitigen Standardtherapie(n)?
- Welche Rolle spielen Dosisdichte und Dosisintensität?
- Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie?
- Gibt es Subgruppen von Patientinnen, die mehr oder weniger oder gar nicht von einer bestimmten Therapie profitieren?
- Welche Rolle spielt das Therapiemonitoring?

### Rezidivtherapie (siehe Kapitel 9)

- Wie werden Rezidivpopulationen definiert, die eine spezifische Therapie benötigen? Wann ist eine Therapie mit welchen therapeutischen Zielen indiziert?
- Welche Standardtherapien in Abhängigkeit von der Rezidivpopulation existieren und wie sollen diese durchgeführt werden?
- Welchen Stellenwert hat die Rezidivoperation?
- Wie ist das Vorgehen beim Vorliegen einer BRCA-Mutation?

### Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie, Palliativtherapie (siehe Kapitel 10)

- Welche Ziele verfolgt die Nachsorge?
- Welche Untersuchungen sind in der Nachsorge sinnvoll? Welchen Stellenwert hat der Tumormarker CA 125 in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms?
- Erhöht eine postoperativ verordnete Hormontherapie das Risiko für ein Ovarialkarzinom und/oder das Gesamtüberleben?
- Welche psychoonkologische und psychosoziale Unterstützung sollten Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten?
- Wie stellt sich eine palliativmedizinische Betreuung beim Ovarialkarzinom dar?

### Borderlinetumoren (BOT) (siehe Kapitel 12)

- Wie sind BOT definiert?
- Welchen Umfang hat die operative Therapie von BOT?
- Wie sieht das Management des inkomplett operierten BOT aus?
- Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitätserhaltende Operation beim BOT gerechtfertigt?
- Welchen Stellenwert hat eine systemische Therapie bei BOT?

### Keimstrangstromatumoren des Ovars (siehe Kapitel 13)

- Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren?
- Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimstrangstromatumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitätserhaltenden Operation?
- Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimstrangstromatumoren?
- In welcher Form erfolgt die Nachsorge der Keimstrangstromatumoren?

Keimzelltumoren des Ovars (siehe Kapitel 14)

- Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimzelltumoren?
- Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimzelltumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitätserhaltenden Operation?
- Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimzelltumoren?
- Welche Besonderheiten hat die Nachsorge bei Keimzelltumoren?

Versorgungsstrukturen (siehe Kapitel 15)

- Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Behandlung eines Ovarialmalignoms notwendig?

## 2.1.2 Adressaten

Die Zielorientierung der Leitlinie umfasst die Beratung von Hochrisikogruppen, die Diagnostik, die operative und systemische Therapie der frühen und fortgeschrittenen Stadien sowie die Behandlung seltener histologischer Subtypen. Großer Wert wird auf die Nachsorge, Rehabilitationsmaßnahmen, palliative Therapie und psychoonkologische Betreuung gelegt.

Die Empfehlungen richten sich an Ärztinnen und Ärzte sowie Angehörige von Berufsgruppen der an der Leitlinie beteiligten Fachrichtungen, d.h. Gynäkologie, Geburtshilfe, Rehabilitationswissenschaft, Radioonkologie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Endokrinologie, Hämatologie und Medizinische Onkologie, Innere Medizin, Nuklearmedizin, Palliativmedizin, Pathologie, Humangenetik. Dies gilt sowohl für den stationären als auch den ambulanten Bereich. Durch die eigenständigen Themenkomplexe Screening und Nachsorge sind auch niedergelassene Ärztinnen und Ärzte wichtige Adressaten der Leitlinie.

Darüber hinaus soll sie Betroffenen und Ratsuchenden zur Orientierung dienen und eine Grundlage für die im Aufbau befindlichen Gynäkologischen Krebszentren bilden.

Bei dieser Leitlinie sind auch die Fachgesellschaften aus der Schweiz und Österreich einbezogen, sodass sich der Geltungsbereich damit auf den deutschsprachigen Raum bezieht.

## 2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, maximal aber 5 Jahre. Es ist vorgesehen, die Inhalte der Leitlinie im Rahmen in regelmäßigen (geplant sind derzeit jährliche) Abständen auf Basis aktueller Studiendaten und neuer Publikationen sowie Rückmeldungen aus der Leitliniengruppe zu prüfen und gegebenenfalls zu aktualisieren. Hierzu wird einmal jährlich eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbeurteilung durchgeführt.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an: [ovarialkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:ovarialkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de) adressiert werden.

## 2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

### 2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in der folgenden Tabelle aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

**Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN**

| Bezeichnung | Erläuterung                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1++         | Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)                                                                                                                                                                      |
| 1+          | Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)                                                                                                                                                                                |
| 1-          | Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)                                                                                                                                                                                                     |
| 2++         | Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist. |
| 2+          | Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.                                                                                              |
| 2-          | Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist.                                                                                                                |
| 3           | Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 4           | Expertenmeinung                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

### 2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.3.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe 2.3.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe die folgende Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

**Tabelle 4: Verwendete Empfehlungsgrade**

| Bezeichnung | Erläuterung                                                                                 |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| A           | Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht |
| B           | Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht   |
| 0           | offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann          |

**Tabelle 5: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke**

| Bezeichnung                    | Erläuterung                               |
|--------------------------------|-------------------------------------------|
| Starker Konsens                | > 95% Zustimmung der Stimmberechtigten    |
| Konsens                        | > 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung       | > 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten |
| Keine mehrheitliche Zustimmung | < 50% Zustimmung der Stimmberechtigten    |

### 2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

### 2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solcher ausgewiesen. Für die Graduierung der konsensbasierten Empfehlungen werden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung A/B/0 (siehe oben).



### 2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Bei der Aktualisierung der Leitlinie wurde der Umgang mit Interessenkonflikten fortgeführt. Die von den Mitgliedern der Leitliniengruppe angegebenen Sachverhalte und Beziehungen wurden durch das Redaktionsteam bewertet. Hinsichtlich des Umgangs mit Interessenkonflikten wurde die folgende Regel umgesetzt:

- Mitglieder mit Col mit geringer Relevanz übernehmen keine Leitungsfunktionen (z. B. Arbeitsgruppenleitung),
- Mitglieder mit Col mit moderater Relevanz werden nicht an Abstimmungen teilnehmen.
- Mitglieder mit Col mit hoher Relevanz werden bei der Diskussion über spezifische Themen ausgeschlossen.

Für die Einschätzung der offengelegten Interessenkonflikte wurden die folgenden Kategorien verwendet:

- 0 = Keine Konflikte
- 1 = Col mit geringer Relevanz
- 2 = Col mit moderater Relevanz
- 3 = Col mit hoher Relevanz

Als Interessenkonflikt mit moderater Relevanz wurden jegliche finanzielle Verbindungen mit Herstellern von Produkten gewertet, die Gegenstand der Aktualisierung sind (in dieser Aktualisierung vorwiegend PARP-Inhibitoren betreffend).

Als Interessenkonflikt mit hoher Relevanz wurden sämtliche Sachverhalte gewertet, die auf Eigentümerinteressen (Patent, direkter Aktienbesitz) in Bezug auf die diskutierten Themen hinweisen.

Bei den Themen zur systemischen Rezidiv-Therapie in der Aktualisierung 2022/23 erfolgte die Abstimmung unter Enthaltung derjenigen Leitliniengruppenmitglieder, für die ein Interessenkonflikt von moderater Relevanz besteht.

Die offengelegten Angaben zu Interessenkonflikten sowie der Umgang mit Interessenkonflikten bei der Aktualisierung ist im Leitlinienreport hinterlegt.

## 3 Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik

### 3.1 Epidemiologie

Quelle für die folgenden Angaben: [\[1\]](#)

An Ovarialkarzinomen erkrankten im Jahr 2018 7300 Frauen. Mit 3,1 % aller bösartigen Neubildungen der Frauen und 5,2 % aller Krebssterbefälle ist der Eierstockkrebs damit nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Die Erkrankungsraten steigen bis zum fünfundachtzigsten Lebensjahr an. 5-10 % aller bösartigen Erkrankungen des Eierstocks treten bereits unter dem 45. Lebensjahr auf. Hierbei handelt es sich dann jedoch meistens um den Typ des Keimzelltumors.

1 von 72 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs

Eine Früherkennung, die durch ein flächendeckendes Screening ermöglicht werden könnte, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt ohne einen Einfluss auf die Sterblichkeit geblieben. Ca. 75 % der Fälle werden seit Jahrzehnten in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [\[2\]](#).

Trotz Entwicklung eines umfangreichen, operativen Therapiekonzeptes und moderner medikamentöser Behandlung einschließlich des Einsatzes eines monoklonalen Antikörpers ist die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane eher schlecht, was allerdings insbesondere am meist fortgeschrittenen Tumorstadium bereits bei Erstdiagnose liegt.

Das relative 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei ca. 43 % über alle Stadien.

### 3.2 Früherkennung

#### 3.2.1 Screening bei Normalbevölkerung

| 3.1                        | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                   | geprüft 2024 |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                  | Ein Screening mit CA 125 und TVS konnte bisher keine Reduktion der Mortalität nachweisen.                                                                                                                                    |              |
| Evidenzlevel<br><b>1++</b> | <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[4]</a> , <a href="#">[5]</a> , <a href="#">[6]</a> , <a href="#">[7]</a> , <a href="#">[8]</a> , <a href="#">[9]</a> , <a href="#">[10]</a> , <a href="#">[11]</a> , <a href="#">[12]</a> |              |
|                            | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                              |              |

| 3.2                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                       | geprüft 2024 |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Ein generelles Screening soll nicht durchgeführt werden.                                                                                                                         |              |
| Evidenzlevel<br><b>1++</b>  | <a href="#">[8]</a> , <a href="#">[12]</a> , <a href="#">[6]</a> , <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[4]</a> , <a href="#">[10]</a> , <a href="#">[11]</a> , <a href="#">[9]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                  |              |

Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung ist ein generelles Screening für das Ovarialkarzinom problematisch: Randomisierte Multicenterstudien konnten keinen Effekt eines generellen Screenings mittels transvaginalen Ultraschall oder Tumormarkerbestimmungen (CA 125) auf die Überlebensraten nachweisen, hinzu kommt das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei operativen Interventionen falschpositiver Patientinnen.

In 2 prospektiv randomisierten Studien zur Klärung des Effekts des Screening mit CA 125 Bestimmungen und transvaginaler Sonographie [\[7\]](#), [\[12\]](#) konnte kein signifikanter Effekt auf die Mortalität nachgewiesen werden.

In der PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening) – Studie [\[7\]](#) wurden im Rahmen des Screenings auf ein Ovarialkarzinom im Zeitraum von 1993 bis 2001 insgesamt 78216 asymptomatische Frauen zwischen 55 und 74 Jahren in eine Studiengruppe (n=39105) mit jährlichen Bestimmungen des CA 125 und jährlichen Ultraschalluntersuchungen und eine Kontrollgruppe (n=39111) ohne Screeningmaßnahmen randomisiert. Als pathologisch wurden ein CA 125 > 35 U/ml oder ein Ovarialvolumen > 10cm<sup>3</sup>, Ovarialzysten > 10cm<sup>3</sup> oder Ovarialzysten mit soliden oder papillären Anteilen gewertet. Die Ergebnisse des Screenings wurden dem behandelnden Arzt der Patientinnen übermittelt, das weitere Vorgehen lag im Ermessen des behandelnden Arztes. In der Studiengruppe wurden im Untersuchungszeitraum 212 und in der Kontrollgruppe 176 Ovarialkarzinome registriert. Dies entspricht einer Inzidenz von 5,7 pro 10000 Frauenjahre in der Studiengruppe und von 4,7 pro 10000 Frauenjahre in der Kontrollgruppe. Die Mortalität in der Studiengruppe betrug 3,1 pro 10000 Frauenjahre, in der Kontrollgruppe 2,6 pro 10000 Frauenjahre. In der Studiengruppe erwiesen sich 3285 pathologische Befunde als falsch positiv, davon wurden 1080 Fälle invasiv abgeklärt, 163 (15%) davon mit schwerwiegenden Komplikationen.

Die Autoren zogen aus den Ergebnissen den Schluss, dass durch ein Screening nach dem o.g. Protokoll keine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität von Frauen mit einem durchschnittlichen Ovarialkarzinomrisiko erreicht wird, aber das untersuchungsbedingte Morbiditätsrisiko in der Studiengruppe erhöht ist. Eine kürzlich publizierte Aswertung der Mortalitätsergebnisse der PCLO-Studie nach einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 19 Jahren (median 14,7 Jahre, also 2,3 Jahre länger als in der Hauptanalyse) hat ebenfalls keinen Mortalitätsbenefit durch das Screenings zeigen können. Die Studie weist eine Reihe von Limitationen auf: Hauptkritikpunkte sind die unzureichenden Ultraschallkriterien und das Fehlen eines verbindlichen Algorithmus bei pathologischen Befunden.

In der UKCTOCS (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) - Studie [5], [12] wurden im Zeitraum zwischen 2001 und 2005 insgesamt 202638 asymptomatische Frauen zwischen 50 und 74 Jahren in zwei Studiengruppen mit jährlichem Ultraschall-screening (n=50639) oder einem abgestuften Screening mit CA-125-Bestimmungen und Ultraschalluntersuchungen (n=50640) und einer Kontrollgruppe ohne Screeningmaßnahmen (n=101359) randomisiert. Als pathologisch wurden alle komplexen Cysten und Cysten mit einem Volumen > 60cm<sup>3</sup> gewertet. Als Schwellenwert für die CA-125-Bestimmungen wurde das Überschreiten einer Risikoschwelle von 1/500, in dessen Berechnung die Einzelwerte, Veränderungen von Jahr zu Jahr und das altersbedingte Risiko für ein Ovarialkarzinom eingingen, herangezogen. Sowohl im abgestuften Screening mit CA-125-Bestimmungen und Ultraschalluntersuchung als auch im reinen Ultraschallscreening erfolgte eine invasive Abklärung nur bei positivem Wiederholungsbefund durch eine Ultraschall-experten. Im reinen Ultraschallscreening wurden 5779 Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt, davon wurden 845 (1,8%) invasiv abgeklärt. Es wurden insgesamt 45 primäre Ovarialkarzinome (hierzu wurden allerdings auch 20 Borderlinetumoren einklassifiziert) diagnostiziert. Im reinen Ultraschallscreening betrug die Sensitivität 84,9%, die Spezifität 98,2 und der positive Vorhersagewert 5,3%. Im abgestuften Screening mit CA-125-Bestimmungen und konsekutiver Sonographie wurden 4355 Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt, davon wurden 97 (0,2%) invasiv abgeklärt. Es wurden 42 primäre Ovarialkarzinome (darunter jedoch 8 Borderlinetumoren) diagnostiziert. Im abgestuften Screening betrug die Sensitivität 89,4%, die Spezifität 99,8% und der positive Vorhersagewert 43,3%. In beiden Screeningstrategien wurden knapp 50% der diagnostizierten Karzinome in den Stadien I oder II diagnostiziert.

Nach einem medianen Follow up von 11,1 Jahren (bis 31.12.2014) konnten 202546 (>99,9%) der Fälle ausgewertet werden: im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 1282 (0,6%) Ovarialkarzinome diagnostiziert: 338/50624 (0,7%) im abgestuften Screening, 314/50623 (0,6%) im reinen Ultraschallscreening und 630/101299 (0,6%) in der Kontrollgruppe.

Am Ovarialkarzinom verstorben waren im abgestuften Screeningkollektiv 148/50624 Frauen (0,29%), nach reinem Ultraschall-Screening 154/50623 Frauen (0,3%) und 347/101299 in der Kontrollgruppe (0,34%). Daraus ergibt sich eine Reduktion der Mortalität von 15% nach abgestuftem Screening und von 11% nach reinem Ultraschallscreening. Die Reduktion der Mortalität erreichte allerdings erst nach nachträglichem Ausschluß prävalenter Fälle und unter Ausschluß von extra-ovariellen Ovarialkarzinomen Signifikanzniveau, was methodisch als sehr kritisch zu bewerten ist. Die Autoren stellen die Hypothese auf, daß sich ein positiver Effekt auf die Mortalität erst verzögert manifestieren könnte und planen eine Ausweitung des Follow up. Unter Berücksichtigung der Daten aus der primären Analyse gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine statistisch signifikante Evidenz für eine Reduktion der Mortalität durch die untersuchten Screeningmaßnahmen.

Ein Trend zu niedrigeren Tumorstadien im Screeningkollektiv wurde auch in der SCSOCS (Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening)-Studie registriert (Kobayashi, Yamada et al. 2008): nach Randomisierung von 82487 asymptomatischen postmenopausalen Frauen in eine Studiengruppe mit jährlichen CA-125-Bestimmungen und Ultraschalldiagnostik (n=41688) oder eine Kontrollgruppe ohne Screeningmaßnahmen (n=40799) ergab sich in der Studiengruppe ein Trend zu einem höheren Anteil der Tumorstadien I und II als in der Kontrollgruppe (63% vs. 38%). Daten zur Mortalität wurden aus dieser Studie bisher nicht publiziert.

Im Kentucky Ovarian Cancer Screening Trial wurde im Zeitraum von 1987 bis 2011 in einer nicht randomisierten Kohortenstudie (n=37293) der Effekt eines Ultraschall-screenings auf das Tumorstadium bei Diagnosestellung und das krankheitsbedingte Langzeitüberleben von Frauen mit epitheliale Ovarialkarzinom untersucht [9]. In die Untersuchung gingen asymptomatische Frauen >50 Jahre oder Frauen mit positiver Familienanamnese >25 Jahre ein, bei denen jährliche Ultraschalluntersuchungen des kleinen Beckens durchgeführt wurden. Als pathologisch wurden Cysten mit soliden Anteilen oder einfache Cysten mit einem Volumen > 20 cm<sup>3</sup> gewertet. Bei einem positiven Screeningergebnis wurde nach 4-6 Wochen eine Wiederholungsuntersuchung durchgeführt, eine invasive Abklärung erfolgte nur bei Befundbestätigung durch weiterführende Ultraschalluntersuchungen (IOTA-Kriterien, [10], [11]). Die Untersuchungskohorte wurde mit einer gleich großen Kohorte aus derselben geographischen Region, die nicht gescreent wurde, verglichen. Im Untersuchungskollektiv wurden 523 Fälle (1,4%) invasiv abgeklärt, davon wurden 61 invasive Karzinome und 15 nicht invasive Borderlinetumoren diagnostiziert. Die Sensitivität des Screenings betrug 86,4%, die Spezifität 98,8% und der positive Vorhersagewert 14,5%. 70% der gescreenten Frauen wurden im Stadium I oder II operiert vs. 27% in der nicht gescreenten Vergleichskohorte. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Frauen mit invasiven Ovarialkarzinomen lag in der gescreenten Kohorte signifikant höher als in der Vergleichskohorte (74,8% vs. 53,7%). Die Autoren schließen aus den Daten, dass jährliches Ultraschall-screening asymptomatischer Frauen die Detektionsraten des Ovarialkarzinoms in den Frühstadien und die 5-Jahres-Überlebensrate erhöht. Diese Aussage wird limitiert durch das nicht randomisierte Studiendesign und das hinsichtlich des Lebensalters und des Risikoprofils heterogene Untersuchungskollektiv. Eine weitere wichtige Limitation ist wie bereits in der UKCTOC auch in dieser Studie, dass Borderlinetumoren als Karzinom gewertet wurden. Borderlinetumoren haben eine exzellente Prognose und verhalten sich klinisch eher wie gutartige Tumore.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass keine der abgeschlossenen prospektiv randomisierten Studie eine Verbesserung der krankheitsbedingten Mortalität des Ovarialkarzinoms durch transvaginale Sonographie oder CA-125-Bestimmungen nachweisen konnte [7], [12], [13]. Deshalb kann ein generelles Screening mit Ultraschall und/oder CA-125-Bestimmung zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms nicht empfohlen werden. Im Schrifttum ergeben sich allerdings Hinweise auf eine Verschiebung der Tumorstadien zugunsten der Frühstadien und eine Verbesserung der Prognose (mit den vorgenannten Einschränkungen hinsichtlich der Borderlinetumore), gleichzeitig kann durch Einsatz eines stringenten Algorithmus bei auffälligen Befunden die falsch positive Rate vermindert werden [5], [6], [9]. Wenn auf der Grundlage dieser Daten Ultraschalluntersuchungen des kleinen Beckens oder CA-125-Bestimmungen im Rahmen von Früherkennungsmaßnahmen durchgeführt werden, sind Maßnahmen zur Vermeidung unnötiger invasiver Eingriffe sowie eine eingehende Aufklärung der Patientinnen über die Limitationen und Risiken der Untersuchung unerlässlich.

### 3.2.2 Früherkennung bei Risikopopulationen

Zur Risikopopulation zählen Angehörige von an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen, bei denen eine krankheitsrelevante pathogene Keimbahnmutation nachgewiesen wurde.

Zur Definition von Risikopopulationen siehe Kapitel 5.

| 3.3       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                       | modifiziert 2024 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>EK</b> | Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn Angehörige zu einer Risikopopulation gehören. |                  |
|           | Konsens                                                                                                                                                          |                  |

| 3.4                      | Evidenzbasiertes Statement                                                                                      | geprüft 2024 |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                | Ein Screening mit CA 125 und TVS konnte in Risikogruppen keine Reduktion der Mortalität nachweisen.             |              |
| Evidenzlevel<br><b>3</b> | <a href="#">[14]</a> , <a href="#">[15]</a> , <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[16]</a> , <a href="#">[17]</a> |              |
|                          | Starker Konsens                                                                                                 |              |

| 3.5                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                      | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Ein Screening in Risikogruppen soll nicht durchgeführt werden.                                                  |              |
| Evidenzlevel<br><b>3</b>    | <a href="#">[14]</a> , <a href="#">[15]</a> , <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[16]</a> , <a href="#">[17]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                 |              |

Ergebnisse mehrerer Kohortenstudien zeigen, dass ein Screening in Risikopopulationen durch Ultraschall, Tumormarker und gynäkologischer Untersuchung, entweder alleine oder in Kombination, zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms und zur Senkung der Mortalität nicht effektiv ist [\[14\]](#), [\[15\]](#), [\[18\]](#), [\[17\]](#). Ebenfalls finden sich keine überzeugenden Hinweise, dass ein Screening in Risikopopulation einen Einfluss auf die Sterblichkeit beim Auftreten eines Ovarialkarzinoms haben kann. In einer

Registerstudie aus dem Jahre 2009 von van der Velde zeigte sich bei 241 BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen innerhalb eines jährlich durchgeführten Screenings jeweils durch gynäkologische Untersuchung, transvaginale Sonographie und CA 125-Bestimmung der Nachweis von 3 Ovarialkarzinomen. Dabei handelte es sich um ein prävalentes, ein Intervall-Karzinom und ein durch die Screening-Untersuchung aufgefundenen Karzinom, die alle im Stadium IIIC vorlagen.

Der positive prädiktive Wert für die gynäkologische Untersuchung beträgt dabei 20 %, für die transvaginale Sonographie 33 % und für die CA 125-Messung 6 %.

Aufgrund der niedrigen Effektivität sollen Frauen mit hohem Risiko auf die geringe Effektivität von Früherkennungsmaßnahmen im Hinblick auf eine Prognoseverbesserung hingewiesen und über die Möglichkeit der prophylaktischen Operation aufgeklärt werden (siehe Kapitel 5) [\[14\]](#), [\[15\]](#), [\[18\]](#), [\[17\]](#), [\[19\]](#).

## 3.3 Diagnostik

### 3.3.1 Symptomatik

| 3.6       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | geprüft 2024 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Weitergehende Untersuchungen sollten eingeleitet werden, wenn folgende Symptome wiederholt und anhaltend insbesondere bei Frauen über 50 Lebensjahren auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Völlegefühl</li> <li>• Blähungen</li> <li>• unklare abdominelle Schmerzen oder Beschwerden</li> <li>• Zunahme der Miktionsfrequenz</li> </ul> |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |              |

Generell zeichnen sich Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durch eine lange symptomfreie Zeit aus. Es ist allerdings bekannt, dass die Mehrheit der Patientinnen unspezifische Symptome aufweisen, die generell weit verbreitet sein können. Jedoch ist das Auftreten dieser unspezifischen Symptome bei älteren Patientinnen (> 50 Jahre) und bei Patientinnen mit familiärer Belastung von höherer Bedeutung [\[20\]](#), [\[21\]](#), [\[22\]](#), [\[23\]](#), [\[24\]](#), [\[25\]](#), [\[26\]](#), [\[27\]](#), [\[28\]](#), [\[29\]](#), [\[30\]](#), [\[31\]](#), [\[32\]](#), [\[33\]](#), [\[34\]](#), [\[35\]](#).

Die klinische Evidenz über Symptome und Zeichen, die auf ein Ovarialkarzinom hindeuten, resultiert aus Fall-Kontroll-Studien. Diese sind zumeist retrospektiv und beinhalten damit ein erhebliches Verzerrungsrisiko (Bias) durch den erinnerlichen Schweregrad der Symptome, die in der Anamnese angegeben werden [\[36\]](#).

In einem systematischen Review wird geschätzt, dass 93 % der Patientinnen vor Diagnose Symptome aufweisen. Die Daten aus Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass abdominelle Schmerzen oder Beschwerden, wie Bauchumfangszunahme, Völlegefühl, Blähungen und auch Zunahme der Miktionsfrequenz gehäuft von Patientinnen vor Diagnosestellung eines Ovarialkarzinoms angegeben werden [\[36\]](#).

Daher sollten Frauen bei Auftreten auch uncharakteristischer Symptome, insbesondere wenn diese kombiniert auftreten und die Patientinnen über 50 Jahre alt sind, weitergehenden Untersuchungen zugeführt werden.

Hierbei ist bei Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung initial eine gynäkologische Untersuchung und als erste apparative Maßnahme eine transvaginale Sonographie angezeigt.

### 3.3.2 Diagnostische Maßnahmen

| 3.7       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                   | geprüft 2024 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Bei dem Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung soll eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung und als erste apparative Maßnahme eine Transvaginalsonographie durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                              |              |

Die transvaginale Sonographie hat bei der Diagnostik des Ovarialkarzinoms aufgrund der ubiquitären Verfügbarkeit die größte Bedeutung.

Die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) können bei speziellen Fragestellungen sowohl zur Ausdehnung als auch zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden, im direkten Vergleich zeigte sich hierbei für die PET/CT eine höhere Genauigkeit [27], [29].

Beim primären Staging des Ovarialkarzinoms lässt der transvaginale Ultraschall nur eine beschränkte Darstellung des Beckens zu, sodass CT, PET, PET/CT und MRT gleichwertig bei der Staginggenauigkeit lokal sind, jedoch eine bessere Aussage über den Rest des Abdomens erlauben.

Bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom kann die peritoneale und mesenteriale Aussaat mittels CT, MRT und Ultraschall nur eingeschränkt beurteilt werden. Hier sind indirekte Zeichen wie ein Aszites bei fehlender direkter peritonealer oder mesenterialer Verdickung als Hinweis anzusehen. Die FDG-PET erlaubt eine bessere Erkennung einer Peritonealkarzinose als rein morphologische Verfahren. In der Detektion von Lymphknotenmetastasen scheitert die FDG-PET der CT und der MRT überlegen zu sein [35].

Über die Anwendung von CT, MRT oder PET/CT liegen keine überzeugenden Daten bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vor. Bezüglich der Diskussion des IQWiG-Berichtes wird hier auf Kapitel 3.4 verwiesen, da die dort getroffenen Aussagen im Wesentlichen auch für die Primärdiagnostik zutreffen [37], [38], [39], [40], [41].

Die CT erlaubt die Beurteilung einer Infiltration des Harnleiters im Becken sowie die Ausdehnungsdiagnostik in der Leber, Lymphknoten und Lunge [28]. Die CT-Diagnostik durch hochauflösende Multidetector-CT-Scanner kann peritoneale Implantationen ab 5 mm mit einer Sensitivität von 100 % und einer Genauigkeit von 80 % entdecken [22]. Die MRT kann mit einer Genauigkeit von 93 % ovarielle Malignome detektieren [26]. Hochfeld-MRT können die Genauigkeit für das Staging des Ovarialkarzinoms verbessern [20].



### 3.3.3 Präoperative Diagnostik

| 3.8       | Konsensbasiertes Statement                                                                                                                                        | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Es existiert keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging beim Ovarialkarzinom ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                   |              |

Der größte Teil der Evidenz über die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorresektion resultiert aus Studien zur Testgüte der Computertomographie [23], [28], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51].

Weiterhin existiert eine Studie zur Wertigkeit des Ultraschalls [51] und weitere Studien zur Aussagekraft der Kernspintomographie [23], [50]. In 5 Studien wird versucht, ein Modell zu entwickeln, welches die Vorhersagbarkeit einer suboptimalen Zytoreduktion auf der Basis von computertomographischen Markern gewährleisten soll [28], [43], [44], [47], [50], [52]. Obgleich die Autoren sehr beeindruckende Sensitivitäten und Spezifitäten für die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorresektion berichten, konnte in zwei unabhängigen Studien dieser Effekt nicht bestätigt werden [46], [53].

Der letztlich niedrig positive prädiktive Wert legt nahe, dass die meisten der Patientinnen, die innerhalb der CT-Diagnostik ein suboptimales Ergebnis einer operativen Therapie zu erwarten haben, am Ende doch in den meisten Fällen einer optimalen Zytoreduktion bei der Operation zugeführt werden können.

## 3.4 Rezidivdiagnostik

| 3.9                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | geprüft 2024 |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Asymptomatische Patientinnen:<br><br>Sollte entgegen der Leitlinien-Empfehlung ein Rezidivverdacht durch einen erhöhten CA 125-Wert begründet sein, so sollte das weitere diagnostische Vorgehen individuell mit der Patientin diskutiert werden. Ein früherer präsymptomatischer Beginn einer Rezidivbehandlung ist nicht mit einem verbesserten Überleben verbunden. |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | [54]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |

| 3.10                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                   | geprüft 2024 |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b> | Symptomatische Patientinnen:<br><br>Bei Auftreten von Symptomen kann eine weiterführende apparative Diagnostik eingeleitet werden. Hinweise für eine Überlebensverlängerung konnten wir für keines der verfügbaren Verfahren identifizieren. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[55]</a> , <a href="#">[24]</a> , <a href="#">[56]</a> , <a href="#">[37]</a> , <a href="#">[57]</a> , <a href="#">[58]</a> , <a href="#">[30]</a> , <a href="#">[59]</a> , <a href="#">[34]</a>                                 |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                              |              |

Eine frühzeitige Therapie (auf Basis eines alleinigen CA 125-Anstieges) hat keinen Überlebensvorteil gegenüber einer späteren Therapie (auf klinischer Basis) gezeigt, führt aber zu einer früheren Verschlechterung der Lebensqualität und zu mehr Chemotherapie pro Überlebenszeit [\[54\]](#).

In der Rezidivdiagnostik haben sich die CT, die PET bzw. PET/CT und die MRT etabliert. PET und PET/CT weisen dabei eine höhere diagnostische Güte auf und können insbesondere in der Rezidivdiagnostik bei negativen CT oder MRT eingesetzt werden [\[23\]](#), [\[24\]](#), [\[25\]](#), [\[30\]](#), [\[31\]](#), [\[33\]](#), [\[34\]](#), [\[60\]](#). Die Sensitivität der PET/CT in der Rezidivdiagnostik beträgt ca. 90 % [\[25\]](#). Allerdings liegen keine Studienergebnisse zum Zusammenhang des Einsatzes der PET/CT vor, die einen Einfluss auf patientenrelevante Outcomes wie Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität (QoL) nachweisen.

Die Leitliniengruppe weicht von der Einschätzung des IQWiG in seinem FDG-PET- bzw. PET/CT-Abschlussbericht zum Ovarialkarzinom teilweise ab, da dort relevante Studien zum Teil nicht berücksichtigt wurden und von den Mitgliedern der Leitliniengruppe bei bestimmten klinischen Konstellationen klare Vorteile bei Durchführung der PET oder PET/CT für die betroffenen Patientinnen gesehen werden [\[37\]](#).

## 4 Patientenaufklärung und -information

### 4.1 Patientinnenaufklärung

| 4.1       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die ärztliche Aufklärung der Patientin soll Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und den Einfluss auf die Lebensplanung und -qualität der Patientin umfassen. Zur Unterstützung des Aufklärungsprozesses und der Entscheidungsfindung können schriftliche Materialien oder andere geeignete Medien eingesetzt werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |

| 4.2       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | geprüft 2024 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |

Durch das zunehmende Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung hat die Informationsvermittlung und Aufklärung der Patientin eine wichtige Rolle. Deren Bedeutung ist für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles durch zahlreiche Studien belegt [\[61\]](#), [\[62\]](#).

Eine ergebnisoffene Patientenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht ein suffizientes ärztliches Handeln. Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden. Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Die partizipative Entscheidungsfindung hat dabei einen hohen Stellenwert („shared decision making“). Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) erfolgen [\[63\]](#), [\[64\]](#). Die individuelle somatische, psychische und soziale

Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [65], [66], [67], [68]. Dem Wunsch der Patientin, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreterinnen) zu führen, ist nachzukommen. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und den Einfluss auf die Lebensplanung und -qualität der Patientin umfassen [69], [70], [71]. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [72], [73].

Empfehlung 4.2. wurde von der S3-Leitlinie Mammakarzinom (Version 3.0, 2012) ohne Modifikationen adaptiert.

## 4.2 Diagnosemitteilung

| 4.3       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | geprüft 2024 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin soll nachfolgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören,</li> <li>• direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen,</li> <li>• Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen,</li> <li>• Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u. ä.),</li> <li>• Ermutigung, Fragen zu stellen,</li> <li>• Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle, vor allem Befürchtungen und Ängste, auszudrücken,</li> <li>• weiterführende Hilfe anbieten.</li> </ul> |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |

| 4.4       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                     | geprüft 2024 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Wünsche der Patientin hinsichtlich der Einbeziehung in die medizinische Entscheidungsfindung sollen berücksichtigt werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                |              |

| 4.5       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                       | geprüft 2024 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                  |              |

| 4.6       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                           | geprüft 2024 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                      |              |

| 4.7       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                   | geprüft 2024 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                              |              |

| 4.8       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                      | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                 |              |

| 4.9       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                    | geprüft 2024 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Eierstockkrebs hingewiesen werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                               |              |

Die Empfehlungen basieren auf dem Konsens der beteiligten Experten. Einige der Empfehlungen (4.5-4.9) wurden von der S3-Leitlinie Mammakarzinom (Version 3.0, 2012) ohne Modifikationen adaptiert.

Sobald nach Klinik und Bildgebung der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom gegeben ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den oben beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden.

|          |                                                                                                                                                                                       |          |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>!</b> | <b>Die Erkrankung an einem Eierstockkrebs ist in der Regel kein Notfall! Der Patientin muss zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden!</b> | <b>!</b> |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|

Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und ihrem Auffassungsvermögen angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden [63], [64]. Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder Linderung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem Behandlungsverlauf erfolgt.

Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen [74], [75], [76], [77], [78]:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören
- direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen
- wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u. ä.)
- Ermutigung, Fragen zu stellen
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle, vor allem Befürchtungen und Ängste, auszudrücken
- weiterführende Hilfe anbieten (siehe Kapitel 10.2)

### Aufklärung über die Behandlung

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform, insbesondere wenn eine patientinnenbezogene und konsensusbasierte Behandlungsempfehlung einer interdisziplinären Konferenz vorliegt, erläutern und die Prinzipien der Behandlung, deren Nutzen und Risiken darstellen. Alternative Behandlungsformen, die im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern. Insbesondere sollten bei der Aufklärung prämenopausaler Frauen der Einfluss der Therapie auf die Fertilität, Sexualität und eine vorzeitige Menopause Bestandteil der Aufklärung sein.

Die Patientin muss über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation, soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung informiert werden. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialberatung, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten. Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen.

Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte berücksichtigt werden:

- operative Therapie: Das Operationsergebnis stellt den stärksten Prognosefaktor dar – dieses Ziel wird am ehesten in spezialisierten Zentren mit Expertise erreicht - Möglichkeit der eventuellen Anlage eines Anus präter, aber auch der Option einer fertilitätserhaltenden Operation
- systemische Therapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele einer adjuvanten oder palliativen Therapie, Dauer und die Durchführung der Therapie, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen
- Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele
- Dauer und Durchführung der Therapie; bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)
- Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen (z. B. vorzeitige Menopause, Emesis, Neurotoxizität, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance) [79], [80], [81]

Der Arzt hat die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, Alter und Komorbiditäten der Patientin im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Ängste, Sorgen, Belastbarkeit, Informationsbedarf, Behandlungserwartungen und die Präferenzen der Patientin sind vom Arzt anzusprechen [66], [67], [68], [82]. Hierzu zählt auch, dass Patientinnen über „normale und unauffällige“ Untersuchungsergebnisse und den Behandlungsverlauf informiert werden (Rückversicherung) und prognostische Informationen erhalten (Lebensplanung) [69], [70], [71].

Sie kann jederzeit eine Maßnahme oder Behandlung ablehnen oder eine bereits erteilte Einwilligung in die Teilnahme an einem Heilversuch oder einer klinischen Studie zurücknehmen. Sie hat jederzeit das Recht auf Einsichtnahme in die klinische Dokumentation und Anspruch auf Kopien von Untersuchungsunterlagen, z. B. Arztbriefen. Grundsätzlich haben Patientinnen das Recht, Arzt und Krankenhaus frei zu wählen und zu wechseln sowie eine zweite Meinung einzuholen (siehe [Information des Bundesministeriums für Gesundheit](#)).

Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch direkte und praktische Hilfestellungen unterstützt werden [72], [73], [83]. Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen (insbesondere Patientinnenleitlinien und Entscheidungshilfen), Adressen von Selbsthilfegruppen, Hotline, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen (siehe hierzu auch die Patientinnenleitlinie zum Ovarialkarzinom unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/>). Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern, [84], [85]. Daher ist der Wunsch und der Umfang der Informationsvermittlung sowie die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette am Bedürfnis der Patientin auszurichten (in Anlehnung an die S3-Leitlinie Mammakarzinom [86], Kapitel: Kommunikation).



## 5 Genetik, Prävention und Risikofaktoren

### 5.1 Genetik

| 5.1                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                        | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms sollen über das Risiko einer hereditären Erkrankung aufgeklärt und eine genetische Testung angeboten werden. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[87]</a>                                                                                                                                              |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                   |              |

Ein etablierter Risikofaktor ist die familiäre Häufung bestimmter Tumoren, die oftmals mit einem früheren Erkrankungsalter als in der Normalbevölkerung einhergeht. Viele seltene genetische Störungen können das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen, in der Gynäkologie sind insbesondere zwei Tumorsyndrome von besonderer Bedeutung: das familiäre Brust- und Eierstockkrebssyndrom („hereditary breast ovarian cancer syndrome“, HBOC) und das familiäre nichtpolypöse Kolonkarzinomsyndrom (HNPCC, „hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome“, auch Lynch-Syndrom genannt). Die Diagnose einer genetischen Prädisposition bei familiärem Brust-Eierstockkrebs- oder Lynch-Syndrom bietet die Chance einer individuellen Versorgung von Frauen bzw. Familien mit erhöhtem Risiko für gynäkologische Tumoren. Die Mehrheit der genetischen Veränderungen beim familiären Brust- und Eierstockkrebs-syndrom werden in den Genen BRCA1 und BRCA2 gefunden. Darüber hinaus gibt es noch weitere Risikogene, wie z.B. RAD51C, BRIP1, Lynchassoziierte Mutationen u.v.a., die, obwohl sie seltener sind, ebenfalls getestet werden sollten (Panel-Testung).

Die genetische Testung ist über die alleinige BRCA1/2 Analyse mit Inkludierung weiterer bekannter Risikogene möglich. Allerdings sind hierbei die Voraussetzungen für eine Bereitstellung der Diagnostik entsprechend leistungsrechtlicher Regelungen zu beachten.

Eine Studie der AGO Studiengruppe (AGO-TR1) hat 523 Patientinnen mit primärem oder rezidiertem platin sensitivem Ovarialkarzinom nach genetischer Beratung einer Keimbahn testung auf deletäre Mutationen in den Genen ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53 und den Lynch-Syndrom assoziierten Gene MLH1, MSH2, MSH6, und PMS2 zugeführt. Die Rate an BRCA1/2 Mutationen lag insgesamt bei 20,8 % und die Rate an Mutationen in Risikogenen bei insgesamt 25.8 %. In allen Subgruppenanalysen zu Alter, Familienanamnese und histologischem Subtyp zeigte sich eine BRCA1/2 Mutationsrate von > 10 % bis hin zu 31,6 % bei positiver Familienanamnese. Unter Berücksichtigung aller Risikogene lag die Nachweisrate von deletären Mutationen in den einzelnen Subgruppen zwischen 14,8 % und 36 % [\[87\]](#). Insgesamt konnte diese Studie, wie auch bereits andere vorherige Studien zeigen, dass klinische Parameter wie z.B. Alter oder Familienanamnese keine ausreichende

diagnostische Aussagekraft besitzen, um das Vorhandensein einer Mutation auszuschließen [88], [89], [90], [91], [87].

Betont werden muss, dass die genetische Testung bzw. deren Ergebnisse nicht nur eine therapeutische Relevanz für die getestete Patientin, sondern ggf. auch für Angehörige hat. Von der Patientinnenvertretung wurde eine starke Präferenz für die genetische Testung und Informationen zu einer möglicherweise bestehenden hereditären Erkrankung formuliert. Dieses Informationsbedürfnis und die therapeutische Konsequenz begründet (neben den vorgestellten Daten) den starken Empfehlungsgrad der Empfehlung.

Hinsichtlich der Beratung zur genetischen Testung sind die Vorgaben des [Gendiagnostikgesetz \(GenDG\)](#) (insbesondere § 9 und 10) zu beachten.

Gemäß bestimmter Familienkonstellationen sollten Frauen mit Verdacht auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms (siehe [Tabelle 6](#)) über die Möglichkeit einer genetischen Testung informiert werden. Daher soll bei allen Patientinnen mit Ovarialkarzinom die Möglichkeit einer genetischen Testung geprüft werden. Mit dem Lynch-Syndrom sind Veränderungen in den Mismatch-repair-Genen (MLH1, EPCAM/MSH2, MSH6, PMS2) assoziiert.

Eine Testung gesunder Angehöriger ist nur dann indiziert, wenn bei der Indexperson der Familie eine pathogene Mutation gefunden wurde. Steht keine Indexperson zur Verfügung, ist eine genetische Untersuchung gesunder Angehöriger ersten Grades oder bereits verstorbener Indexpersonen gerechtfertigt, wenn eine Hochrisikosituation vorliegt. Diese liegt vor, wenn, mittels Berechnung durch ein Risikokalkulationsprogramm (z.B. CanRisk), bei der zu untersuchenden Person eine empirische Mutationswahrscheinlichkeit von größer/gleich 10% für ein Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) vorliegt [92].

**Tabelle 6: Kriterien zur Durchführung einer HNPCC-Analyse bei einer Indexperson der Familie.****Amsterdam-II-Kriterien**

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms oder Urothels (ableitende Harnwege/Nierenbecken) und
- ein Angehöriger ist mit den beiden anderen erstgradig verwandt,
- FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) ist ausgeschlossen,
- wenigstens zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen,
- bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr.

**Modifizierte Bethesda-Kriterien**

- Kolorektales Karzinom, das bei einem Patienten diagnostiziert wurde, der jünger als 50 Jahre ist.
- Auftreten von synchronen oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter und Nierenbecken, Gallengang, Gehirn [üblicherweise Glioblastome wie beim Turcot-Syndrom], Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome [beim Muir-Torre-Syndrom] und Dünndarm), unabhängig vom Alter.
- Kolorektales Karzinom mit MSI-H-typischer Morphologie (Auftreten einer intratumoralen lymphozytären Infiltration, „Crohn-like lesions“, muzinöse/siegelringzellige Differenzierung oder medulläres Wachstumsmuster, diagnostiziert bei einem Patienten jünger als 60 Jahre).
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, mit mindestens einem Tumor, der im Alter unter 50 Jahren diagnostiziert wurde.
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandten mit HNPCC-assoziierten Tumoren unabhängig vom Erkrankungsalter.

Quelle: [93]

Nach Schätzungen – beruhend auf populationsbasierten Daten – haben Trägerinnen einer BRCA1-Mutation bis zum 80. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 70 % für Brust- und 42 % für Eierstockkrebs. BRCA2-Mutationsträgerinnen erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 58 % mit einem zudem späteren mittleren Erkrankungsalter an einem Mammakarzinom. Gleichzeitig ist bei BRCA2-Mutationen die Wahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom mit 12% erheblich niedriger. Für RAD51C und RAD51D Mutationsträgerinnen liegen die Ovarialkarzinom Erkrankungsrisiken bei 10-12% [94], [95], [96]. Die Ovarialkarzinom Erkrankungsrisiken für PALB2 und BRIP1 Mutationsträgerinnen liegen bei 5-6%. Gleichzeitig ist bei BRCA2-Mutationen die Wahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom mit 11–22 % erheblich niedriger. Der risikomodifizierende Einfluss von weiteren genetischen Faktoren (polygenic risk scores, PRS) auf die Penetranz bei BRCA-Mutationsträgerinnen wurde durch mehrere Publikationen des internationalen CIMBA-Konsortiums (Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2) bestätigt [97], [98], [99]. Frauen mit einer MLH1-, MSH2, MSH6 – oder PMS2-Mutation haben bis zum Alter von 40 Jahren noch ein geringes Risiko an einem Eierstockkrebs zu erkranken, das dann je nach Mutation und Lebensdekade bis zum 70. Lebensjahr unterschiedlich stark ansteigt (kumulatives Ovarialkarzinom-Risiko 11% (MLH1), 17%, (MSH2) und 10% (MSH 6). [100], [101], [102], [103], [104], [105], [106]. Die Frequenz von Ovarialkarzinomen in europäischen Kohorten von Trägern einer pathogenen Variante in PMS2 liegen bei 1,2-1,9% [107], [108].

### Definition von Qualitätsanforderungen

Das Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GenDG) regelt die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen an definierten Risikopopulationen wie auch an den mit hohem Risiko behafteten Angehörigen ([GenDG](#)). Darunter fallen die Durchführung der genetischen Analysen, die Verwendung genetischer Proben und der Ergebnisse der genetischen Untersuchung und die genetische Beratung ([GenDG](#)) (GenDG). Dies betrifft sowohl die Qualifikation der mit der genetischen Diagnostik befassten Personen und Institutionen als auch die Abläufe zwischen Arzt, Patient und Labor.

Die Qualitätsanforderungen der entsprechenden Labore zur Durchführung der molekulargenetischen Analysen regelt die RiliBAeK (kurz für: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen). In der [Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission](#) (GEKO) des Robert-Koch-Instituts wird die für die genetische Beratung erforderliche Qualifikation geregelt. Die entsprechenden Anforderungen für genetische Untersuchungen bei der Risikopopulation sind im Abschnitt B5 niedergelegt und sind bis zum 30. September 2013 von allen mit der Durchführung befassten Laboratorien zu erfüllen ([Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-medizinischer Untersuchungen](#)). Empfehlungen der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker zur Durchführung der humangenetischen Diagnostik befinden sich derzeit in der Überarbeitung (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/078-015.html>).

Auf der Internetseite der Deutschen Krebshilfe (<https://www.krebshilfe.de/helfen/rathilfe/familiaerer-krebs/>) sind insbesondere die Zentren in Deutschland aufgeführt, die nach diesen Vorgaben anhand entsprechender Fallzahlen, Verträgen mit den Kassen und langjähriger Erfahrung in kompetenter Art und Weise die Versorgung von Angehörigen dieser Risikopopulationen gewährleisten [\[109\]](#).

## 5.2 Das Ovarialkarzinom als meldepflichtige Berufskrankheit

Wenn eine Patientin mit einem Ovarialkarzinom anamnesticke Hinweise auf eine berufliche Exposition gegenüber Asbest hat, ist der Arzt gesetzlich verpflichtet, den begründeten Verdacht auf eine Berufskrankheit an den Staatlichen Gewerbearzt oder den zuständigen Unfallversicherungsträger zu melden.

Zur wissenschaftlichen Begründung siehe [hier](#).

### **Berufliche Expositionsmöglichkeiten, die der Gynäkologe somit erfragen muss**

In der Bundesrepublik Deutschland, welches Importland für Asbest war, wurden aus Rohasbest zahlreiche Produkte hergestellt. Beispielhaft aufgeführt seien die Asbestzementindustrie, die Reibbelagindustrie, die Gummi-Asbest(IT)-Industrie, die Asbestpapier-, -pappen-, -dichtungs- und -filterindustrie, die Asbesttextilindustrie und die Asbestkunststoffindustrie. Seit etwa 1980 ist der Verbrauch von Asbest deutlich zurückgegangen und wird in den nächsten Jahren voraussichtlich auslaufen.

Darüber hinaus werden bzw. wurden in den verschiedensten Gewerbebezügen asbesthaltige Produkte eingesetzt, z. B. bei bestimmten Tätigkeiten im Hoch- und Tiefbaugewerbe, Kraftfahrzeuggewerbe, Isoliergewerbe, im Lüftungs-, Klima-, Heizungs- sowie Fahrzeugbau.

Wichtige Gefahrenquellen für das Einatmen von Asbeststaub sind bzw. waren insbesondere:

- Asbestaufbereitung. Hierbei wird in Kollergängen, Prall- oder Schlagmühlen entweder asbesthaltiges Muttergestein zerkleinert und/oder Rohasbest zu stärker aufgeschlossenen Fasern aufgelockert;
- Herstellung und Verarbeitung von Asbesttextilprodukten wie Garne, Zwirne, Bänder, Schnüre, Seile, Schläuche, Tücher, Packungen, Kleidung usw. Dabei kommen Tätigkeiten wie Abfüllen, Einwiegen, Mischen, Krempeln, Spinnen, Zwirnen, Flechten, Weben und Zuschneiden vor. Auch das Tragen unbeschützter Asbestarbeitsschutzkleidung ist ggf. zu berücksichtigen;
- industrielle Herstellung und Bearbeitung von Asbestzementprodukten, speziell witterungsbeständiger Platten und Baumaterialien einschließlich vorgefertigter Formelemente, z. B. für Dacheindeckungen, Fassadenkonstruktionen, baulichen Brandschutz usw.;
- Bearbeitung und Reparatur der vorgenannten Asbestzementprodukte, z. B. Tätigkeiten wie Sägen, Bohren, Schleifen usw. im Baustoffhandel oder Bauhandwerk;
- industrielle Herstellung und Bearbeitung von asbesthaltigen Reibbelägen, speziell Kupplungs- und Bremsbelägen;
- Ersatz von solchen Reibbelägen, z. B. Tätigkeiten wie Überdrehen, Schleifen, Bohren, Fräsen von Bremsbelägen in Kfz-Reparaturwerkstätten usw.;
- Herstellung, Anwendung, Ausbesserung und Entsorgung von asbesthaltigen Spritzmassen zur Wärme-, Schall- und Feuerschutz (Isolierung);
- Herstellung, Verarbeitung und Reparatur von säure- und hitzebeständigen Dichtungen, Packungen usw., z. B. im Leitungsbau der chemischen Industrie;
- Herstellung, Be- und Verarbeitung von Gummi-Asbest(IT)-Produkten;
- Herstellung, Be- und Verarbeitung asbesthaltiger Papiere, Pappen und Filzmaterialien;

- Verwendung von Asbest als Zusatz in der Herstellung von Anstrichstoffen, Fußbodenbelägen, Dichtungsmassen, Gummireifen, Thermoplasten, Kunststoffharzpreßmassen usw.;
- Entfernen, z. B. durch Abbrucharbeiten, Reparaturen usw. sowie Beseitigung der vorgenannten asbesthaltigen Produkte.

Außerdem enthalten verschiedene Minerale, z. B. Speckstein (Talkum), Gabbro, Diabas usw. geringe Asbestanteile, u. a. als Tremolit und Aktinolith. Sie können infolgedessen über eine Mischstaubexposition zu Asbestrisiken führen.

Ist die Arbeitsanamnese hinsichtlich einer der genannten oder ähnlicher Tätigkeiten positiv, ist eine Berufskrankheiten-Verdachtsanzeige zu erstatten.

Diese erfolgt auf dem amtlichen Formular:

[https://www.dguv.de/medien/formtexte/aerzte/f\\_6000/f6000.pdf](https://www.dguv.de/medien/formtexte/aerzte/f_6000/f6000.pdf)

## 5.3 Prävention

| 5.2                       | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | geprüft 2024 |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Mortalität bei hereditärem Ovarialkarzinom.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b> | <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[4]</a> , <a href="#">[15]</a> , <a href="#">[101]</a> , <a href="#">[103]</a> , <a href="#">[104]</a> , <a href="#">[105]</a> , <a href="#">[106]</a> , <a href="#">[110]</a> , <a href="#">[111]</a> , <a href="#">[112]</a> , <a href="#">[113]</a> , <a href="#">[114]</a> , <a href="#">[115]</a> , <a href="#">[116]</a> , <a href="#">[117]</a> , <a href="#">[118]</a> , <a href="#">[119]</a> , <a href="#">[120]</a> , <a href="#">[121]</a> , <a href="#">[122]</a> |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |

| 5.3                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | modifiziert 2024 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Frauen mit nachgewiesener deletärer Keimbahnmutation in einem der Hochrisiko-Gene sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | 2+: für BRCA1/2<br><a href="#">[3]</a> , <a href="#">[4]</a> , <a href="#">[15]</a> , <a href="#">[101]</a> , <a href="#">[103]</a> , <a href="#">[104]</a> , <a href="#">[105]</a> , <a href="#">[106]</a> , <a href="#">[110]</a> , <a href="#">[112]</a> , <a href="#">[113]</a> , <a href="#">[114]</a> , <a href="#">[115]</a> , <a href="#">[119]</a> , <a href="#">[120]</a> , <a href="#">[121]</a> , <a href="#">[122]</a> |                  |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  |

### Bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO)

Bei Patientinnen mit Mutationen von BRCA1 oder BRCA2 kann durch eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) das Erkrankungsrisiko für ein Ovarial- oder Tubenkarzinom um 80 bis > 90 % gesenkt werden [\[123\]](#), [\[121\]](#), [\[122\]](#), [\[124\]](#). Keine andere Methode hat bislang eine vergleichbare Effektivität gezeigt. Für nicht mutierte Patientinnen gilt dies nicht [\[125\]](#), [\[126\]](#).

Bisher bezog sich die Empfehlung zu einer prophylaktischen Operation ausschließlich auf Patientinnen mit nachgewiesenen BRCA1/2 Mutationen. Da jedoch auch weitere Mutationen (zB. RAD 51C) mit der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms einhergehen, wurde diese Empfehlung in der Überarbeitung 2020 (Version 4.0) auf „nachgewiesene deletäre Mutationen in einem Hochrisikogen“ erweitert. Das Evidenzniveau ist für dies Aussage entsprechend niedriger (EK).

Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation oder anderer Risikokonstellation (siehe Kapitel 5) sollten bezüglich einer prophylaktischen BSO beraten werden [\[127\]](#), [\[128\]](#).

Da Tumoren generell auch unter 34 auftreten können, kann eine generelle Aussage zum Zeitpunkt nicht getroffen werden [\[127\]](#), [\[128\]](#). Eine Auswertung von 2104 Frauen mit BRCA-Mutation unter 40 Jahren, zeigte auch für diese Altersgruppe ein deutlich

reduziertes Mortalitätsrisiko bei Frauen mit prophylaktischer BSO (0.30, 95% KI 0.19-0.49) [127]. Aufgrund dieser Daten wird eine feste Altersgrenze für die Beratung (wie in Version 1 noch der enthalten) nicht mehr empfohlen.

Der geeignete Zeitpunkt für den prophylaktischen Eingriff liegt bei BRCA1-Mutationsträgerinnen ab einem Alter von 35–40 Jahren und bei BRCA2-Mutationsträgerinnen ab einem Alter von 40–45 Jahren und sollte auch die Familienanamnese und hier insbesondere das jüngste Alter bei Diagnose eines Familienmitglieds sowie den Kinderwunsch berücksichtigen [129]. Bei Mutationsträgerinnen ist dabei zu beachten, dass durch eine prophylaktische BSO in der Prämenopause das Risiko für ein Mammakarzinom um ca. die Hälfte reduziert werden kann [123], [121], [122].

Die bilaterale BSO in der Prämenopause kann zu einem schnellen Einsetzen klimakterischer Beschwerden führen. In einer prospektiven Kohorte von 462 Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation und ohne Ovarial- oder Mammakarzinom wurde gezeigt, dass eine kurzfristige Hormontherapie (HT) zur Behandlung klimakterischer Beschwerden nicht den prophylaktischen Effekt einer BSO beeinflusst [130]. Die onkologische Sicherheit einer HT bei adnektomierten Mutationsträgerinnen ist aufgrund der Ergebnisse dieser kleinen Studie nicht bewiesen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass eine Ovariectomie prämenopausaler Frauen u. a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die HT neben der Behandlung klimakterischer Beschwerden auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte [131], [132].

Studien zeigen, dass bei ca. 2,3 % der Mutationsträgerinnen im Rahmen der BSO Ovarialkarzinome als Zufallsbefund entdeckt werden [123], [124], [127], [133].

Der Vergleich von Risikopatientinnen mit oder ohne BSO zeigt keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Lebensqualität, allerdings eine verringerte Angst und verbesserte Wahrnehmung des Ovarialkarzinomrisikos auf der einen, aber eine Verschlechterung der hormonabhängigen Beschwerden und Sexualfunktion auf der anderen Seite nach BSO [134].

Bei jüngeren Patientinnen, die sich zu einer BSO entschließen, sollten vor dem Eingriff über fertilitätserhaltenden Maßnahmen informiert werden.

#### **Beidseitige prophylaktische Mastektomie (BPM)**

Die BPM senkt das Risiko für eine Brustkrebserkrankung um über 95% bei gesunden BRCA1/2 Mutationsträgerinnen. Ein Effekt der BPM auf die Reduktion der brustkrebs-spezifischen Mortalität ist nicht abschließend gesichert. Ob die BPM einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ist bisher nicht ausreichend belegt. Inwieweit sich diese Daten auf eine an einem Ovarialkarzinom erkrankte Mutationsträgerin überhaupt übertragen lassen ist offen (S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, Januar 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL).

### **5.3.1 Prophylaktische bilaterale Salpingektomie**

Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-reduzierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt [135], [134], [136]. Bezüglich HGSC reduziert eine Salpingektomie in der Anamnese das Risiko auf 62%, eine bilaterale Salpingektomie auf 10% [137]. Diese Daten basieren auf retrospektiven register-basierten populationsbezogenen Kohorten-Studien. Mathematische Modelle prognostizieren eine deutliche



Reduktion Ovarialkarzinom-bedingter Todesfälle und Gesundheitskosten durch umfassende Anwendung der opportunistischen Salpingektomie [\[138\]](#), [\[139\]](#), [\[140\]](#).

Die zunehmenden wissenschaftlichen Hinweise für den Ursprung von HGSC in den Tuben [\[141\]](#), [\[142\]](#) hat in der Praxis zu einer großzügigen Indikationsstellung der „opportunistischen Salpingektomie“ im Rahmen einer Hysterektomie geführt [\[143\]](#), [\[144\]](#). Hinweise auf eine höhere Morbidität liegen nicht vor, die Rate an später notwendigen operativen Eingriffen erscheint deutlich geringer als bei Belassen der Tuben [\[145\]](#). Das Einsetzen der Menopause könnte dadurch vorverlegt werden, die Literatur liefert dafür jedoch keine Belege [\[146\]](#).

Frauen der Normalbevölkerung mit abgeschlossener Familienplanung vor einer entsprechenden gynäkologischen Operation, einem Kaiserschnitt oder einer Tubensterilisation sollte eine adäquate Aufklärung über Nutzen und Risiken sowie die Möglichkeit der opportunistischen/prophylaktischen Salpingektomie angeboten werden. Die entfernten Tuben sollten nach dem SEE-FIM Protokoll (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End of Fallopian Tube) [\[147\]](#) aufgearbeitet werden, um Präkanzerosen (STIC) oder Karzinome zu erkennen mit ggf. anschließender Staging-Operation.

Bei prämenopausalen Frauen mit Mutationen von BRCA1 oder BRCA2 nach erfülltem Kinderwunsch wird zur Vermeidung der vorzeitigen Menopause zunehmend die Salpingektomie mit verzögerter Ovarektomie als Option diskutiert, dies sollte derzeit nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden [\[148\]](#).

Zum Thema der prophylaktischen (opportunistischen, inzidentellen) Salpingektomie im Rahmen gynäkologischer-geburtshilflicher Operationen haben DGGG, OEGGG und SGGG in der Vergangenheit unterschiedlich Stellung genommen. Die AGO Ovar (Deutschland) hatte 2015 befunden, dass eine generelle Empfehlung der opportunistischen Salpingektomie anhand wissenschaftlicher Daten nicht ausgesprochen werden könnte [\[132\]](#), [\[134\]](#), [\[135\]](#). Hingegen hatte die AGO/OEGGG 2015 dezidiert empfohlen, entsprechenden Frauen mit abgeschlossener Familienplanung vor einer entsprechenden gynäkologischen Operation, einem Kaiserschnitt oder einer Tubensterilisation die Möglichkeit der prophylaktischen Salpingektomie anzubieten [\[149\]](#) ([Link zur Stellungnahme](#)).

In 2025 haben AGO Ovar, NOGGO, AGO Austria und AGO Swiss ein gemeinsames Statement zur opportunistischen Salpingektomie veröffentlicht und sich für das Angebot einer opportunistischen Salpingektomie bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung ausgesprochen [\[150\]](#).

Die SGGG hat keine Empfehlung zu diesem Thema formuliert.

## 5.4 Risikofaktoren

### 5.4.1 Orale Kontrazeptiva (OC)

Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass die Anwendung oraler Kontrazeptiva (OC) zur Senkung des Ovarialkarzinomrisikos führt. Bei Frauen, die jemals OC angewendet haben, fand sich eine Risikoreduktion von ca. 40 %. Diese Risikoreduktion persistiert mindestens 10 Jahre [\[151\]](#).

. In einer umfangreichen Re-Analyse der Daten zum Zusammenhang zwischen Ovarialkarzinomrisiko und OC-Anwendung konnte gezeigt werden, dass bereits eine 1- bis 4-jährige Anwendung das relative Risiko (RR) senkt, RR 0,78 (95 % CI 0,73–0,83). Nach 15- und mehrjähriger Anwendung lag das RR bei 0,42 (95 % CI 0,36–0,49). Die Risikoreduktion fand sich bei allen histologischen Subtypen bis auf muzinöse Karzinome [\[152\]](#). Die Risikoreduktion persistiert mehr als 30 Jahre, verringert sich aber über die Zeit. Derzeit ist unklar, ob substanz- und dosisabhängige Effekte von OC auf das Ovarialkarzinomrisiko vorhanden sind [\[127\]](#), [\[128\]](#).

In einer großen Metaanalyse wurde untersucht, ob die Anwendung von OC bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen das Ovarialkarzinomrisiko beeinflusst. In diese Analyse wurden insgesamt 18 Studien einbezogen, die Anwendung von OC war mit einem signifikant gesenkten Ovarialkarzinomrisiko assoziiert, RR 0,50 (95 % CI 0,33–0,75) [\[125\]](#).

### 5.4.2 Sterilisation

In einer umfangreichen Metaanalyse wurde die Wirkung der Tubenligatur auf das Ovarialkarzinomrisiko untersucht. Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34 % (RR auf 0,66; 95 % CI 0,60–0,73). Das Risiko war für alle histologischen Subtypen bis auf muzinöse Karzinome nachweisbar. Die Risikoreduktion änderte sich nicht über die Zeit der Nachbeobachtung von mindestens 14 Jahren [\[126\]](#).

Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt. In einer umfangreichen Kohortenstudie wurde eine signifikante Risikoreduktion für BRCA1-Mutationsträgerinnen nachgewiesen, RR 0,42 (95 % CI 0,22–0,80) [\[133\]](#), [\[153\]](#).

### 5.4.3 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause

Metaanalysen zeigten eine Steigerung des Ovarialkarzinomrisikos bei Anwendung einer Hormontherapie (HT). Das RR einer Östrogen-Therapie (ET) wurde in einer Metaanalyse mit 1,11 (95 % CI 1,02–1,21), einer Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) mit 1,28 (95 % CI 1,18–1,33) angegeben. In der randomisierten, kontrollierten WHI-Studie war das RR im EPT-Arm auf 1,58 (95 % CI 0,77–3,24) erhöht, d. h. 4 Ereignisse bei EPT versus 3 Ereignisse bei Placeboanwendungen pro 10 000 Frauen pro Anwendungs-jahr. Dieser Effekt war nicht signifikant [\[154\]](#).

. In der Million Women Study war das relative Ovarialkarzinomrisiko nach HT 1,20 (95 % CI 1,02–1,32). Das relative Mortalitätsrisiko lag bei 1,23 (95 % CI 1,09–1,38). Es wurden keine Unterschiede in Abhängigkeit der Anwendungsform gefunden. Bei den epithelialen Tumoren war das Risiko seröser, aber nicht muzinöser, endometroider oder klarzelliger Karzinome erhöht [\[155\]](#), während in einer Metaanalyse der Collaborative Group on Epidemiological studies of ovarian cancer von 52 Studien und 12.110

postmenopausalen Patientinnen neben dem serösen Karzinom (RR 1,53) auch das Risiko für das endometrioides Karzinom signifikant erhöht war (RR 1,42) [156]. Die bisher größte prospektive Studie mit über 900 000 Frauen zeigt sowohl für die ET als auch die EPT ein erhöhtes Risiko. Bei derzeitigen Anwenderinnen war das RR auf 1,38 erhöht. Nach Absetzen der HT war es nach 2 bis 4 Jahren nicht mehr unterschiedlich zu dem der Nicht-Anwenderinnen [157], [158], [159].

#### 5.4.4 Menarche- und Menopausenalter

Bisher wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Menarche- bzw. Menopausenalter und Ovarialkarzinom festgestellt [160], [148].

#### 5.4.5 Parität und Laktation

Parität und Laktation sind invers mit dem Risiko für seröse Ovarialkarzinome assoziiert [161]. Demgegenüber wurde Infertilität mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom in Zusammenhang gebracht [162].

In zwei Kohortenstudien wurde im Gegensatz zu früheren Untersuchungen kein Effekt der Anwendung von Clomifen oder Gonadotropinen auf das Ovarialkarzinomrisiko beobachtet [163], [164]. Brinton et al. fanden nur nach Beobachtungszeiten von 15 oder mehr Jahren eine Risikosteigerung. In der bisher größten publizierten Studie mit insgesamt 54 362 Frauen wurde lediglich Nulliparität als relevanter Risikofaktor identifiziert, nicht jedoch zur Ovulationsinduktion angewendete Medikamente. Trotz des Umfangs dieser Studie ist allerdings zu bedenken, dass die Frauen nach der Erstevaluation im Mittel 30 Jahre alt waren und das mediane Alter nach Follow-up bei 47 Jahren lag. Für längere Beobachtungszeiten lässt sich eine Risikoerhöhung für das Ovarialkarzinom somit nicht sicher ausschließen [165].

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

Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war, RR 1,3 (95 % CI 1,1–1,5) [166]. Jüngere Beobachtungsstudien haben diese Daten unterstützt. Interessanterweise ist das Risiko eines erhöhten BMI bei Anwendung einer HT weniger ausgeprägt, sodass möglicherweise ähnliche Mechanismen für die Risikosteigerung verantwortlich sind [167], [168], [169].

Weiterführende Literatur zu Genetik, Prävention und Risikofaktoren:

[170], [171], [172], [173], [174], [175], [176], [177], [178], [179], [180], [181], [182], [183], [184], [185], [186], [187], [188], [189], [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196], [197], [198], [199], [200], [201], [202], [203], [204], [205], [206], [207], [208], [209], [210], [211], [212], [213], [214], [215], [216], [217], [218], [219], [220], [221], [222], [223], [224], [225], [146], [226], [227], [228], [229], [230], [231], [232], [233], [234], [235], [236], [237], [238], [239], [240], [241], [242], [243], [244], [245], [246], [247], [248], [249], [250], [251], [252], [253], [254], [255], [256], [257]

## 6 Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

Die 2020 aktualisierte WHO-Klassifikation der Tumoren der weiblichen Reproduktionsorgane brachte Veränderungen für die Pathologie der Ovarialtumoren, die insbesondere einzelne histologische Typen der Ovarialkarzinome betreffen, die Einschätzung der Vorläuferläsionen in der Tube und die molekulare Charakterisierung der Keimstrangstromatumoren [258].

Zusätzlich ergeben sich neue Aufgaben bei der Bestimmung von prädiktiven Markern insbesondere für das Ansprechen auf PARP-Inhibitoren in der systemischen Therapie der Ovarialkarzinome.

### 6.1 Histologische Typen der tubo-ovariellen Karzinome

Von Kurman und Shih wurde zunächst eine duale Einteilung der (Ovarial-) Karzinome vorgeschlagen [259]. Typ I-Tumoren (circa 25% aller Ovarialkarzinome) sind häufig auf das Organ begrenzt, entwickeln sich über definierte Vorstufen (low-grade seröse Karzinome, endometrioides Karzinome, seromuzinöse Karzinome, muzinöse Karzinome, klarzellige Karzinome sowie maligne Brennertumoren). Bei den Typ II-Karzinomen (circa 75% aller Ovarialkarzinome) hingegen handelt es sich um hoch-maligne Tumoren. Sie wachsen schnell, verhalten sich aggressiv und werden meist erst spät diagnostiziert (high-grade seröse Karzinome, alle gemischten Karzinome und alle Karzinosarkome).

Diese Einteilung wird abgelöst durch ein Konzept von fünf großen, pathogenetisch unabhängigen, histologisch und molekular unterschiedlichen Gruppen der Ovarialkarzinome: High-grade seröse Karzinome der Adnexe zeigen häufig einen Ursprung in der Tube, p53 Mutationen und hohe chromosomale Instabilität. Endometrioides und klarzellige Karzinome entstehen im Ovar und sind häufig mit Endometriose assoziiert oder zeigen eher eine Mikrosatelliten Instabilität (MMRd/MSI). Muzinöse Karzinome und low-grade seröse Karzinome, entstehen schrittweise über muzinöse oder seröse Borderlinetumoren.

#### 6.1.1 High-grade seröses Karzinom von Tube oder Ovar

High-grade seröse Karzinome entwickeln sich über Vorläuferläsionen und Primärtumoren in der Tube mit Ausbreitung auf Ovar und Peritoneum. Insbesondere frühe Karzinome mit Beschränkung auf Tube oder Ovar zeigen wesentlich häufiger einen einseitigen Tumor in der Tube als im Ovar. In der WHO-Klassifikation und in internationalen Leitlinien (ESGO/ESP) wird deshalb diskutiert, die meisten Fälle als primäres Tubenkarzinom zu klassifizieren (Tabelle 7). High-grade seröse Karzinome sind auch der häufigste histologische Typ bei BRCA1/2 Mutationsträgerinnen. Um die Entstehung von frühen Tubenkarzinomen zu verhindern ergeben sich daher Empfehlungen zur prophylaktischen Salpingektomie. Wegen der sehr kleinen, oft nicht makroskopisch sichtbaren Läsionen stellen diese Resektate eine besondere Herausforderung für Pathologen/innen dar. Die Bearbeitung soll nach dem SEE-FIM Protokoll erfolgen (serially and extensively examining the fimbriated end, Abbildung 1). High-grade seröse Karzinome zeigen ein charakteristisches immunhistochemisches Profil mit Expression von WT1 und aberranter Expression von p53 (Überexpression, kompletter Verlust oder falsche Lokalisation im Cytoplasma) als Hinweis auf eine p53 Mutation. In Fällen mit nicht eindeutiger Morphologie kann dieser Phänotyp helfen, die

Karzinome korrekt zu klassifizieren. Das Grading wird als einheitlich als „high-grade“ angegeben ohne weitere Unterscheidung in G2 oder G3.

### 6.1.2 Low-grade seröses Karzinom

Low-grade seröse Karzinome (LGSC) werden nicht als Verwandte der high-grade serösen Karzinome betrachtet, sondern als eigene Entität. Ursächlich hierfür sind klinische und molekularpathologische Studien, die dokumentierten, dass es sich bei diesen Tumoren nicht um ein morphologisches Spektrum im Sinne einer höheren Differenzierung der HGSC, sondern um zwei verschiedene Tumorentitäten handelt. Diese duale Tumorigenese zeigt dabei die Entstehung der LGSCs über eine BRAF- oder KRAS-Mutation, hingegen der HGSCs über eine p53-Mutation. Ein Übergang eines LGSC in ein HGSC ist möglich, jedoch sehr selten. Wünschenswerte diagnostische Kriterien für ein LGSC beinhalten eine papilläre Grundstruktur (teils mikropapillär, teils makropapillär), geringe bis mässiggradige Kernpleomorphie, geringe Mitoseaktivität mit maximal 12/10 Gesichtsfelder bei hoher Vergrößerung (HPF) und keinen Hinweis auf eine p53 Mutation [\[258\]](#).

### 6.1.3 Muzinöses Karzinom

Als muzinöses Karzinom wird nur dasjenige Karzinom klassifiziert, das ausschließlich Epithel vom gastralen oder intestinalen Typ aufweist. Diese Karzinome weisen ebenfalls meist eine BRAF- oder KRAS-Mutation auf, werden häufig im Frühstadium diagnostiziert und zeigen oft ein Kontinuum von benignen Zystadenomen über Borderlinetumoren zu invasiven Karzinomen [\[258\]](#). Für muzinöse Karzinome gibt es kein etabliertes Grading-Schema, sie werden jedoch in der Praxis häufig in Anlehnung an die Regeln für endometrioiden Karzinome graduiert. Charakteristischerweise liegen zwei unterschiedliche Wachstumsmuster vor, die in ein und demselben Karzinom auch nebeneinander bestehen können. Das expansive invasive Muster ist gekennzeichnet durch eine massive, labyrinthartige, teils kribriiforme Drüsenproliferation mit äußerst spärlichem Stromaanteil. Der seltenere infiltrative Typ weist ein destruktives, stromainvasives Wachstum mit atypischen Drüsen, Epithelnestern oder Einzelzellen auf, begleitet von einer deutlichen desmoplastischen Stromareaktion. Besonders bei diesem Wachstumsmuster sollte eine metastatische Infiltration ausgeschlossen werden. Eventuell kann hierbei eine ergänzende immunhistochemische Untersuchung hilfreich sein: PAX-8 ist nur in einem Teil der Fälle positiv. Diffuse Expression von Zytokeratin 7 bei gleichzeitiger schwacher Expression von Zytokeratin 20 und CDX2 sprechen trotz einer PAX8-Negativität für ein primäres Ovarialkarzinom. Hingegen spricht eine starke CDX2-, SATB2 und CK20-Positivität bei schwacher CK7-Positivität für eine metastatische Infiltration durch ein Karzinom des Gastrointestinaltraktes.

### 6.1.4 „Seromuzinöses Karzinom“ (Begriff nicht mehr verwendet)

Diese Tumoren zeigen in weites Spektrum mit in mindestens 10% des gesamten Epithels von zwei oder mehr Typen Müllerscher Differenzierung. In diese Gruppe gehören auch die ehemaligen muzinösen Karzinome vom endozervikalen Typ. Pathogenetisch sind etwa ein Drittel dieser Tumoren mit einer oft atypischen Endometriose vergesellschaftet und weisen gleichzeitig einen Verlust der ARID1A-Expression, welche mit einer ARID1A-Mutation korreliert, auf. Aufgrund dieser Ergebnisse werden diese Karzinome seit 2020 als spezielle Varianten der endometrioiden Karzinome eingeteilt und nicht mehr als eigene Entität betrachtet [\[260\]](#).

Besonderheit:

Andere gemischte Karzinome (z.B. serös high-grade mit endometrioid) werden nach ihrem prädominanten Typ graduiert. Die zusätzliche(n) Komponente(n) kann/können in den Befund aufgenommen werden.

### 6.1.5 Endometrioides und klarzelliges Karzinom

Wie oben beschrieben, ist ein Teil der endometrioiden und klarzelligen Karzinome mit einer Endometriose assoziiert. Eine atypische Endometriose sowie die assoziierten Karzinome weisen identische ARID1A-Mutationen auf. Die Tumorggraduierung der endometrioiden Karzinome entspricht dem der endometrioiden Karzinome des Uterus, ist dreistufig und berücksichtigt das Wachstumsmuster und die Kernanaplasie. Klinischerseits werden auch die endometrioiden Karzinome in low und high-grade Karzinome eingeteilt. Hingegen gibt es für die klarzelligen Karzinome kein gut validiertes Graduierungssystem, so dass sie nach wie vor alle als high-grade-Karzinome (G3) klassifiziert werden.

### 6.1.6 Undifferenziertes Karzinom

Hierbei handelt es sich um sehr seltene, meist erst im weit fortgeschrittenen Stadium diagnostizierte Karzinome, die keinerlei Differenzierung aufweisen. Häufig handelt es sich um große, ausgedehnt nekrotische und hoch proliferative Tumormassen. Die Tumorentstehung ist unklar. Vermutlich wurden sie früher zumindest teilweise für undifferenzierte seröse Karzinome gehalten. Eine Assoziation mit low-grade endometrioiden Karzinomen deutet in einem Teil der Fälle auf eine Progression eines endometrioiden Karzinoms hin.

### 6.1.7 Maligner Brennertumor

Diese Tumoren bestehen aus Epithel vom Transitionalzelltyp, ähnlich einem invasiven Urothelkarzinom. Tumoren sind nur dann als maligne Brennertumoren zu klassifizieren, wenn sie eine histomorphologische Assoziation mit benignen oder Borderline-Brennertumoren aufweisen. Alle anderen zumeist gering differenzierten Tumoren mit transitionalzelliger Morphologie werden je nach Phänotyp den high-grade serösen oder endometrioiden Karzinomen zugeordnet [\[258\]](#).

### 6.1.8 Karzinosarkom

Synonym: maligner Müllerscher Misch tumor, MMMT

Diese Tumoren sind biphasisch und bestehen aus einer malignen epithelialen und malignen mesenchymalen Komponente. Bei der epithelialen Komponente handelt es sich häufig um ein high-grade seröses Karzinom. Die mesenchymale Komponente kann homolog (mit Müllerscher Differenzierung) oder heterolog (also nicht-Müllerscher Differenzierung - Rhabdomyosarkom, Chondrosarkom, Osteosarkom, selten auch Liposarkom) sein. Die Behandlung der Karzinosarkome erfolgt analog den high-grade Karzinomen.

### 6.1.9 Mesonephric- like Karzinom:

Dieser Ovarialkarzinomtyp wird in der WHO-Klassifikation 2020 zum ersten Mal berücksichtigt. Die Kriterien beschreiben ein Karzinom mit mesonephrischer Differenzierung, und Expression von mesonephrischen Markern (GATA3, TTF1, CD10) jedoch ohne direkte Verbindung zum mesonephrischen Gangsystem. Dieser Subtyp erscheint mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

## 6.2 Fakultative Immunhistochemie

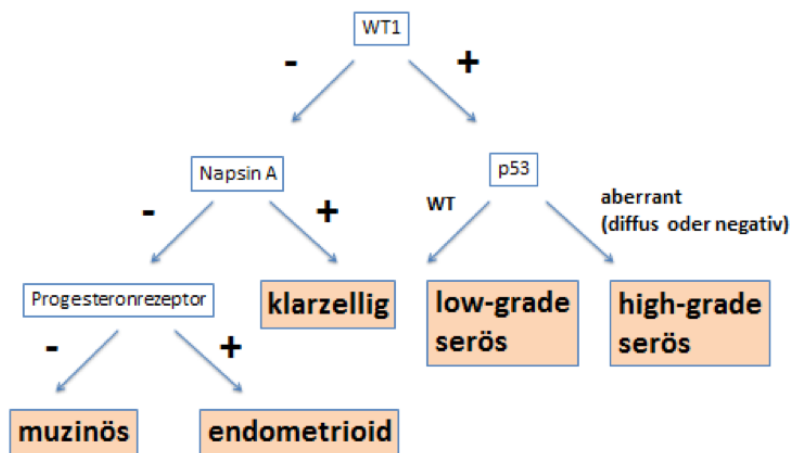
Zur differentialdiagnostischen Abklärung des histologischen Typs bei Karzinomen von Tube oder Ovar kann ein Panel von vier immunhistochemischen Färbungen ([Tabelle 7](#) und [Abbildung 1](#)) angewandt werden mit Nachweis von vier Antigenen: p53, WT1, Napsin A, Progesteronrezeptor. Daraus ergibt sich ein einfacher Algorithmus, mit dem in einer größeren Kanadischen Studie 88,5 % aller Fälle korrekt klassifiziert werden konnten (1559/1762). Bei Hinzunahme von den Markern p16 und TTF3 konnten 90,8% klassifiziert werden [\[261\]](#).

**Tabelle 7: Immunhistochemische Phänotypen der häufigsten histomorphologischen Typen der Ovarialkarzinome**

|             | PAX8    | WT1     | P53 abnormal | Napsin A | PR     |
|-------------|---------|---------|--------------|----------|--------|
| <b>HGSC</b> | 95%     | 97%     | 94-98%       | 1%       | 37-42% |
| <b>LGSC</b> | 87-100% | 98-100% | 0%           | 0%       | 59-60% |
| <b>EC</b>   | 82%     | 10-14%  | 14-15%       | 3-8%     | 81-85% |
| <b>CCC</b>  | 95%     | 1%      | 11-12%       | 92%      | 5-7%   |
| <b>MC</b>   | 39-47%  | 0-1%    | 61-66%       | 0-3%     | 0-4%   |

Abkürzungen: HGSC, high-grade serous carcinoma; LGSC, low-grade serous carcinoma; EC, endometrioid carcinoma; CCC, clear cell carcinoma; MC mucinous carcinoma.

Quellen: [\[258\]](#), [\[261\]](#)



**Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose der histologischen Typen mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen**

### 6.2.1 Immunistochemische Untersuchung der Mismatch-Repair Proteine bei endometrioiden und klarzelligen Karzinomen

Endometrioide und klarzellige Karzinome können mit Mutationen in den Mismatch-Repair-Proteinen MLH1, PMS2, MSH2 oder MSH6 assoziiert sein und demzufolge eine Mikrosatelliten-Instabilität aufweisen (MSI). Um mögliche Patientinnen mit Lynch-Syndrom zu erfassen sollte eine immunhistochemische Untersuchung der MMR-Proteine erfolgen. Bei Verlust von mindestens einem der Proteine sollte ggf. eine genetische Abklärung erfolgen. Bei Verlust von MLH1 und/oder PMS2 sollte zusätzlich eine Untersuchung zu Promotormethylierung durchgeführt werden, um Patientinnen mit somatischem Verlust von MLH1 von Patientinnen mit möglichem Lynch-Syndrom zu unterscheiden.

### 6.2.2 Differentialdiagnose von muzinösen Tumoren

In der Differentialdiagnose eines primären muzinösen Tumors des Ovars, insbesondere eines Borderlinetumors (atypischer proliferativer muzinöser Tumor) und einer Metastasierung durch ein anderweitig lokalisiertes muzinöses Karzinom muss insbesondere bei einem Tumorbefall der rechtsseitigen Adnexe eine ausreichende Gewebeprobeentnahme gewährleistet werden. Als extraadnexale Primärtumoren kommen dabei Tumoren des oberen und unteren GI-Traktes, einschließlich der Appendix vermiformis (auch eine LAMN!), und der Zervix sowie des Endometriums in Betracht.

Immunhistochemische Untersuchungen können hier sehr hilfreich sein. Empfohlen wird ein Panel aus CK7, CK20, CDx2, p16 und SATB2. Bei unklarer, z.B. punktförmiger Färbereaktion für p16 wird eine angeschlossene HPV-Analyse empfohlen, zum Ausschluss eines metastasierten endozervikalen Adenokarzinomes.



**Tabelle 8: Empfohlenes Panel zur Differenzialdiagnose eines primären muzinösen Tumors des Ovars**

| Primärtumor     | CK7 | CK20 | CDx2 | SATB2 | p16 |
|-----------------|-----|------|------|-------|-----|
| Ovar            | +   | (+)  | +    | -     | +/- |
| Zervix          | +   | (+)  | (+)  | -     | +   |
| Dickdarm        | (+) | +    | +    | +     | -   |
| Oberer GI-Trakt | +   | +    | +    | (+)   | -   |

+: positiv, -: negativ, (+): möglicherweise positiv

## 6.3 Zusammenfassung der Graduierung der Karzinome

**Tabelle 9: Zusammenfassung der Graduierung der Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014**

| Histologie       | Graduierung        |     |                     | Erklärung/Bemerkung                                                                   |
|------------------|--------------------|-----|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Serös            | Low-grade<br>(G 1) | -   | High-grade<br>(G 3) |                                                                                       |
| Muzinös          | -                  | -   | -                   | keine einheitliche Graduierung                                                        |
| Seromuzinös      | -                  | -   | -                   |                                                                                       |
| Endometrioid     | G 1                | G 2 | G 3                 | analog dem Endometrium, wird klinisch teilweise auch in low und high grade eingeteilt |
| Klarzellig       | -                  | -   | G 3                 | werden immer als G 3 klassifiziert                                                    |
| Maligner Brenner | -                  | -   | -                   | keine Graduierung                                                                     |
| undifferenziert  | -                  | -   |                     | gelten als hoch maligne                                                               |
| Karzinoid        | -                  | -   |                     |                                                                                       |

Quelle: [\[262\]](#)

## 6.4 Regressionsscore nach Chemotherapie

Mehrere Studien, die bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen die Tumorregression nach neoadjuvanter Chemotherapie untersuchten, konnten eine Korrelation zwischen Ansprechbarkeit und Überleben nachweisen und wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst [263]. Dabei wurden in den letzten Jahren ähnliche oder gleiche Kriterien angewandt um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen.

Aktuell wird von der ICCR der Chemotherapie Response Score (CRS) mit dem 2015 von Böhm et al. vorgestellten 3-stufigen System empfohlen [264], [265]. Dabei wird folgendes Verfahren angewandt:

- Die Beurteilung wird an einem einzelnen HE-gefärbten Schnittpräparat aus dem Omentum durchgeführt
- Ein einzelner Tumorblock mit dem geringsten Ansprechen auf Therapie (HE-Schnitt mit größter Tumormenge) wird ausgesucht
- Die Menge an vitalem Tumor wird bestimmt
- Ein dreistufiges System (s.u.) soll histologischen Beurteilung angewendet werden
- Der Nachweis einer Fibrose kann für die Kennzeichnung der ehemaligen Tumorkomlokalisierung hilfreich sein. Ohne Tumornachweis spricht dies für eine Regression. In Verbindung mit Tumor handelt es sich hier eher um eine tumorassoziierte Desmoplasie. Falls jedoch die Fibrose in Assoziation mit einer entzündlichen Reaktion auftritt spricht dies für eine Regression
- Psammomkörperchen können die ehemalige Tumorkomlokalisierung markieren und dort oft in großer Anzahl auftreten
- Als Richtwert für einen Score 1 sollten > 95% des Tumors und für einen Score 3 < 5% vital sein
- In bisherigen Studien, die dieses System anwandten, konnten Unterschiede in der Prognose nur für diejenigen aufgezeigt werden, die Score 1 und Score 2 aufweisen.

### Histopathologische Kriterien für die Grade des CRS:

**CRS 1** Kein oder minimales Ansprechen des Tumors. Überwiegend lebensfähiger Tumor ohne oder mit nur minimaler Regression - Fibroinflammatorische Veränderungen, die auf wenige Herde beschränkt sind; Fälle, in denen es schwierig ist, zwischen Regression und tumorassoziierte Desmoplasie oder entzündlicher Zellinfiltration zu unterscheiden.

**CRS 2** Erkennbare Tumorreaktion inmitten eines lebensfähigen Tumors, der leicht identifizierbar ist. Der Tumor ist gleichmäßig verteilt und reicht von multifokal oder diffus regressionsbedingten fibroinflammatorischen Veränderungen mit lebensfähigem Tumor in Blättern, Streifen oder Knötchen bis zu ausgedehnten regressionsbedingten fibroinflammatorischen Veränderungen mit multifokalem Resttumor, der leicht identifizierbar ist.

**CRS 3** Vollständiges oder nahezu vollständiges Ansprechen ohne Resttumor ODER minimale, unregelmäßig verstreute Tumorherde, die als einzelne Zellen, Zellgruppen, oder Knötchen bis zu einer maximalen Größe von 2 mm. Hauptsächlich regressionsbedingte fibroinflammatorische Veränderungen oder, in seltenen Fällen, kein oder nur ein sehr kleiner Resttumor bei völligem Fehlen von Tumor und bei völligem Fehlen jeglicher Entzündungsreaktion. Es ist ratsam zu dokumentieren, ob kein Resttumor vorhanden ist oder ob mikroskopischer Resttumor vorhanden ist.

HINWEIS. Regressionsassoziierte fibroinflammatorische Veränderungen bestehen aus Fibrose in Verbindung mit Makrophagen.

**Tabelle 10: Tumorregressionsgrad bzw. Score für die Ansprechbarkeit einer Chemotherapie**

| Score | Kriterien                                                                                                                                                                                                                                                 | Regressionsgrad                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1     | Überwiegend vitale Tumorzellen mit minimalen regressionsassoziierten fibroinflammatorischen Veränderungen begrenzt auf wenige Foci                                                                                                                        | Keines oder minimales Tumoransprechen             |
| 2     | Multifokale oder diffuse regressionsassoziierte fibroinflammatorische Veränderungen mit vitalen Tumorzellen von diffusem, streifigem oder knotigem Wachstum bis hin zur ausgedehnten Regression mit multifokalem, jedoch leicht erkennbarem Residualtumor | Partiales Tumoransprechen                         |
| 3     | Überwiegend Regression mit wenigen, unregelmäßig verstreuten Tumoreinzellen oder kleinen Tumorzellgruppen (jeweils < 2 mm) oder ohne Residualtumor                                                                                                        | Komplettes oder nahezu komplettes Tumoransprechen |

Letztlich ist aber auch dieser Score nicht umfänglich validiert bzw. liegen zur prognostischen Wertigkeit unterschiedliche Daten vor. Daher leiten sich aus der Angabe keine therapeutischen Empfehlungen ab.

## 6.5 Borderlinetumoren (BOT)

Borderlinetumoren sind nicht-invasiv wachsende Neoplasien mit atypischer Epithelproliferation, mehr als in benignen Zystadenomen und weniger als in invasiven Karzinomen. Wie bei den invasiven Karzinomen werden sechs histologische Subtypen unterschieden: Der seröse (50-55 %) und muzinöse (40-45 %) Subtyp sowie die sehr seltenen endometrioiden, klarzelligen, seromuzinösen und Brenner BOT. Die Bezeichnung „atypische proliferative Tumoren (APT)“ soll gemäß der WHO Klassifikation 2020 nicht mehr angewendet werden.

Als differenzialdiagnostische Grenze zwischen einem Zystadenom des Ovars und einem Borderlinetumor wurde in der aktuellen WHO für die serösen oder muzinösen Tumoren die atypische Epithelproliferation von mehr als 10% des Gesamtepithels festgelegt [258].

### 6.5.1 Seröser Borderlinetumor

Manche serösen Borderlinetumoren weisen fokal ein mikropapillär wirkendes, nicht erkennbar hierarchisch verzweigendes Wachstum auf. Unterschiedliche Autoren bezeichnen diese Tumoren als Borderline-Tumoren der mikropapillären Variante oder nicht-invasives mikropapilläres low-grade seröses Karzinom. Bei jedoch geringeren Zellatypien und kleiner Focigröße (< 5mm) dieses Wachstums zeigt sich kein Einfluss auf die Prognose. Somit sind auch diese Fälle als Borderlinetumoren zu klassifizieren.

Der Begriff der Mikroinvasion bei serösen Borderlinetumoren wird bei Nachweis von kleinen (< 5 mm) epithelialen Zellgruppen im Stroma mit stark eosinophilem Zytoplasma angewandt. Vermutlich handelt es sich um Zellen in Seneszenz, sie sind meist Östrogen- und Progesteronrezeptor positiv, weisen eine extrem niedrige Proliferation (Ki-67) auf und haben keinen negativen Einfluss auf das Überleben. Der Begriff des mikroinvasiven Karzinoms sollte vermieden werden. Cave: Bei Nachweis von Zellgruppen, die zytologisch zu einem low-grade Karzinom passen, muss die Gewebsaufarbeitung deutlich ausgedehnt werden (im Zweifelsfall eine komplette histologische Aufarbeitung) um ein vermutlich vorliegendes invasives Karzinom zu bestätigen.

Aufgrund unterschiedlicher Genexpressionsprofile, dem häufiger schon etwas fortgeschrittenem Tumorstadium bei Erstdiagnose und klinisch insgesamt aggressiveren Verhaltens wird die mikropapilläre Variante des serösen Borderlinetumors nicht mehr als eine besondere Wachstumsform der klassischen BOTs, sondern als eigene Gruppe der BOTs klassifiziert. Sie zeigen histomorphologisch ein charakteristisches mikropapilläres Wachstum, wobei für die Diagnose gefordert wird, dass diese Papillen mindestens fünf Mal so lang wie breit sind, das nachweisbare Areal dieses Wachstums mindestens 5mm in einer Dimension beträgt und die Zelltypen mehr als beim klassischen BOT sind.

### 6.5.2 Muzinöser Borderlinetumor

Muzinöse Borderlinetumoren sind häufig große, fast immer unilateral auftretende, FIGO-Stadium I- Tumoren mit sehr guter Prognose. Aufgrund der deutlichen Tumorerheterogenität mit der Gefahr von okkulten Herden eines invasiven Karzinoms ist ein großzügiges Tumorsampling entscheidend. Dabei sollte bei Tumoren größer 10 cm eine Gewebeprobe pro cm entnommen werden. Bei kleineren Tumoren wird gefordert bei der Gewebeentnahme auf die makroskopisch auffälligen, eher soliden Abschnitte zu fokussieren. Bei Vorliegen eines bilateralen Tumors sollte die Möglichkeit eines metastasierten Karzinoms unbedingt ausgeschlossen werden.

Muzinöse Borderlinetumoren mit Herden einer schweren Zelltypie werden als M-BOT mit intraepithelalem Karzinom bezeichnet.

Muzinöse Borderlinetumoren mit einem oder auch mehreren kleinen Herden (< 5 mm) einer Stromainvasion mit gering- bis mäßiggradigen Zelltypen werden als M-BOT mit Mikroinvasion definiert. Bei Vorliegen von schweren Zelltypen hingegen müssen diese Fälle als mikroinvasives Karzinom klassifiziert werden.

### 6.5.3 Peritoneale Implantate bei Borderlinetumoren

Implantate sind Läsionen im Peritoneum, die häufig in Assoziation mit serösen Borderlinetumoren auftreten. Für eine Assoziation mit anderen Subtypen der BOTs gibt es keine ausreichend dokumentierten Fälle.

Histologisch handelt es sich um kleine von Epithel ausgekleidete Papillen- oder Drüsenstrukturen mit gering- bis mäßiggradiger Zelltypie ohne oder mit allenfalls einzelnen Mitosen. Die Klassifikation der Implantate bei serösen Borderlinetumoren wurde dahingehend verändert, dass alle früheren nicht-invasiven Implantate (Oberflächen-assoziiert) nach wie vor als Implantate bezeichnet werden. Das ehemalige invasive Implantat (infiltratives Wachstum in das darunterliegende Gewebe) hingegen wird jetzt als low-grade seröses Karzinom bezeichnet, obwohl es bislang völlig offen ist, ob LGSC des Peritoneums und die früher als invasives Implantat bezeichnete Läsion tatsächlich biologisch identisch sind. Sollte jedoch ein Oberflächen-assoziiert

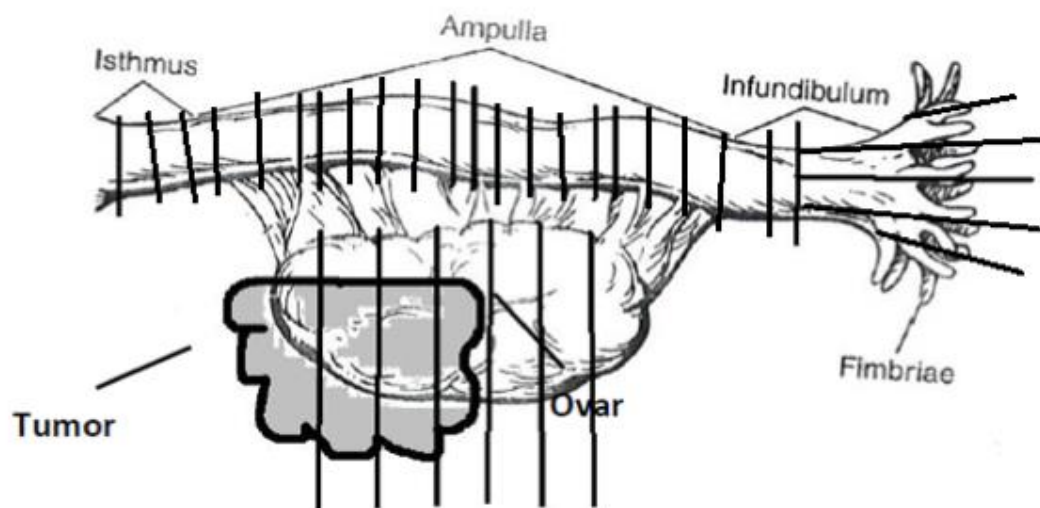
wachsendes Implantat zytologisch einem invasiven Implantat entsprechen, muss dies ebenfalls als low-grade seröses Karzinom klassifiziert werden.

## 6.6 Seröses tubares intraepitheliales Carcinom (STIC)

Das tubare intraepitheliale Karzinom der Tube (Synonym: Tubares Carcinoma in situ) ist fast immer in der distalen Tube, entweder in den Fimbrien oder im Infundibulum lokalisiert[249]. Es handelt sich hierbei um den am häufigsten diagnostizierten malignen Tumor bei Frauen mit prophylaktischer Salpingo-Oophorektomie mit BRCA1/2-Keimbahnmutation. Dagegen werden sie bei Frauen ohne BRCA1/2-Keimbahnmutation extrem selten gefunden. STICs weisen, gleich den HGSC eine TP53-Mutation, verbunden mit einer aberranten p53-Überexpression, einen hohen mitotischen Index und eine deutliche genomische Instabilität auf. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass es sich hier um die früheste Manifestation der meisten serösen Karzinome handelt.

Bei bekannter BRCA-Keimbahnmutation oder auch bei Patientinnen, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Anamnese eventuell eine BRCA-Keimbahnmutation aufweisen könnten, muss daher bei prophylaktischer Salpingo-Oophorektomie das Operationsmaterial nach dem SEE-FIM Protokoll (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End of Fallopian Tube) aufgearbeitet werden. Hierbei handelt es sich um eine standardisierte, die entscheidenden Regionen am besten darstellende Komplett-einbettung von Tube und Ovar [147].

Bearbeitung von Tuben bei prophylaktischer oder opportunistischer Salpingektomie



**Abbildung 2: Komplette Aufarbeitung von Ovar in Querschnitten und Tube nach speziellem Protokoll: Sectioning and Extensively Examining the FIMbria (SEE-FIM).**

Quelle Abbildung: [147]

| 6.1       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | geprüft 2024 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Bei prophylaktischer Salpingektomie (familiäre Risikosituation) und bei Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom (HGSOC) sollen die Tubenresektate komplett pathologisch untersucht werden. Dabei wird der Fimbrientrichter in Längsschnitten und die Tube in Querschnitten untersucht.</p> <p>Bei opportunistischer Salpingektomie soll mindestens der Fimbrientrichter komplett untersucht werden. Die Tube kann in mehreren repräsentativen Schnitten abgebildet werden.</p> <p>Bei suspekten Läsionen für ein seröses tubales intraepitheliales Karzinom (STIC) kann eine immunhistochemische Untersuchung für p53 (aberrante Expression in STIC) und Ki67 (&gt;10% in STIC) zur Absicherung der Diagnose verwendet werden.</p> |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |

Tabelle 11: Kriterien für die Zuordnung des Primärtumors bei extrauterinem HGSC

| Kriterien                                                                                                          | Primärtumor                | Kommentar                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| STIC vorhanden                                                                                                     | Tubenkarzinom              | Unabhängig ob Tumor in Ovar oder Peritoneum                                                                                            |
| Invasives Karzinom in Tube mit oder ohne STIC                                                                      | Tubenkarzinom              | Unabhängig ob Tumor in Ovar oder Peritoneum                                                                                            |
| Tube partiell oder komplett als Teil eines tubo-ovariellen Tumors                                                  | Tubenkarzinom              | Unabhängig ob Tumor in Ovar oder Peritoneum                                                                                            |
| Kein STIC oder invasives Tubenkarzinom in Gegenwart eines ovariellen HGSC oder mikroskopischer ovarieller Läsionen | Ovarialkarzinom            | Beide Tuben eindeutig sichtbar und komplett untersucht mit SEE-FIM Protokoll                                                           |
| Beide Tuben und Ovarien makroskopisch und mikroskopisch tumorfrei                                                  | Primäres peritoneales HGSC | Diese Diagnose sollte nur bei primärer Operation erfolgen, nicht nach Chemotherapie                                                    |
| HGSC diagnostiziert in kleinen Biopsien von Peritoneum oder Omentum oder Zytologie: ODER HGSC nach Chemotherapie   | Tubo-Ovarielles Karzinom   | Diese Diagnose sollte im klinischen Zusammenhang erfolgen, um andere Primärtumoren auszuschließen, insbesondere uterus seröses Karzino |
| [266], [267]                                                                                                       |                            |                                                                                                                                        |

# 6.7 Makroskopische Beschreibung, histologische Aufarbeitung und Befundbericht

## Makroskopische Beschreibung

Bei allen Tumoren des Ovars, der Tube oder des Peritoneums erfolgt eine Beschreibung von Größe, Gewicht und Beschaffenheit des übersandten Präparates.

Die makroskopische Beschreibung des Ovar- oder Tubenkarzinoms sowie aller anderen Ovartumoren soll die Beschreibung der Beschaffenheit (Unversehrtheit) von Ovarkapsel bzw. Tubenserosa, die exakte anatomische Lokalisation des Tumors (Ovaroberfläche und / oder -innenseite, Tubeninnen- oder außenseite, Übergriff von Ovar auf Tube oder umgekehrt) und Beschaffenheit des Tumors (Zystisch, solide, Nekrosen, Hämorrhagien) beinhalten.

Sowohl bei primären peritonealen Karzinomen, als auch bei Omentektomien im Rahmen eines Ovarial- oder Tubenkarzinoms müssen Angaben zur makroskopischen Tumorbeteiligung mit Angaben zur maximalen Tumordimension erfolgen.

## Histologische Aufarbeitung

Zur adäquaten Dokumentation des Tumortyps wird empfohlen, repräsentatives Tumormaterial mit Beziehung zu den für die Tumorklassifikation relevanten Parametern (Ovarkapsel, Tubenserosa) zu untersuchen (1 Block pro cm des maximalen Tumordurchmessers), wobei kleine Tumoren (< 2 cm) komplett aufgearbeitet werden sollen.

Zum Ausschluss einer Invasion bei muzinösen Borderlinetumoren soll in diesen Fällen mindestens 1 Block pro cm Tumor bei einer Größe < 10 cm und 2 Blöcke pro cm bei einer Größe > 10 cm untersucht werden [268].

| 6.2 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | geprüft 2024 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| EK  | Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden, können Der Befunderstellung soll die jeweils aktuelle WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden. Eine FIGO-Klassifikation kann ergänzend angegeben werden. |              |
|     | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |

Histopathologischer Befundbericht bei invasiven Karzinomen[248].

- histologischer Typ nach WHO (bei gemischten Karzinomen mit Angabe des jeweiligen prozentualen Anteils am Gesamttumor)
- histopathologisches Grading (siehe Grading)
- Seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC)
- Mikroskopische Tumorlokalisierung
- Ergebnis der peritonealen Zytologie

Histopathologischer Befundbericht bei Borderlinetumoren

- histologischer Typ nach WHO (bei gemischten Borderlinetumoren mit Angabe des jeweiligen prozentualen Anteils am Gesamttumor)
- Besondere Merkmale wie mikropapilläre Architektur beim serösen Typ oder Nachweis einer Mikroinvasion
- Nachweis von nicht invasiven Implantaten beim serösen und seromuzinösen Typ
- Seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC)
- Mikroskopische Tumorlokalisation
- Ergebnis der peritonealen Zytologie
- Tumorklassifikation analog invasiver Karzinome nach TNM und FIGO
- Zur Berichterstattung wird auch auf Empfehlung 12.2 bezüglich Implantaten verwiesen.

| 6.3 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | geprüft 2024 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| EK  | <p>Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• histologischer Typ nach WHO (für invasive Karzinome und Borderlinetumoren)</li><li>• histopathologisches Grading (für seröse, endometrioide, klarzellige und undifferenzierte Karzinome und Karzinosarkome)</li><li>• bei Borderlinetumoren: Besondere Merkmale wie mikropapilläre Architektur beim serösen Typ oder Nachweis einer Mikroinvasion, Implantate (beim serösen und seromuzinösen Typ)</li><li>• Seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC)</li><li>• Mikroskopische Tumorlokalisation</li><li>• Ergebnis der peritonealen Zytologie</li><li>• Staging (TNM/pTNM)</li></ul> |              |
|     | Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |



## 6.8 Prognosefaktoren

| 6.4                       | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                               | geprüft 2024 |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Eine Assoziation zwischen Nachweis und Prädiktion/Prognose zeigt sich für verschiedene tumorbiologische Parameter bei Ovarialkarzinomen. Es ergibt sich jedoch außerhalb von klinischen Studien derzeit keine therapeutische Konsequenz. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b> | <a href="#">[269]</a> , <a href="#">[270]</a> , <a href="#">[271]</a> , <a href="#">[272]</a> , <a href="#">[273]</a> , <a href="#">[274]</a> , <a href="#">[275]</a>                                                                    |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                          |              |

| 6.5       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Als etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms sollen verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorstadium,</li> <li>• postoperativer Tumorrest,</li> <li>• Alter,</li> <li>• Allgemeinzustand,</li> <li>• histologischer Typ,</li> <li>• Tumorgrading,</li> <li>• leitliniengerechte Therapie.</li> </ul> |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |

Etablierte Prognosefaktoren bei den Ovarialkarzinomen sind die wesentlichen klinischen und pathologischen Parameter wie Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ, Tumorgrading und leitliniengerechte Therapie. Aktuelle Studien zeigen darüber hinaus eine prognostische Relevanz auch in Metaanalysen für mehrere tumorbiologische Parameter wie zum Beispiel Genexpressionsprofile, Tumor infiltrierende Lymphozyten oder Nachweis von spezifischen Proteinen aus der Zellzyklusregulation. Der Nutzen dieser Parameter muss im klinischen Alltag noch durch prospektive klinische Studien belegt werden. Derzeit ergibt sich keine therapeutische Konsequenz. Ausnahme ist die Bestimmung der prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren und Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) beim fortgeschrittenen (FIGO III/IV) epithelialen high-grade Karzinom: Dazu zählt der Nachweis der Homologen-Rekombinations-Defizienz, die Analyse von Keimbahn-Mutationen oder somatischen Mutationen in BRCA 1/2 oder anderer Gene mit Einfluss auf den Mechanismus der Homologen Rekombination sowie die Expression des Folatrezeptors alpha (FR $\alpha$ ).

## 6.9 Prädiktive Parameter beim high-grade epithelialen Karzinom

Homologe Rekombinations-Defizienz (HRD):

Die homologe Rekombination ist ein häufig eingesetzter Mechanismus zur Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen. Dabei wird die Original-DNA-Sequenz wieder hergestellt durch Paarung mit einem homologen Schwester Chromatid als Vorlage. Essentielle Proteine in diesem Mechanismus sind BRCA1, BRCA2, RAD51, RAD51C, RAD51D und PALB2. Bei funktionellem Verlust eines dieser Proteine kommt es zur Homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) mit einem Defekt in der Reparatur von Doppelstrangbrüchen. Ursachen können pathogene Mutationen in BRCA1, BRCA2, RAD51, RAD51C, RAD51D und PALB2 sein (genomisch oder somatisch), Promotor Methylierung von BRCA1 (mit einer reduzierten Expression von BRCA1) oder eine Serie von bislang noch nicht identifizierten Ursachen [276].

Klinische Studien haben gezeigt, dass fortgeschrittene, high-grade epitheliale Tumore mit HRD (inkl. BRCAmut) besonders gut auf eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren ansprechen. Bei der Therapie mit PARPi kommt es zu einem Abbruch der Einzelstrangreparatur mit konsekutiver Ausbildung von Doppelstrangbrüchen, welche in normalen Zellen erfolgreich repariert werden. Diese Kompensation entfällt jedoch in Zellen mit HRD; es kommt zum Zelluntergang nach Akkumulation von nicht reparierten DNA-Defekten.

HRD kann im klinischen Alltag über verschiedene Tests identifiziert werden, welche sich im Wesentlichen in drei große Gruppen einteilen lassen:

1. Nachweis von spezifischen loss-of function Mutationen in Genen für Proteine der homologen Rekombination über DNA-Sequenzierung, z.B. (Sanger oder NGS von BRCA1, BRCA2, RAD51, RAD51C, RAD51D und PALB2)
2. Funktionale Tests der DNA Reparatur in vitro in lebenden Tumorzellen nach genomischem Stress durch Bestrahlung oder Chemotherapie in vitro, z.B. Unfähigkeit der Zellen RAD51 zu DNA Doppelstrangbrüchen zu lokalisieren (logistisch sehr aufwändig und nicht ausreichend über klinische Studien abgesichert).
3. Nachweis von „genomischen Narben“ mit charakteristischen chromosomalen Brüchen und Mustern der loss of heterozygosity (LOH), telomeric allelic imbalance (TAI) und large-scale state transitions (LST)..

Für alle drei Testgruppen gibt es unterschiedliche Evidenzlevel für die klinische Anwendbarkeit und Aussagekraft im Hinblick auf eine Therapieindikation mit PARP-Inhibitoren. Gemeinsam ist jedoch allen Testverfahren, dass der Nachweis von HRD eine gute positive Vorhersage erlaubt. Andererseits zeigen Studien immer wieder, dass auch HR profiziente Tumoren auf PARPi ansprechen können. Somit ist die negative Vorhersagekraft und damit Sensitivität der Assays eingeschränkt.

Verwendet werden sollten in prospektiven klinischen Studien validierte Assays. Alternativ können auch wiederum an den Ergebnissen solcher Assays validierte Tests verwendet werden. Zusätzlich können auch RECIST-Kriterien oder der Chemo Response Score (CRS) sowie KELIM herangezogen werden, um die Chemosensitivität, als funktionalen prädiktiven Marker zu beurteilen (siehe Kapitel 8.6).

**Tabelle 12: Tests zum Nachweis der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD)**

| LOE                                                                                                                                                                    | HRD Test                          | Klinische Validität | Klinischer Nutzen 1st line Maintenance | Klinischer Nutzen bei Platin-sensiblem Rezidiv |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                      | Keimbahn BRCA Mutation            | Gut                 | Gut                                    | Gut                                            |
| 1                                                                                                                                                                      | Tumor BRCA Mutation               | Gut                 | Gut                                    | Gut                                            |
| 1/2                                                                                                                                                                    | Somatische BRCA Mutation          | Gut- angemessen     | Gut                                    | Gut                                            |
| 2                                                                                                                                                                      | Non-BRCA Mutationen von HRR Genen | Grenzwertig         | Keine ausreichende Evidenz             | Grenzwertig                                    |
| HRD Assays für genomische Narben mit ausreichender Validierung                                                                                                         |                                   |                     |                                        |                                                |
| 1                                                                                                                                                                      | GIS Score                         | Gut                 | Gut                                    | Gut                                            |
| 2                                                                                                                                                                      | LOH                               | Gut                 | Keine Evidenz                          | Gut                                            |
| Quelle:ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer <a href="#">[276]</a> |                                   |                     |                                        |                                                |

## 6.10 Keimstrang-Stromatumoren des Ovars

In diese Gruppe gehören die reinen Stromatumoren, die reinen Keimstrangtumoren sowie die gemischten Keimstrangstromatumoren.

Bei den reinen Stromatumoren handelt es sich um insgesamt seltene, überwiegend benigne Tumoren, wobei das Fibrom am häufigsten vorkommt. Weiter gehören in diese Gruppe das Thekom, der sklerosierende Stromatumor, der mikrozystische Stromatumor, der Siegelring-artige Stromatumor, Leydigzelltumor, Steroidzelltumor und das Fibrosarkom.

Innerhalb der reinen Keimstrangtumoren spielen die Granulosazelltumoren (GCTs) die größte Rolle. Unterschieden werden hier der juvenile und adulte Typ. GCTs sind niedrig-maligne Tumoren, die zu einem oft späten Rezidiv oder Metastasierung neigen. Eine Korrelation zwischen Histomorphologie und Dignität besteht nicht. Als prognostisch ungünstig gelten: Tumorstadium > FIGO IA, Größe (> 15 cm), Bilateralität und Tumorruptur sowie eine hohe Proliferation (Ki-67). Weiter gehören in diese Gruppe der Sertolizelltumor und der Keimstrangtumor mit ringförmigen Tubuli.

Die gemischten Keimstrangstromatumoren umfassen die Gruppe der verschiedenen differenzierten Sertoli-Leydigzelltumoren (SLCT), den Keimstrangstromatumor NOS, der keine Differenzierung mehr erkennen lässt sowie das Gynandroblastom, welches aus

einer Mischung von weiblichen (GCT) und männlichen Tumorelementen (Sertolizelltumor oder SLCT) besteht.

Die Diagnosestellung erfolgt unter Berücksichtigung der Histomorphologie und des passenden immunhistochemischen Expressionsprofils und kann bei Bedarf durch molekulare Untersuchungen ergänzt werden. Adulte GCTs haben in mehr als 95% eine somatische Punktmutation auf dem FOXL2-Gen [277], [278], Sertoli-Leydigzelltumoren können in drei unterschiedliche molekulare Subtypen unterschieden werden, welche auch mit Unterschieden im Alter der Patientinnen, Histomorphologie und Tumorgraduierung einhergehen (siehe Tabelle): Tumoren mit einer Mutation im DICER1-Gen [279], [280], einer Mutation im FOXL2-Gen und Tumoren vom DICER1- und FOXL2-Wildtyp. DICER1-Mutationen und FOXL2-Mutationen schließen sich gegenseitig aus. Da eine FOXL-2 Mutation charakteristisch für einen adulten Granulosazelltumor ist, wird empfohlen, bei Diagnose eines A-GCT diese durch eine FOXL-2 Analyse abzusichern.

DICER 1 / 2 Mutationen können in einem geringen Prozentsatz auch in anderen ovariellen Keimstrangtumoren nachgewiesen werden, so in Juveniler Granulosazelltumor (JGCT), Ovarieller Keimstrangstromatumor (OKST) vom unklassifizierten Typ sowie in Gynandroblastomen [281]. Da eine FOXL-2 Mutation charakteristisch für einen adulten Granulosazelltumor ist, wird empfohlen bei Diagnose eines A-GCT diese durch eine FOXL-2 Analyse abzusichern.

Sowohl GCTs als auch gemischte Sertoli-Leydigzelltumoren werden nach TNM bzw. FIGO klassifiziert [281], [282], [283], [284], [285], [286].

**Tabelle 13: Molekulare Befunde**

| Tumortyp                                                                     | FOXL2            | DICER-1                                                           | CTNNB1/<br>APC | AKT1 bzw.<br>GNAS                                                | STK11-Gen-<br>mutation                         |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Mikrozystischer Stromatu-<br>mor                                             | Wildtyp          | Wildtyp                                                           | mutiert        |                                                                  |                                                |
| Adulter GCT                                                                  | Mutiert<br>>95%  | Wildtyp                                                           |                |                                                                  |                                                |
| Juveniler GCT                                                                | Wildtyp          | Selten,<br>mutiert bei<br>DICER1-<br>Syndrom                      |                | 30% bzw.<br>60%<br>Selten:<br>P53, PTEN<br><br>IDH1 und<br>IDH2* |                                                |
| Sertolizelltumor                                                             | Wildtyp          | Einzelne<br>mutiert                                               |                |                                                                  |                                                |
| KSST mit ringförmigen Tu-<br>buli                                            | Wildtyp          | Wildtyp                                                           |                |                                                                  | Bei Peutz-<br>Jeghers-Syn-<br>drom:<br>mutiert |
| Sertoli-Leydig-Zelltumor                                                     |                  |                                                                   |                |                                                                  |                                                |
| - Junge Frauen, G2-3, re-<br>tiform o. heterologe Ele-<br>mente              | Wildtyp          | Mutiert<br>50-60%,<br>davon 2/3<br>als Keim-<br>bahnmuta-<br>tion |                |                                                                  |                                                |
| -Postmenop., G2-3, nicht<br>retiform, keine heterolo-<br>gen Elemente        | Mutiert<br>0-22% | Wildtyp                                                           |                |                                                                  |                                                |
| Alle G1, mittleres Alter,<br>nicht retiform, keine hete-<br>rologen Elemente | Wildtyp          | Wildtyp                                                           |                |                                                                  |                                                |
| KSST NOS                                                                     | Wildtyp          | Einzelfälle                                                       |                |                                                                  |                                                |
| Gynandroblastom                                                              | Wildtyp          | Oft mutiert                                                       |                |                                                                  |                                                |

| Tumortyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | FOXL2 | DICER-1 | CTNNB1/<br>APC | AKT1 bzw.<br>GNAS | STK11-Gen-<br>mutation |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|----------------|-------------------|------------------------|
| * In einer aktuellen Studie von 31 juvenilen GCT konnte eine große Varianz an genomischen Alterationen nachgewiesen werden, einschließlich Mutationen sowie Amplifikationen in Genen, die an der homologen Rekombination DNA-Reparatur beteiligt sind (POLE), wie auch Gene der Mismatch repair (MLH1, MSH6), Histonmodifizierung (KMT2D) und Telomeraseelongation (TERT) <a href="#">[287]</a> . |       |         |                |                   |                        |

6.11 Keimzelltumoren des Ovars

Keimzelltumoren sind innerhalb der Gruppe aller ovariellen Neoplasien mit circa 20% eher selten, wobei sie etwa 2/3 aller malignen Ovarial-TU in den ersten zwei Lebensjahrzehnten ausmachen. Am häufigsten ist dabei das reife Teratom (95%), gefolgt vom unreifen Teratom und vom Dysgerminom, das weibliche Pendant des Seminoms des Hodens [\[288\]](#).

Tabelle 14: Häufigkeit der malignen Keimzelltumoren

| Tumoren                           | Häufigkeit |
|-----------------------------------|------------|
| Dysgerminom                       | 33%        |
| Dottersacktumor                   | 10%        |
| Embryonales Karzinom              | <1%        |
| Nicht-gestationalesChoriokarzinom | <1%        |
| Unreifes Teratom                  | 35%        |
| Gemischte Keimzelltumoren         | 15%        |

Für die exakte Diagnose der Keimzelltumoren sind eine adäquate Einbettung und in der Regel ein Panel an immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen (siehe [Tabelle 15](#)) nötig, da in 10-20% der Fälle ein Misch tumor oder auch ein unreifes Teratom (circa 3% aller Teratome) vorliegt. Bei Misch tumoren handelt es sich häufig um eine Kombination aus Dottersacktumoren und unreifen Teratomen oder Dottersacktumoren und Dysgerminomen, manchmal mit weiteren Teratomanteilen [\[289\]](#).

Maligne KZT werden nach TMN bzw. FIGO klassifiziert, da das Tumorstadium und die Tumorgöße bisher die größte prognostische Bedeutung haben. Eine neue Arbeit [\[290\]](#) konnte zeigen, dass unter Verwendung eines Nomogramms nach SEER-Daten, welches Alter bei Diagnose, FIGO-Stadium, histologischen Subtyp, Tumorg rad und Operationstechnik berücksichtigt, eine deutlich bessere prognostische Abschätzung getroffen werden kann.

**Tabelle 15: Immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen zur Diagnose der Keimzelltumoren**

|             | Dys-germi-nom | Dotter-sacktu-mor | Embryo-nales Karzi-nom | Chori-onkar-zinom | Reifes Teratom | Unreifes Teratom | Gemischte Tumoren                  |
|-------------|---------------|-------------------|------------------------|-------------------|----------------|------------------|------------------------------------|
| Dignität    | ma-ligne      | maligne           | maligne                | ma-ligne          | benigne        | maligne          | maligne                            |
| IHC         |               |                   |                        |                   |                |                  |                                    |
| Panke-ratin | ev. +         | möglich           | +                      | +                 | +              | +                | In Abhängig-keit ihrer Komponenten |
| AFP         | -             | +                 | +/-                    | -                 |                |                  |                                    |
| PLAP        | +             | +/-               | +                      | +                 | -              |                  |                                    |
| CD117       | +             | +/-               | -                      | -                 | -              |                  |                                    |
| CD30        | -             | -                 | +                      | -                 | -              |                  |                                    |
| Glypican 3  | -             | +                 | +                      | +                 |                | +/-              |                                    |
| OCT3/4      | +             | -                 | +                      | -                 | -              |                  |                                    |
| SALL4       | +             | +                 | +                      | +                 | -              | +/-              |                                    |
| SOX2        | -             | -                 | +/-                    | -                 | +/-            | +/-              |                                    |
| βHCG        | -             | -                 | möglich                | +                 | -              |                  |                                    |
| EMA         | -             | -                 | -                      | +/-               | +              |                  |                                    |

**Tabelle 16: Molekulare Befunde**

| Entität                                      | Befund                                  | Häufigkeit |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|
| Dysgerminom                                  | Isochromosom 12p oder 12p-Amplifikation | 80%        |
|                                              | KIT-Mutation                            | 30-50%     |
|                                              | KIT-Amplifikation                       | 30%        |
| Dottersacktumor                              | Isochromosom 12p o.ä.                   | 75%        |
| Embryonales Karzinom                         | Isochromosom 12p oder 12p-Amplifikation | häufig     |
| Chorionkarzinom<br>(nicht-gestationsbedingt) | Allel-Imbalanz                          |            |



## 6.12 Unreifes Teratom

Sie liegen entweder als reine unreife Teratome oder als Komponente eines gemischten malignen Keimzelltumors vor. Anhand der Menge der unreifen Anteile werden diese Tumoren histologisch graduiert [291].

Dabei gibt es sowohl ein zwei- als auch ein dreistufiges System

Das deutsche Kindertumorregister verwendet das vierstufige Grading nach Gonzalez-Crussi (1982) und auch die Therapieergebnisse des Registers basieren auf diesem Tumorgading, wie folgt:

Tabelle 17: Histologische Graduierung unreifer Teratome

| Grad (3-stufig) | Histologische Kriterien                                                                                                                      | Grad (2-stufig) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Grad 1          | Vereinzelte Herde unreifen neuroepithelialen Gewebes mit der Ausdehnung von weniger als 1 low power field (4x) auf demselben Schnittpräparat | Low-grade       |
| Grad 2          | Einzelne Herde unreifen neuroepithelialen Gewebes mit der Ausdehnung von 1-3 low power fields (4x) auf einem Schnittpräparat                 | High-grade      |
| Grad 3          | Mehrere Herde unreifen neuroepithelialen Gewebes mit der Ausdehnung von >3 low power fields (4x) auf einem Schnittpräparat                   | High-grade      |

| Grad (4-stufig) | Histologische Kriterien                                                                                   | Diagnose            |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Grad 0          | Alle Tumorkomponenten erscheinen gut differenziert.                                                       | Reifes Teratom      |
| Grad 1          | Vereinzelte mikroskopisch kleine Herde von unreifem Gewebe, nicht mehr als 10% der untersuchten Fläche.   | Unreifes Teratom G1 |
| Grad 2          | 10-50% der untersuchten Fläche besteht aus unreifem Gewebe.                                               | Unreifes Teratom G2 |
| Grad 3          | Mehr als 50% der untersuchten Fläche besteht aus unreifem Gewebe mit unsicherem metastatischem Potential. | Unreifes Teratom G3 |

## 6.13 Karzinoid des Ovars

Das Karzinoid ist ein gut differenzierter neuroendokriner Tumor welcher als mono-dermales Teratom angesehen wird.

## 6.14 Somatische Neoplasien, die aus Teratomen entstehen

Hierbei handelt es sich um benigne oder maligne Tumoren, welche aus einem Teratomanteil entstehen. Am häufigsten handelt es sich hierbei um Plattenepithelkarzinome (80% aller malignen Tumoren im Teratom), gefolgt von Adenokarzinomen und Sarkomen.

Weitere seltene Tumoren

## 6.15 Wolff'scher Adnextumor (FATWO-female adnexal tumor of propable wolffian origin)

Der FATWO leitet sich von den Wolff-Gängen ab und ist vermutlich mesonephrischen Ursprungs.

In den meisten Fällen handelt es sich um gut umschriebene Tumoren mit unterschiedlichen Anteilen von vier typischen Wachstumsformen, nämlich spindelzellig, tubulär, retiform und multizystisch. Überwiegend weisen sie einen benignen Verlauf auf, in circa 20% jedoch einen aggressiveren Verlauf mit Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Daher sollten diese Tumoren als Tumoren mit malignem Potential klassifiziert werden.

## 6.16 Kleinzelliges Karzinom vom hyperkalzämischen Typ

Diese sehr seltenen, undifferenzierten und hoch aggressiven Tumoren stellen eine eigene Entität dar, weisen in nahezu 100% Keimbahn- oder somatische Mutationen im SMARCA4-Gen auf und gehören nicht in die Gruppe der neuroendokrinen Neoplasien [\[292\]](#).

## 6.17 Weitere wichtige Hinweise

- Bei histomorphologisch nicht eindeutig zuordenbaren Keimstrangstromatomen sollten molekulare Untersuchungen zum Nachweis der zugehörigen Mutation durchgeführt werden.
- Molekulare Untersuchungen von DICER1 sollten in allen Fällen von Sertoli-Leydigzelltumoren und juvenilen Granulosazelltumoren durchgeführt werden, um möglichst viele Patientinnen mit DICER1 Syndrom frühzeitig zu erfassen.
- Bei allen Keimzelltumoren muss zum Ausschluss eines Mischtumors reichlich Material eingebettet werden.
- Alle unreifen Teratome müssen graduiert werden.
- Bei allen seltenen Tumoren sollte eine Zweibegutachtung eingeholt werden.

## 6.18 TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms

Die TNM-Klassifikation gilt für alle malignen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren einschließlich der Borderlinetumoren und der Keimzell- und Keimstrangtumoren. Die TNM-Klassifikation ist konkordant mit der FIGO-Klassifikation. Vom Pathologen sollte zumindest die TNM-Klassifikation routinemäßig angegeben werden [\[293\]](#).

**Tabelle 18: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 1**

| TNM                                                               | FIGO | Ursprung                   |
|-------------------------------------------------------------------|------|----------------------------|
| Die Ergänzung zum Tumorursprung erfolgt über das jeweilige Suffix |      |                            |
| Tov                                                               | OV   | Ovar                       |
| Tft                                                               | FT   | Tube                       |
| Tp                                                                | P    | Peritoneum                 |
| TX                                                                | X    | kann nicht bestimmt werden |

**Tabelle 19: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 2**

| TNM | FIGO | Definition                                                                                                                                                                           |
|-----|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TX  |      | Primärtumor kann nicht beurteilt werden                                                                                                                                              |
| T0  |      | Kein Anhalt für Primärtumor                                                                                                                                                          |
| T1  | I    | Tumor begrenzt auf Ovarien (eines oder beide) oder Tube(n)                                                                                                                           |
| T1a | IA   | Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars oder der Tube; keine malignen Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung                       |
| T1b | IB   | Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche der beiden Ovarien oder Tuben; keine malignen Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung |
| T1c | IC   | Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien oder Tuben mit einem der nachfolgenden:                                                                                                    |

| TNM            | FIGO    | Definition                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1c1           | IC1     | Tumorzelldissemination während der Operation                                                                                                                                                                                              |
| T1c2           | IC2     | Kapselruptur vor Chirurgie oder Tumor an Ovar- oder Tubenoberfläche                                                                                                                                                                       |
| T1c3           | IC3     | oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung                                                                                                                                                                                 |
| T2             | II      | Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tube(n) und breitet sich im Becken aus, unterhalb des Beckenrandes                                                                                                                              |
| T2a            | IIA     | Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n) und/oder Ovarien                                                                                                                                                           |
| T2b            | IIB     | Ausbreitung auf andere Beckengewebe                                                                                                                                                                                                       |
| T3 und/oder N1 | III     | Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Karzinom des Peritoneum mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen      |
| N1             |         | Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen                                                                                                                                                                                                |
| N1a            | IIIA1i  | Lymphknotenmetastasen 10mm oder weniger in größter Ausdehnung                                                                                                                                                                             |
| N1b            | IIIA1ii | Lymphknotenmetastasen größer als 10mm in größter Ausdehnung                                                                                                                                                                               |
| T3a Jedes N    | IIIA2   | Mikroskopisch Ausbreitung jenseits des Beckens (oberhalb Beckenrand) mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen jenseits des Beckens                                                                                            |
| T3b Jedes N    | IIIB    | Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung                                                                                                                                         |
| T3c Jedes N    | IIIC    | Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, mehr als oder N1 2 cm in größter Ausdehnung und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen einschließlich Tumorausbreitung auf die Leber- und Milzkapsel ohne parenchymale Beteiligung dieser Organe |
| M1             | IV      | Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)                                                                                                                                                                                      |
| M1a            | IVA     | Pleuraergüsse und positive Zytologie                                                                                                                                                                                                      |
| M1b            | IVB     | Parenchymmetastasen und Fernmetastasen in extraabdominellen Organen (eingeschlossen inguinale Lymphknoten und Lymphknoten außerhalb der Bauchhöhle)                                                                                       |

| TNM                                                                                                          | FIGO | Definition |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| Anmerkung: Metastasen an der Leberkapsel entsprechen T3/Stadium III, Leberparenchymmetastasen M1/Stadium IV. |      |            |
| Quelle: <a href="#">[294]</a>                                                                                |      |            |

Die TNM-Klassifikation gilt für Ovarialkarzinome, Borderlinetumoren und auch für nicht-epithliale Tumoren (z. B. Keimzell- und Keimstrangstumoren). Die TNM - Klassifikation ist nur teilweise in die FIGO -Klassifikation übertragbar, weshalb zur Vereinheitlichung grundsätzlich die TNM-Klassifikation von der Pathologie angegeben werden soll. Zusätzlich empfehlen wir, das FIGO-Stadium mit anzugeben.

## 7 Operative Therapie

### 7.1 Vorgehen bei Nachweis von serösen tubaren intraepithelialen Carcinomen (STIC)

| 7.1       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                    | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinomes (STIC) sollte die Patientin über das Risiko eines bereits vorliegenden invasiven Prozesses informiert werden. |              |
|           | Konsens                                                                                                                                                                       |              |

| 7.2       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                          | geprüft 2024 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinomes (STIC) sollte die Möglichkeit einer Staging-Operation zum Ausschluß einer höhergradigen Läsion mit der Patientin diskutiert werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                     |              |

Serös tubare intraepitheliale Carcinoma (STIC) werden als früheste Manifestation des high-grade serösen Ovarialkarzinom (HGSOC) angesehen. Die Rolle als Vorläufer wurde aus den Daten der prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie bei Patientinnen mit del-BRCA Mutationen entwickelt. Der Nachweis von STICs in diesem Kontext beträgt ca. 1-5%, wobei diese Nachweisraten kritisch zu bewerten sind, denn viele dieser Serien haben die Tuben nicht nach dem SEE-FIM Protokoll (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End of Fallopian Tube) aufgearbeitet (siehe Kapitel 5.4)

Derzeit liegen verschiedene Analysen aus Kollektiven vor, in denen entweder die Assoziation zwischen HGSOC und Nachweis von STICs untersucht oder bei nachgewiesenen STICs die Ergebnisse von Komplettierungsoperationen ausgewertet wurden.

Dabei findet sich eine hohe Assoziation von HGSOC und dem Nachweis von STICs, auch bei minimal kleinen (< 5 mm) HGSOC. Zudem wurden Fälle beschrieben, in denen ein STIC bereits mit dem isolierten Nachweis von Lymphknoten-Metastasen als Vollmanifestation eines HGSOC einhergehen kann.

Somit besteht bei Nachweis eines STIC ein substanzielles Risiko, dass bereits eine Vollmanifestation eines HGSOC vorliegt. Dies wird durch retrospektive Analysen von STIC-Zufallsbefunden bei Nicht-Hochrisiko-Patientinnen bestätigt: hier wurde immerhin bei 3 von 7 Patientinnen, die einer Staging-Laparotomie unterzogen wurden, ein HGSOC diagnostiziert [295].

Eine große Metaanalyse von individuellen Patientinnendaten zeigte, dass die Rate an STIC Nachweisen bei BRCA Mutationsträgerinnen gering war (115/3112). Im Falle eines STIC Nachweises jedoch war das Risiko von Peritonealkarzinose nach 5 Jahren 10.5% und nach 10 Jahren 27.5%. Unklar ist, ob ein gründliches operatives Staging zum Zeitpunkt des STIC Nachweises die Prognose beeinflussen kann. Eine platinbasierte Chemotherapie schien protektiv zu sein [296].

Vor diesem Hintergrund sollten Patientinnen mit Nachweis von STICs über das potenzielle Risiko eines bereits vorliegenden invasiven Prozesses aufgeklärt und die Möglichkeit einer Staging-Operation mit der Patientin diskutiert werden. Derzeit kann zur Durchführung einer zusätzlichen Chemotherapie keine Aussage getroffen werden.

## 7.2 Vorgehen bei low-grade serösem Ovarialkarzinom (LGSOC)

| 7.3                                 | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                 | neu 2024 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>         | Bei Patientinnen mit mindestens einer Platin-basierten Vorbehandlung und Rezidiv eines low-grade serösen Ovarialkarzinoms kann eine Behandlung mit einem MEK-Inhibitor erfolgen (Daten liegen derzeit nur für Trametinib vor).                                                                             |          |
| GRADE<br>⊕⊕⊕⊕<br><b>bis</b><br>⊕⊕⊕⊕ | ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben - keine Vorteile<br>⊕⊕⊕⊕: PFS - signifikante Vorteile zugunsten von Trametinib<br>⊕⊕⊕⊕: Treatment-related Adverse Events CTCAE ≥3 - signifikante Nachteile von Trametinib<br>⊕⊕⊕⊕: Lebensqualität (FACT Ovarian Trial Outcome Index) - signifikante Vorteile von Trametinib<br>[297] |          |
|                                     | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                            |          |

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden die häufigen serösen Karzinome nur noch in low-grade (LGSC) und high-grade (HGSC) seröse Karzinome eingeteilt. Ursächlich hierfür sind klinische und molekularpathologische Studien, die dokumentierten, dass es sich bei diesen Tumoren nicht um ein morphologisches Spektrum im Sinne einer weiteren Dedifferenzierung, sondern um zwei verschiedene Tumorentitäten handelt. Diese duale Tumorigenese zeigt dabei die Entstehung der LGSCs über eine BRAF- oder KRAS-Mutation, hingegen die der HGSCs über eine p53-Mutation. Ein Übergang eines LGSC in ein HGSC ist möglich, jedoch selten. Diese neue Einteilung setzt ein zweistufiges Graduierungssystem voraus, welches die Kernanaplasie und im zweiten Schritt die Mitoserate berücksichtigt [258], [298].

Die serösen low-grade Karzinome bilden eine seltene Subgruppe der Ovarial-, Tuben und Peritonealkarzinomen. Diese gut differenzierte Entität charakterisiert eine geringere Aggressivität und häufiger einen besseren klinischen Verlauf im Vergleich zu den high-grade Ovarialkarzinomen.

In einer retrospektiven Analyse wurde eine gewisse Chemotherapieresistenz beschrieben [299]. Lediglich 23,1 prozentiges Ansprechen wurde in der Gruppe nachgewiesen, wobei im Einzelfall auch LGSOC gut auf eine Standardchemotherapie ansprechen können.

Das low-grade seröse Karzinom des Eierstocks oder Peritoneums ist durch Aberrationen des MAPK-Signalwegs und seine im Vergleich zum high-grade serösen Karzinom reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapie gekennzeichnet. In der jetzt vorliegenden Studie wurde der MEK-Inhibitor Trametinib mit dem Behandlungsstandard nach Wahl des Arztes bei Patienten mit rezidivierendem low-grade serösem Karzinom verglichen.

In einer internationalen, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-2/3-Studie wurden 260 Patienten aufgenommen und nach Wahl der Behandlung durch den Behandler randomisiert zu Trametinib (n = 130) oder der gewählten Therapie (n = 130) [297]. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Trametinib-Gruppe betrug 13,0 Monate (95 % KI 9,9–15,0) im Vergleich zu 7,2 Monaten (5,6–9,9) in der Standard-of-Care-Gruppe (Hazard Ratio 0,48 [95 % KI 0,36–0,64],  $p < 0,0001$ ). Die häufigsten Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades in der Trametinib-Gruppe waren Hautausschlag (17 [13 %] von 128), Anämie (16 [13 %]), Bluthochdruck (15 [12 %]), Durchfall (13 [10 %]), Übelkeit (12 [9 %]) und Müdigkeit (zehn [8 %]). Die häufigsten Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades in der Standard-of-Care-Gruppe waren Bauchschmerzen (22 [17 %]), Übelkeit (14 [11 %]), Anämie (12 [10 %]) und Erbrechen (10 [8 %]). Es gab keine behandlungsbedingten Todesfälle.

Trametinib stellt damit eine neue Standardbehandlungsoption für Patienten mit rezidivierendem niedriggradigem serösem Karzinom dar.



## 7.3 Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms

### 7.3.1 Umfang der operativen Therapie (Staging)/Operations-schritte

| 7.4       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | geprüft 2024 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Längsschnittlaparotomie,</li> <li>• Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle,</li> <li>• Peritonealzytologie,</li> <li>• Biopsien aus allen auffälligen Stellen,</li> <li>• Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen,</li> <li>• Adnexextirpation beidseits,</li> <li>• Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen,</li> <li>• Omentektomie mind. infrakolisch,</li> <li>• Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp),</li> <li>• bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.</li> </ul> |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |

Als „frühes“ Ovarialkarzinom wird eine auf das Becken beschränkte Erkrankung bezeichnet (FIGO-Stadien I bis II). Diese liegt bei ca. 25–30 % der Patientinnen vor. Ein umfassendes Staging beim (vermeintlich) frühen Ovarialkarzinom ist wichtig, da der Nachweis weiterer Tumormanifestationen ein Upstaging und somit neben der Notwendigkeit der kompletten Tumorresektion auch Änderungen in der nachfolgenden Systemtherapie zur Folge haben kann.

Das Staging findet über eine Längsschnittlaparotomie statt, um alle Bereiche des Abdomens optimal explorieren zu können und umfasst die Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle (Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus und minus, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis Ileocoecalklappe inkl. Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Dickdarm vom Coecum bis zum Rectum, paraaortale Lymphknoten, pelvine Lymphknoten, Adnexe beidseits, Uterus, Beckenperitoneum) sowie die Entnahme einer Peritonealzytologie.

Neben Biopsien aus allen auffälligen Arealen des Peritoneums erfolgen bei makroskopisch unauffälligem Befund systematische Peritonealbiopsien aus dem Douglas'schen Raum, dem Blasenperitoneum, den Beckenwänden bds., den parakolischen Rinnen bds. und den Zwerchfellkuppen bds. Weitere notwendige Schritte sind die Adnexextirpation beidseits, sofern keine Option der Fertilitätserhaltung besteht. Gleiches gilt für die Hysterektomie. Das weitere Staging umfasst die infragastrische oder infrakolische Omentektomie, die Appendektomie bei muzinösem oder unklarem Tumortyp sowie eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bds. Bis zu 30 % der Patientinnen mit „frühem“ Ovarialkarzinom haben okkulte Lymphknotenmetastasen, die zu einer Höherklassifikation in Stadium FIGO III führen und durch eine systematische Lymphonodektomie häufiger erkannt werden als durch ein sog. „sampling“ [\[300\]](#).

Der Einfluss der systematischen Lymphonodektomie beim frühen Ovarialkarzinom kann durch die LION Studie nicht beantwortet werden [301]. Die Evaluation retrospektiver Analysen legt jedoch nahe, dass gerade bei low-grade muzinösen und den low grade endometrioiden Tumoren die Rate an nachweisbaren Lymphknotenbefall niedrig ist und daher die Indikation dort zurückhaltend gestellt werden soll.

**Bei low grade endometrioidem und low grade (expansiler Wachstumstyp) muzinösem-Ovarialkarzinom ist die Rate an Lymphknotenmetastasen extrem niedrig, so dass die systematische Lymphadenektomie bei klinisch unauffälligen Lymphknoten nicht als obligat zu betrachten ist.**

Das gleiche gilt für die ehemaligen Borderlinetumoren mit invasiven Implants, die nur aufgrund der aktuellen FIGO-Klassifikation als low grade Karzinome umklassifiziert wurden (vgl. folgende [Tabelle 20](#)).

**Tabelle 20: Rate an positiven Lymphnoten bei muzinösen Karzinomen**

| Studien                 | Pat. (n) | Positive LN mucinous | % pos. LN mucinous |
|-------------------------|----------|----------------------|--------------------|
| Onda et al. 1996        | 16       | 1                    | 6.3%               |
| Suzuki et al. 2000      | 22       | 0                    |                    |
| Cass et al. 2001        | 14       | 0                    |                    |
| Morice et al. 2003      | 20       | 0                    |                    |
| Negishi et al. 2004     | 48       | 2                    | 4.2%               |
| Cho et al. 2006         | 26       | 0                    |                    |
| Harter et al. 2007      | 8        | 0                    |                    |
| Nomura et al. 2010      | 4        | 0                    |                    |
| Desteli et al. 2010     | 8        | 0                    |                    |
| Schmeler et al. 2010    | 51       | 0                    |                    |
| Powless et al. 2011     | 29       | 0                    |                    |
| Garcia-Soto et al. 2012 | 14       | 0                    |                    |
| Ditto et al 2012        | 15       | 0                    |                    |
| Myldermans et al. 2013  | 20       | 3                    | 15%                |
| Ulker et al. 2013       | 23       | 0                    |                    |

| Studien                     | Pat. (n)    | Positive LN mucinous | % pos. LN mucinous |
|-----------------------------|-------------|----------------------|--------------------|
| Bachmann et al. 2014        | 6           | 1                    | 16.6%              |
| Salgado-Ceballas et al 2017 | 16          | 0                    |                    |
| Nasioudis et al 2017        | 1602        | 27                   | 1.7%               |
| Minig et al 2017            | 39          | 0                    |                    |
| Heitz et al 2018            | 31          | 0                    |                    |
| <b>Total</b>                | <b>1981</b> | <b>34</b>            | <b>1.7%</b>        |

Die systematische Lymphonodektomie umfasst die Lymphknoten der Paraaortal-, Paracaval- und Interaortocavalregion sowie die Lymphknoten der Vasa iliaca communis, externa und interna sowie in der Fossa obturatoria und praesacral. Die kraniale Grenze bildet der Nierengefäßstiel, kaudal wird bis zum Leistenband lymphonodektomiert.

Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom und komplettem operativen Staging haben ein besseres progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Patientinnen mit inkomplettem Staging: 5-Jahres-PFS 79 % vs. 61 %, 5-Jahres-OS 89 % vs. 71 % [300].

### 7.3.2 Management des inkomplett operierten frühen Ovarialkarzinoms

| 7.5       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                         | geprüft 2024 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkoonkologen erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                    |              |

Falls ein Ovarialkarzinom „zufällig“ im Rahmen einer Operation diagnostiziert wird, in der die Voraussetzungen für das oben genannte adäquate operative Staging nicht gegeben sind, wird der Eingriff als diagnostische OP mit histologischer Sicherung beendet und in einer zweiten Re-Staging-Operation ein adäquates Staging nachgeholt.

Die wenigen publizierten Serien zum Upstaging im Rahmen einer Re-OP nach inadäquatem Staging eines vermeintlich frühen Ovarialkarzinoms zeigen, dass in 9 % [302], 30 % [303], 46 % [304] bzw. 60 % [305] noch weitere Tumorreste gefunden werden. Bei diesen Patientinnen würde ohne Re-OP ein Tumorrest verbleiben, was einen negativen prognostischen Einfluss hat. Des Weiteren würde die Empfehlung zur

adjuvanten Therapie letztlich in einer inadäquaten Chemotherapie resultieren (Monotherapie anstatt Kombination).

Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom und komplettem operativem Staging haben ein signifikant besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen mit inkomplettem Staging. Diese Daten basieren im Wesentlichen auf der Chemotherapiestudie der EORTC (ACTION-Protokoll), in der auch die operative Qualität des Stagings analysiert wurde [\[300\]](#).

7.3.3 Fertilitätserhalt

| 7.6                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b> | Bei unilateralem Tumor im Stadium FIGO I kann unter der Voraussetzung eines adäquaten Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden.                                                                                                                                                                                                         |              |
| Evidenzlevel<br><b>4</b>    | <a href="#">[306]</a> , <a href="#">[307]</a> , <a href="#">[308]</a> , <a href="#">[309]</a> , <a href="#">[310]</a> , <a href="#">[311]</a> , <a href="#">[312]</a> , <a href="#">[313]</a> , <a href="#">[314]</a> , <a href="#">[315]</a> , <a href="#">[316]</a> , <a href="#">[317]</a> , <a href="#">[318]</a> , <a href="#">[319]</a> , <a href="#">[320]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |

| 7.7       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                  | geprüft 2024 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Patientin mit einem frühen Ovarialkarzinom soll über ein in Abhängigkeit der Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                             |              |

Es gibt keine randomisierten Studien zum Fertilitätserhalt beim Ovarialkarzinom. In den publizierten Kohortenstudien hat sich insgesamt eine erhöhte Rezidivrate nach Fertilitätserhalt auch beim frühen Ovarialkarzinom gezeigt, allerdings gilt diese Aussage nur bei unselektierten (und kleinen) Kollektiven [\[321\]](#).

Bei unilateralem serösen, muzinösen oder endometroiden Tumor im Stadium FIGO IA Grad 1 (und ggf. 2) kann unter der Voraussetzung eines adäquaten Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden. Möglicherweise ist auch bei Ovarialkarzinom FIGO IC G1 ein Fertilitätserhalt zu vertreten. In jedem Fall muss die Patientin über ein in Abhängigkeit der Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden und es müssen engmaschige Nachsorgen erfolgen [\[322\]](#).

### 7.3.4 Endoskopische Operationsverfahren

| 7.8                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                  | geprüft 2024 |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Außerhalb von Studien soll ein laparoskopisches Staging nicht durchgeführt werden.                                                                                                          |              |
| Evidenzlevel<br><b>3</b>    | <a href="#">[4]</a> , <a href="#">[323]</a> , <a href="#">[324]</a> , <a href="#">[325]</a> , <a href="#">[326]</a> , <a href="#">[327]</a> , <a href="#">[328]</a> , <a href="#">[329]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                             |              |

Zum Vergleich laparoskopischer und offener Operationsverfahren liegen keine kontrollierten randomisierten Studien vor. Ein systematisches Cochrane-Review der vorliegenden Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien konnte keine hilfreiche Aussage zum Stellenwert der Laparoskopie in der Behandlung des frühen Ovarialkarzinoms treffen [\[330\]](#).

Beim Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor sollte eine Laparoskopie generell vermieden werden. Bei laparoskopischer Entfernung eines unklaren Ovarialtumors ist die komplette Entfernung unter Vermeidung einer Ruptur notwendig. Im Zweifelsfall sollte eher eine (einseitige) Adnektomie durchgeführt werden, da hierbei die Rupturrate signifikant niedriger ist als bei einer Zystenresektion [\[330\]](#). Da trotz technisch möglicher Durchführung eines komplett laparoskopischen Stagings beim (vermeintlich) frühen Ovarialkarzinom die komplette Exploration des gesamten Abdomens, insbesondere des kompletten viszeralen und parietalen Peritoneums nicht in gleichem Maße wie beim offenen Zugangsweg gegeben ist, wird das Staging per Längslaparotomie durchgeführt.

## 7.4 Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

### 7.4.1 Operationsziel

| 7.9       | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                    | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                               |              |

Die Prognose ist wesentlich vom Ausmaß des postoperativen Tumorrests nach Primäroperation bestimmt. In Abhängigkeit von Tumorbiologie und Therapiecharakteristika ist das Ziel auch bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom die Kuration bzw. Langzeitkontrolle.

Die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen ist mit einem längeren Überleben assoziiert. In einer Metaanalyse an mehr als 3000 Patientinnen, die mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in klinischen Phase-III-Studien behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine makroskopische Komplettresektion das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen mit Stadium FIGO IIB–IIIB um ca. 60 Monate verlängerte, im Stadium FIGO IIIC um ca. 47 Monate und selbst im Stadium FIGO IV 30 Monate gewonnen werden konnten [331], [332].

Patientinnen mit Resttumor  $\leq 1$  cm haben zwar immer noch einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit Resttumor  $> 1$  cm, der Gewinn ist aber klein verglichen zur Komplettresektion (für Patientinnen mit Stadium FIGO IIB–IIIB ca. median 11 Monate, FIGO IIIC ca. median 5 Monate, FIGO IV ca. median 2 Monate) [333], [334].

Im Rahmen einer Debulking-Operation wird makroskopische Tumorfreiheit häufiger durch einen Gynäkoonkologen (gynäkologischer Onkologe) erreicht als durch nicht in dieser Form spezialisierte Operateure [335].

Der Zugang erfolgt durch medianen Längsschnitt von der Symphyse bis zum Xiphoid. Die pelvine Resektion erfolgt durch retroperitonealen Zugang, da hierdurch im gleichen Schritt die Resektion von tumorbefallenem Blasen- und Douglasperitoneum möglich ist. Bei Infiltration des Rektosigmoids durch den Adnextumor ist die En-bloc-Resektion von Uterus, Adnexen und Colon sigmoideum sinnvoll. Darmeingriffe sind in mehr als der Hälfte der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome erforderlich. Die infragastrische Resektion des Omentum majus unter Mitnahme der milznahen Anteile dient neben dem Debulking auch der Exploration der Bursa omentalis. Ggf. muss auch das tumorbefallene Omentum minus unter Beachtung der Magendurchblutung reseziert werden. Die Resektion des befallenen (parietalen) Peritoneums einschließlich des Zwerchfellperitoneums ist regelmäßig notwendig und oft müssen auch Teile des viszeralen Peritoneums (insbesondere im Bereich des Mesenteriums) reseziert werden, um Tumorfreiheit zu erreichen. Oberbaucheingriffe erfolgen z. B. in Form der Splenektomie oder der Resektion von Leber(kapsel)metastasen. Insbesondere im Bereich des Pankreas und der Leberpforte erhöhen sie die Morbidität jedoch beträchtlich

und sollten nur durchgeführt werden, wenn hierdurch Tumorfreiheit erzielt werden kann. Grenzen der Radikalität sind bei ausgedehntem Befall der Dünndarmwand oder ausgeprägtem Befall des Mesenteriums mit Infiltration der Mesenterialwurzel gegeben. In diesem Fall kann Tumorfreiheit nicht erreicht werden und alle operativen Maßnahmen dienen lediglich der Tumorreduktion. Dennoch sollten auch ausgedehntere Darmresektionen nicht gescheut werden, wenn hierdurch Tumorfreiheit erreichbar ist. Die Appendektomie erfolgt bei Tumorbefall obligatorisch und sollte zumindest bei muzinöser oder intraoperativ unklarer Differenzierung des Tumors ebenfalls durchgeführt werden.

7.4.2 Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

| 7.10                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                    | geprüft 2024 |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten soll beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom auf die Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie verzichtet werden. |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[336]</a>                                                                                                                                                                                         |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                               |              |

Für die systematische Lymphonodektomie (LNE) wurde bisher ein Überlebensvorteil prospektiv nicht nachgewiesen – auch wenn retrospektive Analysen diesen als möglich aufzeigen [\[337\]](#). Wenn eine Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Stadium indiziert erscheint, sollte sie als systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bis zur Vena renalis durchgeführt werden [\[338\]](#). Der größte mögliche Benefit wird bei intraabdominal kompletter Tumorsektion erwartet. Bei Tumorrest bis 1 cm wurde „nur“ eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens beobachtet, bei größerem extranodulärem Tumorrest erscheint die LNE nicht sinnvoll. Der Einfluss der systematischen Lymphonodektomie bei intraabdominaler Tumorfreiheit und makroskopisch unauffälligen Lymphknoten auf das Gesamtüberleben der Patientinnen wurde in der internationalen randomisierten AGO LION Studie (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712218>) untersucht, deren Ergebnisse jetzt vorliegen .

Im Rahmen einer randomisierten Studie wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, bei denen intraoperativ makroskopische Tumorfreiheit erzeugt wurde und klinisch kein Nachweis von pathologisch vergrößerten Lymphknoten bestand, entweder eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt oder die Operation beendet und darauf verzichtet [\[301\]](#). Dazu wurden zwischen 12/2008 bis 1/2012 647 Patientinnen randomisiert. Das mediane Überleben in der Nicht-Lymphonodektomie-Gruppe betrug 69,2 Monate und 65,5 in der Lymphonodektomie Gruppe. Schwere postoperative Komplikationen traten häufiger in der Lymphonodektomie-Gruppe auf (zB. Re-Laparotomie 12.4% vs 6.5 %, p=0.01), Mortalität innerhalb von 60 Tagen 3.1% vs 0.9%, p=0.049).

Die Durchführung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, bei denen

intraoperativ makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden kann und die klinisch unauffällige Lymphknoten aufweisen, führt nicht zu einer Verbesserung des progressionsfreien oder des Gesamtüberlebens. Die Durchführung der Lymphonodektomie ist darüber hinaus mit einer höheren Komplikationsrate und Verschlechterung der 60-Tage Mortalität verbunden und soll daher in dieser Situation nicht durchgeführt werden.

7.4.3 Multiviszerale Resektionen

| 7.11 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                   | geprüft 2024 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| EK   | Multiviszerale Resektionen sollen dann zum Einsatz kommen, wenn dadurch eine Komplettresektion (makroskopisch tumorfrei) erreicht werden kann oder eine Obstruktion damit beseitigt werden kann und seitens der Patientin keine Kontraindikationen bestehen. |              |
|      | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                              |              |

Multiviszerale Resektionen, d. h. z. B. Resektion von Genitalorganen und Darm oder Oberbauchorganen (Milz, Leberanteile, Pankreas) kommen insbesondere dann zum Einsatz, wenn durch sie eine Komplettresektion (makroskopisch tumorfrei) erreicht werden kann. Insbesondere bei Darmobstruktion kann die Indikation für eine Resektion auch unabhängig vom Tumorrest gestellt werden, wenn damit das Passagehindernis beseitigt werden kann. In Metaanalysen von Kohortenstudien und Fall-Serien konnte eine Prognoseverbesserung (Verlängerung des Überlebens) auch durch ultraradikale Operationsschritte gezeigt werden, prospektiv randomisierte Studien hierzu fehlen allerdings [339]. Ein interdisziplinäres Vorgehen mit Gynäkoonkologie und z. B. Viszeralchirurgie, Urologie, Gefäß- und/oder Thoraxchirurgie ist bei ausgedehnt multiviszeralen Operationen häufig notwendig. Die mit diesen sehr radikalen Eingriffen assoziierten Komplikationen erfordern ebenso ein interdisziplinäres und interprofessionell abgestimmtes Team (inkl. z. B. Intensivmedizin, Schmerztherapie, spezialisierte Pflege u. a. m.). Wenn dadurch makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann, überwiegt der potenzielle prognostische Nutzen dieser Operation oftmals die Risiken der möglichen Komplikationen [332].



#### 7.4.4 Inadäquat operiertes Ovarialkarzinom

| 7.12                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                           | geprüft 2024 |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkoonkologen in einer geeigneten Einrichtung erfolgen. |              |
| Evidenzlevel<br><b>4</b>    | [53], [4], [340], [341], [342], [343], [344], [345], [346], [347], [348], [349], [350], [351], [352], [353], [354], [355]                                                                                                                                            |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                      |              |

Gelegentlich wird ein Ovarialkarzinom zufällig im Rahmen eines anderweitigen Eingriffs diagnostiziert, bei dem sowohl die Operations-Aufklärung der Patientin als auch die operative Infrastruktur eine optimale Therapie nicht zulassen. In diesem Fall sollte lediglich eine histologische Sicherung sowie Beschreibung der Ausbreitung erfolgen und der Eingriff beendet werden, um die definitive Behandlung zeitnah durch einen Gynäkoonkologen in einer geeigneten Einrichtung anzuschließen.

Ist nach suboptimaler „Anoperation“ bereits eine First-line-Chemotherapie begonnen worden, sollte die Operation im Intervall so bald wie möglich angeschlossen werden und nicht erst so viele Zyklen Chemotherapie „wie möglich“ verabreicht werden. Eine aus logistischen Gründen durchgeführte „Bridging“-Chemotherapie, um die Zeit zwischen Anoperation und definitiver Operation zu überbrücken, ist nicht sinnvoll.

### 7.4.5 OP-Zeitpunkt und präoperative Chemotherapie

| 7.13                      | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                          | geprüft 2024 |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Es gibt keinen Vorteil für eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation.                                                                         |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b> | <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[356]</a> , <a href="#">[357]</a> , <a href="#">[358]</a> , <a href="#">[359]</a> , <a href="#">[360]</a> , <a href="#">[361]</a> |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                                                                                     |              |

| 7.14                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                          | geprüft 2024 |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.                                                                     |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[356]</a> , <a href="#">[357]</a> , <a href="#">[358]</a> , <a href="#">[359]</a> , <a href="#">[360]</a> , <a href="#">[361]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                     |              |

Die Frage des optimalen Operationszeitpunktes beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Auf Basis von 3 großen und einer kleineren, randomisierten Phase-III-Studie lässt sich mittlerweile eine klare Empfehlung für die primäre Debulking-Operation und gegen eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Intervall-OP und postoperativer Chemotherapie aussprechen [\[362\]](#), [\[363\]](#), [\[364\]](#), [\[365\]](#).

Zwar konnte eine europäische Studie zeigen, dass Patientinnen nach suboptimaler Erstoperation, die zumeist NICHT durch Gynäkoonkologen durchgeführt wurde, nach 3 Zyklen Chemotherapie von einer erneuten Operation, welche von einem Gynäkoonkologen durchgeführt wurde, profitieren (ca. 6 Monate Verlängerung des Gesamtüberlebens), jedoch unterstützt das Ergebnis dieser Studie in erster Linie die prognostische Bedeutung der operativen Behandlung durch spezialisierte Gynäkoonkologen und weniger den Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie [\[363\]](#).

In einer zweiten, amerikanischen Studie zum Thema konnte gezeigt werden, dass nach suboptimaler Primäroperation durch einen spezialisierten Gynäkoonkologen und nachfolgend 3 Zyklen Chemotherapie eine neuerliche OP, ebenfalls durch Gynäkoonkologen, keine weitere Verbesserung der Prognose erreicht werden kann. Das gleiche Ergebnis lieferte auch eine kleinere britische Studie, wobei hier nicht zwischen Spezialisierungsgraden der Operateure unterschieden wurde [\[364\]](#).

Die umfassendste randomisierte Studie zur Frage der neoadjuvanten Chemotherapie beim Ovarialkarzinom wurde durch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) durchgeführt. In dieser Studie wurden Patientinnen mit weit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (selektierte Stadien FIGO IIIC und Stadien FIGO IV) randomisiert und entweder primär operiert, gefolgt von 6 Zyklen carboplatinhaltiger Therapie, zumeist Carboplatin/Paclitaxel, oder sie erhielten 3 Zyklen primärer Chemotherapie, gefolgt von OP und weitere 3 Zyklen Chemotherapie. Obwohl in der Gruppe der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie die Rate an makroskopischer Komplettresektion signifikant höher war, unterschied sich das Gesamtüberleben zwischen beiden Armen nicht. Subgruppenanalysen zeigten jedoch, dass makroskopische Tumorfreiheit nach Primär-OP mit einem deutlich längeren Überleben verbunden war als nach Intervalloperation [362], [366], [367].

Eine weitere prospektive randomisierte Studie zu diesem Thema wurde im Juli 2015 publiziert. Hier wurden im CHORUS-Trial 276 Patientinnen primär operiert, 274 Patientinnen erhielten eine primäre Chemotherapie und von diesen 217 eine OP im Intervall in der Mehrheit nach 3 Zyklen. Auch diese Studie zeigte keinen Vorteil der primären Chemotherapie bei insgesamt ungünstigem Gesamtüberleben der Patientinnen in beiden Therapiearmen [368].

Da allerdings in dieser Studie im Rahmen der Primär-OP weniger als 10% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom tumorfrei operiert wurden, ist diese Arbeit methodisch bzw. qualitativ nicht mit dem operativen Standard in Deutschland vergleichbar und die Ergebnisse nicht übertragbar [369].

Der Einfluss des Zeitpunktes der radikalen Debulking-Operation (primär oder im Intervall) bei hoher operativer Radikalität und Qualität wird derzeit in der internationalen randomisierten AGO TRUST Studie (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828618>) untersucht.

#### 7.4.6 Second-Look-OP

| 7.15      | Konsensbasierte Empfehlung                                 | geprüft 2024 |
|-----------|------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Eine Second-Look-Operation soll nicht durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens                                            |              |

Als Second-Look-Operation wird eine Laparoskopie oder Laparotomie bezeichnet, die nach Primär-OP und postoperativer Chemotherapie bei fehlendem Nachweis von residualem Tumor durch nicht invasive Verfahren durchgeführt wird. Zwar kann über beide Zugangswege eventuell residueller Tumor nachgewiesen, und ggf. auch reseziert werden, jedoch konnte für diese Resektion in keiner Studie eine Verbesserung der Prognose, wohl aber eine Erhöhung der Morbidität nachgewiesen werden [370], [371], [372], [373], [374], [375], [376], [377], [378], [379], [380], [381], [382], [383], [384], [385], [386], [387], [388], [389], [390]. Auch wenn der Nachweis oder das Fehlen von Tumor im Rahmen der Second-Look-Operation eventuelle Aussagen über die Prognose erlaubt, hat dies keine therapeutische Konsequenz; daher gibt es keine Indikation für Second-Look-Operationen.

## 8 Systemische Primärtherapie

### 8.1 Systemische Primärtherapie des frühen Ovarialkarzinoms

| 8.1                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.                                                                  |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[391]</a> , <a href="#">[392]</a> , <a href="#">[393]</a> , <a href="#">[394]</a> , <a href="#">[395]</a> , <a href="#">[396]</a> , <a href="#">[397]</a> , <a href="#">[398]</a> , <a href="#">[399]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                       |              |

| 8.2                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten.                                                                                   |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[391]</a> , <a href="#">[392]</a> , <a href="#">[393]</a> , <a href="#">[394]</a> , <a href="#">[395]</a> , <a href="#">[396]</a> , <a href="#">[397]</a> , <a href="#">[398]</a> , <a href="#">[399]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                       |              |

| 8.3                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b> | Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA G2, IB G1/2 kann eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden.                                                                                                |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[391]</a> , <a href="#">[392]</a> , <a href="#">[393]</a> , <a href="#">[394]</a> , <a href="#">[395]</a> , <a href="#">[396]</a> , <a href="#">[397]</a> , <a href="#">[398]</a> , <a href="#">[399]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                       |              |

Zwei große randomisierte Studien haben die Rolle der postoperativen Chemotherapie beim (vermeintlich) frühen Ovarialkarzinom untersucht (ICON1 und ACTION).

Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom im Stadium IA, Grad 1 benötigen keine adjuvante Chemotherapie. Voraussetzung ist ein adäquates operatives Staging (siehe Kapitel 7). Wenn dieses nicht gewährleistet ist, muss vor Beginn einer Chemotherapie zunächst die Komplettierung des Stagings angestrebt werden.

Eine gemeinsame Analyse der ICON1- und ACTION-Studie hat gezeigt, dass Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom Stadium FIGO I–IIA außer Stadium IA, Grad 1 von einer platinhaltigen Chemotherapie sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Verbesserung der Fünf-Jahres-Überlebensrate um 8 % von 75 % auf 82 %) als auch des progressionsfreien Überlebens (Verbesserung der progressionsfreien Fünf-Jahres-Überlebensrate um 11 % von 65 % auf 76 %) profitieren, ohne dass dieser Benefit durch eventuelle Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie infrage gestellt wird [400].

Die Therapie bestand in der Regel aus einer Behandlung mit Carboplatin über 6 Zyklen.

Für die niedrig bis mittleren Risikokollektive (Stadium IA G2, IB G1/2) gibt es Hinweise aus einer Subgruppenanalyse, dass diese bzgl. des Gesamtüberlebens weniger von der Therapie profitieren [401].

8.1.1 Substanzen, Mono- oder Kombinationstherapie und Dauer der Therapie

| 8.4                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Die Therapie sollte Carboplatin enthalten und über 6 Zyklen andauern.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[4]</a> , <a href="#">[324]</a> , <a href="#">[395]</a> , <a href="#">[402]</a> , <a href="#">[403]</a> , <a href="#">[404]</a> , <a href="#">[405]</a> , <a href="#">[406]</a> , <a href="#">[407]</a> , <a href="#">[408]</a> , <a href="#">[409]</a> , <a href="#">[410]</a> , <a href="#">[411]</a> , <a href="#">[412]</a> , <a href="#">[413]</a> , <a href="#">[414]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |

Für den Vergleich von platinhaltigen Kombinationstherapien und Platinmonotherapie liegen bisher keine prospektiv randomisierten Studien vor. Die optimale Anzahl von Zyklen (Therapiedauer), die verabreicht werden soll, wurde bisher nur für eine Platin/Taxan-Kombination untersucht, bzw. für eine Platin/Taxan-Kombination gefolgt von einer Taxanmonotherapie i. S. einer Erhaltungstherapie. In einer randomisierten, aber nicht mit ausreichender statistischer Aussagekraft geplanten Studie der amerikanischen Gynecologic Oncology Group (GOG) zeigten 6 Zyklen Platin-Paclitaxel keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber 3 Zyklen derselben Therapie; lediglich in der Subgruppe der serösen high-grade Karzinome fand sich in einer explorativen Analyse ein Trend zugunsten von 6 Zyklen [415].

In den randomisierten Studien ACTION und ICON1 wurden mindestens 4 Zyklen gefordert, bei der Mehrzahl der Patientinnen aber 6 Zyklen verabreicht.

Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und des fehlenden Nachweises einer besseren Effektivität sollte der Monotherapie gegenüber der Kombinationstherapie

der Vorzug gegeben werden; aus gleichem Grund sollte eher Carboplatin (AUC 5) als Cisplatin eingesetzt werden. Für höhere Carboplatindosierungen existieren keine Hinweise für eine höhere Effektivität, sie sind aber mit einer höheren Toxizität verbunden.

## 8.2 Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

| 8.5                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                               | geprüft 2024 |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen. |              |
| Evidenzlevel<br><b>1++</b>  | [416], [417], [418], [419], [420], [421], [421], [422], [423], [424], [425], [426], [427], [428], [429], [430], [431]                                                                                                    |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                          |              |

| 8.6                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                           | geprüft 2024 |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III–IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen. |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | [432], [433], [434], [435], [436], [437], [438], [439], [440]                                        |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                      |              |

| 8.7                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | geprüft 2024 |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b> | Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab</li> <li>• PARP-Inhibitor</li> <li>• PARP-Inhibitor + Bevacizumab*</li> </ul> <p>*Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluß einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.</p> |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[436]</a> , <a href="#">[438]</a> , <a href="#">[437]</a> , <a href="#">[435]</a> , <a href="#">[441]</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5)/Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> über 3 h i.v.) im Anschluss an die Operation.

Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [\[442\]](#). In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nicht nachgewiesen werden (negative Studie, da sie darauf ausgelegt war, einen Vorteil von Carboplatin/Docetaxel gegenüber Carboplatin/Paclitaxel zu zeigen) [\[443\]](#). Die Rate an Hämatotoxizität war unter Docetaxel, das Auftreten sensorischer Neurotoxizität unter Paclitaxel erhöht. Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquieffektivität zu Cisplatin und der im Vergleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit in Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität und überlegene Lebensqualität [\[444\]](#). Durch die Neuklassifikation der Tumorstadien (Wegfall des Stadiums FIGO IIC bei positivem Aszites) und Studien, die bei FIGO IIA einen Benefit durch 6 Gaben von Carboplatin/Paclitaxel suggerieren [\[413\]](#), wird diese Kombinationstherapie für alle Patientinnen mit Tumorstadium FIGO II bis IV empfohlen. Ein „weekly“ Regime zeigte in einer japanischen Studie einen Vorteil im Progressionsfreien und Gesamtüberleben [\[445\]](#). Dies konnte jedoch in 3 weiteren Studien (MITO7, GOG262 und ICON 8) nicht bestätigt werden [\[446\]](#), [\[447\]](#), [\[448\]](#). In der ICON 8 zeigte sich bei wöchentlicher Gabe eine schlechtere Lebensqualität bei wöchentlicher Applikation [\[449\]](#).

Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für insgesamt 12 bzw. 15 Monate konnte in 2 Phase-III-Studien das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern [\[450\]](#), [\[451\]](#). Das Gesamtüberleben war lediglich in Subgruppen signifikant verbessert (hohe Tumorlast, Stadium IV oder high-grade-seröser Subtyp), eine Verschlechterung der Lebensqualität war gering aber signifikant [\[452\]](#), [\[453\]](#), [\[454\]](#).

In der SOLO-1 Studie wurden Patientinnen mit neu diagnostiziertem, high grade serösem oder endometroidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primärem peritonealem Karzinom und Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (Keimbahn oder somatisch) und Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinbasierte Primärtherapie in eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (Filmtablette 300 mg/2x täglich p.o.) versus Placebo randomisiert [408]. Die Therapie erfolgte für längstens 2 Jahre bzw. konnte verblindet bei partieller Remission nach 2 Jahren fortgeführt werden. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter Olaparib im Vergleich zu Placebo. Für Patientinnen mit Olaparib wurde das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod um insgesamt 70 % (HR 0,30 [95% CI 0,23–0,41],  $p < 0,001$ ) gegenüber Placebo gesenkt. Das 3-Jahres-PFS war mit 60,4% im Vergleich zu 36,9% bei Placebo deutlich höher. Es zeigten sich keine negativen Veränderungen bei der Lebensqualität durch die Erhaltungstherapie. Der PFS-Benefit der Olaparib-Erhaltungstherapie konnte über alle Subgruppen (z. B. auch in Subgruppen nach Erfolg der zytoreduktiven Operation, Art des Ansprechens auf die First-Line Chemotherapie oder der identifizierten BRCA-Keimbahnmutation) nachgewiesen werden. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus. Eine Zwischenanalyse zeigte einen Unterschied im 84 Monaten Gesamtüberlebensrate von 67% versus 46,5% (HR 0.55 (95% CI 0.40–0.76).

In der PRIMA/ENGOT-OV26/ AGO-OVAR 21-Studie wurde der Effekt einer PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie mit Niraparib (initial 200 mg bzw. 300 mg täglich p.o., für längstens 36 Monaten) bei Patientinnen mit high-grade serösem oder endometroiden Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom nach Ansprechen (partielle oder komplette Remission) auf eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie untersucht und zeigte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus einen signifikanten Effekt auf das PFS [437]. Bereits im Gesamtkollektiv konnte mit einer HR von 0,62 das Progressionsrisiko um 38% gesenkt werden, unter Niraparib betrug das PFS 13,8 Monate, in der Placebogruppe 8,2 Monate (HR 0,62; [95% CI 0,50–0,76],  $p < 0,001$ ). Für Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren führte die Therapie mit Niraparib im Vergleich zu Placebo zu einer Verdoppelung des PFS und einer Reduktion des Progressionsrisiko um 57% (21,9 vs. 10,4 Monate; HR 0,43 [95% CI 0.31–0.59],  $p < 0,001$ ). Der Therapieeffekt für Patientinnen mit HR-kompetenten Tumoren zeigte sich zwar abgeschwächt, aber weiter statistisch signifikant mit einer HR von 0,68 [95% CI 0.49–0.94]. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens der ITT-Population bei einer Datenreife von 62,5% zeigte ein medianes OS von 46,6 Monaten im Niraparib-Arm vs. 48,8 Monaten im Placebo Arm (HR 1,01; 95%-KI 0,84–1,23). In der HRd-Population lag das mediane OS im Niraparib-Arm bei 71,9 Monaten vs. 69,8 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,95; 85%-KI 0,70–1,29). Während in der HRp-Population das mediane OS bei 36,6 Monaten im Niraparib-Arm vs. 32,2 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,93; 95%-KI 0,69–1,26) lag [455].

In der PAOLA-1/ AGO-OVAR 20- Studie wurde die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (300 mg Filmtablette p.o. 2x täglich für längstens 2 Jahre) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg KG i. v., q3w, für maximal 15 Monate) bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem high-grade-serösem oder endometroidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom (Stadium III/IV) nach Platin/Taxan-haltiger Erstlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus geprüft [436]. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 16,6 Monate auf 22,1 Monate im Vergleich zur alleinigen Bevacizumab-Therapie (HR 0,59 [95% CI 0.49–0.72],  $p < 0,0001$ ). Im Rahmen der Subgruppen-Analysen war der



Effekt für die BRCA-positiven Patientinnen besonders ausgeprägt mit einer Verlängerung des PFS um 15,7 Monate (HR 0,31 [95% CI 0,20–0,47]) und fast vergleichbar für die Patientinnen mit HRD-Nachweis durch den Myriad myChoice® HRD-Test (HR 0,43 [95% CI 0,28–0,66]). Wenn auch nicht dafür prospektiv stratifiziert wurde, zeigte sich für HRD-negative Patientinnen dagegen kein signifikanter Effekt (HR 1,00; [95% CI 0,75–1,35]). In der finalen Analyse zum Gesamtüberleben zeigte sich in der HRD-positiven Population im medianen Überleben ein Vorteil von 75,2 versus 57,3 Monaten (HR 0,62 (95% CI 0,45–0,85)).

In der Athena-Studie wurde der Einsatz von Rucaparib versus Placebo als Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Primärtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel verglichen. Hierbei zeigte sich im Gesamtkollektiv eine Verbesserung des PFS von 9,2 auf 20,2 Monate ( $p < 0,0001$ ; HR 0,52; 95% CI: 0,40–0,68). Die Effektgröße war abhängig vom HRD-Status und aber auch in allen Subgruppen nachweisbar [456].

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3-Studie PRIME zeigte Niraparib auch in einer asiatischen Patientenpopulation gute Wirksamkeit bei erwachsenen Frauen mit einem rezidierten, platin-sensitivem Karzinom der Ovarien, Tuben oder des Peritoneums.

Die Patientinnen wurden 2:1 randomisiert und erhielten 200mg/Tag oder 300 mg/Tag Niraparib oder Placebo als individualisierte Startdosis in Abhängigkeit von Körpergewicht und Thrombozyten-Ausgangswerten.

Der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens zeigte einen statistischen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Niraparib-Erhaltungstherapie in der ITT-Population (24,8 vs. 8,3 Monate; HR 0,45; 95% CI 0,34–0,60;  $p < 0,001$ ). In der Subgruppenanalyse zeigten Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation ein noch nicht erreichtes mPFS vs. 10,8 Monate bei Placebo (HR 0,40; 95% CI 0,23–0,68;  $p < 0,001$ ) und Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation zeigten ein mPFS von 19,3 Monaten vs. 8,3 (HR 0,48; 95% CI 0,34–0,67;  $p < 0,001$ ). Bei HRD lag mPFS bei nicht erreicht vs. 11,0 Monate und bei HR-profizienten Patientinnen bei 16,6 vs. 5,5 Monaten für Niraparib vs. Placebo. Die hämatologischen Grad3/4 Nebenwirkungen lagen bei 17,3 % für Neutropenie, 18,0 % für Anämie und 14,1% für Thrombozytopenie. Die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate unter Niraparib-Therapie betrug 6,7% vs. 5,4% bei Placebo [457].

**Tabelle 21: Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Stand 12/2020)**

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bevacizumab</b>                                                                                                                                                                       | <b>Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV*</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Olaparib</b>                                                                                                                                                                          | <p>1)</p> <p>Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen.</p> <p>2)</p> <p>als Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert als BRCA1/2-Mutation oder genomische Instabilität, aufweisen.</p> |
| <b>Niraparib</b>                                                                                                                                                                         | als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rucaparib</b>                                                                                                                                                                         | als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| * gemäß „alter“ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Klassifikation von 2009: entspricht in der aktuellen FIGO-Klassifikation den Stadien FIGO IIIA1 und IIIB-IV |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

In der VELIA/GOG-3005-Studie wurde der derzeit noch nicht zugelassene PARP-Inhibitor Veliparib in Kombination mit der First-Line Chemotherapie verabreicht und danach weiter als Erhaltungstherapie gegeben [438]. Die Kombination von Veliparib mit Chemotherapie gefolgt von der Veliparib-Erhaltungstherapie führte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten in der gesamten Studienpopulation (ITT) zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS mit 23,5 Monaten im Vergleich 17,3 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,68; [95% CI 0,56-0,83];  $p < 0,001$ ). Am deutlichsten ausgeprägt war die Verlängerung des PFS bei den Patientinnen mit BRCA-Mutation nämlich 34,7 Monate vs. 22 Monate (Kontrollgruppe), HR:0,44 [95% CI 0,28-0,68],  $p < 0,001$ ). Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Die Addition oder Erhaltungstherapie mit Multikinase-Inhibitoren wie Pazopanib (AGO-OVAR 16) oder Nintedanib (AGO-OVAR 12) erreichten in prospektiv randomisierten Studien ihren primären Endpunkt im Sinne einer statistisch signifikanten Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens [458], [459], [460]. Beide Substanzen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben [461], [462].

Zur intraperitonealen Chemotherapie zeigen 4 von 7 randomisierten Phase-III-Studien keinen signifikanten Vorteil. In 2 der 3 größeren Phase-III-Studien der GOG, Protokoll 104 und 172, wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die intraperitoneale Chemotherapie nachgewiesen, in der GOG 114 ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben [463]. In der zuletzt publizierten GOG-172-Studie wurde Cisplatin/Paclitaxel i.v. mit Paclitaxel i.v. gefolgt von Cisplatin i.p. am Tag 2 und Paclitaxel i.p. am Tag 8 verglichen. Das Hauptproblem der i.p. Therapie war in der GOG-172-Studie die ausgeprägte Toxizität. Nur 42 % der Patientinnen erhielten die i.p. Therapie wie geplant, 8 % erhielten keine i.p. Therapie und 34 % nur 1-2 Zyklen. Die intraperitoneale Therapie in oben genannter Dosierung und Applikationsmodus wurde bisher nicht mit dem Standard, der i.v. Kombinationschemotherapie Carboplatin und Paclitaxel, verglichen. Eine aktuell vorgestellte Studie (GOG 252), die intraperitoneale Therapien mit einer intravenösen Therapie verglich, zeigte keinen Vorteil durch Wahl eines intraperitonealen Applikationsweges.

## 8.3 Einsatz von HIPEC

| 8.8                       | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                 | geprüft 2024 |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Bisher liegen keine überzeugenden Daten vor, die den Einsatz von HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom rechtfertigen. |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b> | [464], [465]                                                                                                               |              |
|                           | Konsens                                                                                                                    |              |

Die Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie zur hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) wurden 2018 vollpubliziert [466], [465]. Hier wurde HIPEC in einer speziellen therapeutischen Situation, nämlich nach vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) wegen initial als nicht operabel eingestufte Tumorerkrankung untersucht. 245 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO III nach NACT mit mindestens stabiler Erkrankung nach 3 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel wurden randomisiert. Im Rahmen der Intervalloperation wurde dann entweder eine HIPEC mit Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> oder keine HIPEC verabreicht. Anschliessend wurden postoperativ weitere 3 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel intravenös gegeben. Primäres Studienziel war das rückfallfreie Überleben (RFS). Hierfür fand sich in der ITT-Analyse für die HIPEC Gruppe eine signifikante Verbesserung (HR 0.66, 95 % CI 0.50-0.87, p= 0.003). Das mediane RFS war 10.7 Monate im Standardarm vs. 14.2 Monate im HIPEC-Arm. Das mediane Gesamtüberleben war 33.9 Monate im Standardarm vs. 45.7 Monate im HIPEC-Arm. Grad 3/4 unerwünschte Ereignisse waren mit 27 % (HIPEC) vs 25 % (Standard) nicht unterschiedlich.

Die Studie wirft erhebliche Fragen auf und sorgt für Diskussionen [466], [467], [468]. Es gibt Probleme bei der Selektion der Patientinnen, so sind zunächst einmal keine Kriterien für als „inoperabel“ eingestufte Patientinnen definiert worden. Diese erfolgte entweder nach Einschätzung des Behandlers (90 %) oder erfolgloser OP (10 %). Dann wurde an nicht näher definierten Behandlungszentren die NACT begonnen, im Anschluss in einem der 8 Studienzentren beurteilt ob die Intervall-OP „erfolgsversprechend“ im Sinne von „optimal Debulking <1cm“ sein würde, dann erfolgte die „Registrierung“ in die Studie und intra-operativ die Randomisation. Auch bei der Auswahl der Zentren und Operateure gibt es Unklarheiten. So erfolgte die Auswahl der Zentren nach dem Vorhandensein einer HIPEC-Maschine, über die (chirurgische) Qualifikation der Operateure ist nichts berichtet. Die 245 Pat wurden in 9 Jahren rekrutiert, d.h. also 27 pro Jahr. Verteilt auf die 8 Zentren bedeutet dies 3 Pat./Zentrum/Jahr. Da das Netherlands Cancer Institute fast die Hälfte der Pat. (105) eingeschlossen hat, ist die Verzerrung vermutlich noch höher. Es findet sich „nur“ in 70 % eine Komplettresektion bei Intervalldebulking. Die Darmresektionsrate ist angemessen, aber die Rate an Stomaanlagen mit 72 % im HIPEC Arm sehr hoch. Auch die Datenqualität insgesamt wirft Fragen auf: Nur 20 % Alopezierate bei 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel ist zumindest ungewöhnlich. Es werden keine Lebensqualitätsdaten berichtet, auch die chirurgischen Komplikationsraten sind nicht berichtet. Auch von statistischer Seite gibt es kritische Aspekte: Eigentlich sollte die Randomisation intraoperativ erfolgen, was zur Vermeidung von Verzerrungen sinnvoll ist. In 2 von 8 Zentren wurde diese aber aus logistischen Gründen, um keinen teuren HIPEC Techniker vergeblich vorzuhalten, präoperativ vorgenommen. Damit kann eine Beeinflussung der Intention des Operateurs nicht ausgeschlossen werden. Auch die Fallzahl ist relativ klein, die Differenz im Überleben zwischen den beiden Behandlungsarmen beruht auf 15 Ereignissen. Es gibt keine Stratifikation für wichtige prognostische Faktoren, sei es das Substadium, den BRCA-Mutationsstatus oder den histologischen Typ, was weitere Verzerrungen mit sich bringen kann.

Aufgrund dieser methodischen Limitationen und inkonsistenten Daten stellt die HIPEC keine Standardtherapie dar und sollte außerhalb von kontrollierten Studien nicht eingesetzt werden.

8.4 Dosisdichte und Dosisintensität

| 8.9                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | geprüft 2024 |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Veränderungen von Dosisdichte oder Intensität sollten nicht außerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.                                                                                                                                                                                                                          |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[4]</a> , <a href="#">[469]</a> , <a href="#">[470]</a> , <a href="#">[471]</a> , <a href="#">[472]</a> , <a href="#">[473]</a> , <a href="#">[474]</a> , <a href="#">[475]</a> , <a href="#">[476]</a> , <a href="#">[477]</a> , <a href="#">[478]</a> , <a href="#">[479]</a> , <a href="#">[480]</a> , <a href="#">[481]</a> |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |

Modifikationen der Dosisdichte und Dosisintensität wurden in zahlreichen retrospektiven und prospektiven Studien untersucht [\[482\]](#), [\[483\]](#), [\[484\]](#), [\[485\]](#), [\[486\]](#), [\[487\]](#), [\[488\]](#), [\[489\]](#), [\[490\]](#), [\[491\]](#), [\[492\]](#), [\[493\]](#), [\[494\]](#). Obwohl durch Erhöhung der Chemotherapie-dosis und/oder Verkürzung der Applikationsintervalle, teilweise auch mit Stammzellsupport, in einzelnen Studien eine Erhöhung der Response beobachtet wurde, konnte ein reproduzierbarer positiver Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben bislang nicht beobachtet werden. Sowohl die unmittelbare Toxizität als auch Langzeitnebenwirkungen waren signifikant erhöht.

Eine japanische Studie zum wöchentlichen Einsatz von Paclitaxel konnte im Vergleich zur dreiwöchentlichen Applikation eine signifikante Verlängerung sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben beobachten [\[484\]](#). Diese Ergebnisse konnten allerdings in 3 randomisierten Phase III-Studien, die in Europa (MITO 7, ICON 8) bzw. in den USA (GOG 262) durchgeführt wurden, nicht bestätigt werden [\[495\]](#), [\[446\]](#), [\[496\]](#).

## 8.5 Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo/Strahlentherapien

| 8.10                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | geprüft 2024 |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo- und oder Strahlentherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden*.<br><br>*Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien / PARP-Inhibitoren vor (siehe 8.6. und 8.7.) |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[432]</a> , <a href="#">[433]</a> , <a href="#">[497]</a> , <a href="#">[498]</a> , <a href="#">[499]</a> , <a href="#">[500]</a> , <a href="#">[501]</a> , <a href="#">[502]</a> , <a href="#">[503]</a> , <a href="#">[504]</a>                                                                                                  |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |              |

Eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beschreibt die Therapie über die klinische, radiologische oder serologische Komplettremission hinaus bzw. über die Applikation von 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel hinaus. Diese wurde sowohl für zytostatische Therapie (z. B. Paclitaxel-Erhaltungstherapie) als auch z. B. Strahlentherapie in Studien untersucht, ohne dass ein reproduzierbarer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens der Patientinnen beobachtet werden konnte [\[450\]](#), [\[451\]](#), [\[505\]](#), [\[506\]](#), [\[507\]](#), [\[508\]](#), [\[509\]](#), [\[510\]](#), [\[511\]](#), [\[512\]](#).

Für die Wirksamkeit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit PARP-Inhibitoren oder Bevacizumab liegen Daten in Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor (siehe Empfehlung 8.7.).

### Subgruppen

Die überwiegende Mehrzahl der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome sind seröse „high-grade“ Karzinome (zumeist G3). In molekularen Untersuchungen unterscheiden sich diese deutlich von serösen „low-grade“ Karzinomen sowie anderen histologischen Subtypen wie muzinösen, endometrioiden oder klarzelligen Karzinomen. Es gibt Anzeichen dafür, dass das Ansprechen der verschiedenen molekularen und histologischen Subtypen sich hinsichtlich bestimmter Therapien ebenfalls unterscheidet. Muzinöse Ovarialkarzinome beispielsweise sprechen vermeintlich schlechter auf Carboplatin/Paclitaxel an, ebenso scheint das Ansprechen von G1-Tumoren deutlich geringer zu sein als bei G3-Tumoren. Da die bisherigen Erkenntnisse hierzu jedoch nur hypothesengenerierend sind, kann derzeit eine Abweichung vom Therapiestandard für einzelne Subgruppen von Patientinnen nicht empfohlen werden [\[275\]](#), [\[513\]](#), [\[514\]](#), [\[515\]](#), [\[516\]](#), [\[517\]](#), [\[518\]](#), [\[519\]](#), [\[520\]](#), [\[521\]](#), [\[522\]](#), [\[523\]](#), [\[524\]](#), [\[525\]](#), [\[526\]](#), [\[527\]](#), [\[528\]](#), [\[529\]](#), [\[530\]](#), [\[531\]](#), [\[532\]](#), [\[533\]](#). Die einzige Ausnahme hier sind die früher als Borderlinetumoren mit invasiven Implants kategorisierten Tumoren, die nur aufgrund einer Änderung der WHO-Klassifikation nun als low-grade Karzinome klassifiziert werden. Es gibt keine Daten, die einen möglichen Benefit einer Systemtherapie bei diesem Kollektiv aufzeigen.

8.6 Therapiemonitoring

|      |                                                                                                                                            |              |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 8.11 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                 | geprüft 2024 |
| EK   | Zur Identifikation von Schwierigkeiten in der Behandlung kann die systematische Erfassung der Lebensqualität der Patientin hilfreich sein. |              |
|      | Starker Konsens                                                                                                                            |              |

Während der Chemotherapie kann das Ansprechen durch klinische, sonographische oder schnittbilddiagnostische Methoden beurteilt werden. Auch der Tumormarker CA125 eignet sich meist zur Beurteilung des Ansprechens, sofern er vor Beginn der Therapie erhöht war. Ergänzend bietet der KELIM-Score (CA125-Eliminationsraten-Konstante) eine zusätzliche Möglichkeit zur dynamischen Beurteilung der Tumorantwort. Dieser reproduzierbare Marker beschreibt die Eliminationsrate von CA125 während der Chemotherapie und spiegelt die Chemosensitivität wider. Ein KELIM-Wert  $\geq 1$  zeigt ein gutes Ansprechen auf Platintherapien, während ein KELIM-Wert  $< 1$  ein schlechtes Ansprechen signalisiert. Der KELIM-Score wird während der ersten 100 Tage der Chemotherapie mit mindestens 3 Werten berechnet und kann wertvolle Informationen zur weiteren, personalisierten Therapieplanung liefern [\[534\]](#), [\[535\]](#), [\[536\]](#), [\[537\]](#), [\[538\]](#), [\[539\]](#), [\[540\]](#), [\[541\]](#).

Während einer Erhaltungstherapie ist ein regelmäßiges Monitoring mit allgemeiner/gynäkologischer Untersuchung, Tumormarker CA125 und radiologischen Kontrollen sinnvoll (siehe [Tabelle 23](#)).

Darüber hinaus sollte die Lebensqualität der Patientin im Verlauf der Therapie und Nachsorge regelmäßig beurteilt werden.

# 9 Rezidivtherapie

## 9.1 Rezidivpopulationen

Eine alleinige Definition der Rezidivpopulationen ausschließlich über das platin-freie Therapieintervall ist unzureichend. Die Art der Rezidivbehandlung wird von verschiedenen Faktoren bestimmt. Neben Patientinnenpräferenz, Alter und Belastbarkeit spielen auch genetische Faktoren, wie BRCA-Mutationsstatus, zurückliegende Gabe von antiangiogenetischen Substanzen oder PARP-Inhibitoren und tumorbiologische Aspekte neben dem therapiefreien Intervall eine Rolle. Die alte kalendarische Einteilung mit einem fixen cut-off von 6 Monaten und ausschließlicher Berücksichtigung des Platin-freien Intervalls ist für zukünftige Therapieentscheidungen nicht mehr ausreichend und dient vor allem noch der retrospektiven Vergleichbarkeit von Daten.

| 9.1                | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | geprüft 2024 |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| ST                 | <p><b>Alte Kalendarische Einteilung der Rezidive</b></p> <p>Platinsensitives Ovarialkarzinom: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an und zeigt ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe der partiell platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidive. Hier spricht die Erkrankung auch primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an, zeigt aber ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Platinresistentes Ovarialkarzinom: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Darin enthalten ist die Subgruppe mit platinrefraktärem Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.</p> |              |
| Evidenzlevel<br>1+ | <a href="#">[3]</a> , <a href="#">[416]</a> , <a href="#">[54]</a> , <a href="#">[542]</a> , <a href="#">[543]</a> , <a href="#">[544]</a> , <a href="#">[545]</a> , <a href="#">[546]</a> , <a href="#">[547]</a> , <a href="#">[548]</a> , <a href="#">[549]</a> , <a href="#">[550]</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              |
|                    | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |

Die Rezidiv- bzw. Progressionsdiagnose kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden [\[537\]](#), [\[551\]](#). Unter Berücksichtigung der oben aufgezählten Faktoren, muss entschieden werden, ob eine erneute platinhaltige Therapie sinnvoll erscheint (Platingeeignetes Rezidiv) oder eine nicht-platinhaltige Therapie zu bevorzugen ist (Nicht-platingeeignetes Rezidiv).

**Da diese Überlegungen international noch nicht umgesetzt wurden, wird im Weiteren immer noch die ältere Form der Rezidivdefinition verwendet.**

Patientinnen, welche nicht im Rahmen der Primärtherapie mit Platin behandelt wurden, gelten stets als platinsensitiv. Sowohl die Art der Therapie als auch die



Therapieziele sind abhängig von der Platinsensitivität des Tumors. Während beim platinsensitiven Rezidiv die Therapieziele auf eine Verlängerung des progressionsfreien bzw. auch Gesamtüberlebens fokussieren, verschieben sich diese beim platinresistenten Rezidiv hin zur Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität. Ein alleiniger Anstieg des Tumormarkers bei asymptomatischer Patientin ohne weitere Anzeichen für eine Tumorprogression ist keine Indikation für die Durchführung einer Rezidivtherapie [\[54\]](#), [\[552\]](#).

## 9.2 Systemische Rezidivtherapie

### 9.2.1 Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (platin-resistentes Rezidiv)

| 9.2                       | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie.                                                                                                                                                                                                                                    |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b> | <a href="#">[416]</a> , <a href="#">[542]</a> , <a href="#">[543]</a> , <a href="#">[545]</a> , <a href="#">[553]</a> , <a href="#">[543]</a> , <a href="#">[554]</a> , <a href="#">[555]</a> , <a href="#">[556]</a> , <a href="#">[557]</a> , <a href="#">[558]</a> , <a href="#">[559]</a> , <a href="#">[560]</a> |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |

| 9.3                       | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen.                                                                                                                                                                                                                                                          |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b> | <a href="#">[416]</a> , <a href="#">[542]</a> , <a href="#">[543]</a> , <a href="#">[545]</a> , <a href="#">[553]</a> , <a href="#">[543]</a> , <a href="#">[554]</a> , <a href="#">[555]</a> , <a href="#">[556]</a> , <a href="#">[557]</a> , <a href="#">[558]</a> , <a href="#">[559]</a> , <a href="#">[560]</a> |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |

| 9.4                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Patientinnen mit platinresistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine nicht platinhaltige Monotherapie erhalten. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Paclitaxel wöchentlich</li> <li>• Pegyliertes liposomales Doxorubicin</li> <li>• Topotecan</li> </ul> |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[416]</a> , <a href="#">[542]</a> , <a href="#">[543]</a> , <a href="#">[545]</a> , <a href="#">[553]</a> , <a href="#">[543]</a> , <a href="#">[554]</a> , <a href="#">[555]</a> , <a href="#">[556]</a> , <a href="#">[557]</a> , <a href="#">[558]</a> , <a href="#">[559]</a> , <a href="#">[560]</a>                                                                                                 |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |

| 9.5                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                          | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b> | Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv angewendet werden. |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[561]</a>                                                                                                                                                               |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                     |              |

| 9.6                                               | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | neu 2025 |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>                       | <p>Patientinnen mit einem Platin-resistenten Rezidiv<sup>1</sup> eines Folat-Rezeptor-<math>\alpha</math>-pha2 positivem, high-grade serösen Ovarial-, Tuben oder primärem Peritonealkarzinom sollten eine Monotherapie mit Mirvetuximab-Soravtansin erhalten.</p> <p>1 1 bis 3 Vorthherapie möglich<sup>2</sup> Nachweis von <math>\geq 75</math> % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC) mit einem geeignetem Testverfahren</p> |          |
| GRADE<br><b>⊕⊕⊕⊕</b><br><b>bis</b><br><b>⊕⊕⊕⊕</b> | ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕: siehe <a href="#">Evidenzbericht</a> oder zusammenfassend das <a href="#">Evidenzkurzprofil</a> <a href="#">[562]</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |
|                                                   | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |

#### Hintergrund zu [Empfehlung 9.2](#), [Empfehlung 9.3](#), [Empfehlung 9.4](#), [Empfehlung 9.5](#)

Beim platinresistenten Rezidiv (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie) eines Ovarialkarzinoms wird die Durchführung einer nicht platinhaltigen Monochemotherapie empfohlen. Eine gegenüber anderen Therapien überlegene Aktivität wurde für Topotecan und pegyliertes liposomales Doxorubicin in randomisierten Studien gezeigt [\[563\]](#). Bei taxannaiven Patientinnen zeigen Topotecan und Paclitaxel ähnliche Wirksamkeit [\[564\]](#), [\[565\]](#). Gemcitabin wurde in 2 Studien im Vergleich zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin untersucht. Beide Studien waren als Überlegenheits-Studien gegenüber pegyliertem liposomalem Doxorubicin geplant und verfehlten ihren primären Endpunkt, beide Substanzen scheinen jedoch ähnlich aktiv zu sein [\[566\]](#), [\[567\]](#). Eine Alkylantientherapie mit Treosulfan oder Canfosfamide war einer Therapie mit Topotecan bzw. pegyliertem liposomalem Doxorubicin unterlegen [\[568\]](#), [\[569\]](#). Bisher konnte kein Effektivitätsvorteil für eine Kombinationschemotherapie bei platinresistentem Rezidiv aufgezeigt werden [\[570\]](#). Chemotherapien sind effektiver als endokrine Therapien. Dies gilt z. B. für die Vergleiche von Treosulfan mit Leuprorelin, sowie Tamoxifen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Paclitaxel [\[571\]](#), [\[564\]](#), [\[563\]](#), [\[568\]](#), [\[565\]](#), [\[572\]](#), [\[566\]](#), [\[567\]](#), [\[573\]](#), [\[570\]](#), [\[574\]](#), [\[575\]](#). Es

gibt Hinweise auf eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Topotecan oder Paclitaxel [576]. Die Kombination sollte nur bei Patientinnen zum Einsatz kommen, die zuvor keine VEGF-gerichtete Therapie erhalten haben. Gerade der Effekt auf das Sistieren der Ascitesbildung kann jedoch einen wiederholten Einsatz sinnvoll machen, was jedoch einem off-label entsprechen würde. Dem Therapieziel „Optimierung der Lebensqualität“ kommt in der platinresistenten Situation besondere Bedeutung zu [577].

Eine randomisierte plazebokontrollierte Phase II Studie an 174 Patientinnen mit platin-resistentem Ovarialkarzinom zeigte für die Kombination Topotecan plus Sorafenib einen signifikanten Vorteil im PFS (Hazard Ratio 0,60; 95% KI 0,43-0,83;  $p=0,0018$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 6,7 Monaten (95% KI 5,8-7,6) mit Sorafenib im Vergleich zu 4,4 Monaten (3,7-5,0) mit Plazebo. Zu betonen ist aber, dass die Kombination nicht beim Ovarialkarzinom zugelassen ist und auch nicht weiter entwickelt wurde [578].

#### Hintergrund zu [Empfehlung 9.6](#)

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) sind eine neue Behandlungsmethode für Krebspatienten. Sie wurden von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zur Behandlung von Brust-, Magen-, Gebärmutterhals- und Eierstockkrebs (OC) sowie Lymphomen und multiplem Myelom zugelassen. Ende 2024 wurde der erste ADC für die Indikation des rezidiertem Ovarialkarzinoms in Deutschland zugelassen.

Basis dafür war zunächst eine Phase-III-Studie, in der zunächst die Kriterien, die für ein Ansprechen prädiktiv sind, definiert wurden [579].

In der zulassungsrelevanten Studie [562] wurden Patientinnen eingeschlossen, die folgende Kriterien entsprachen:

Erwachsene mit platin-resistentem Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms mit folgenden Charakteristika:

- 1-3 Vortherapien
- Fortschreiten der Erkrankung
- Hohe Expression des Folat-Rezeptor alpha ( $2+\geq 75\%$  oder  $3+$ )

Die Patientinnen erhielten entweder eine Therapie mit Mirvetuximab Soravtansine-gynx (MIRV) oder eine Chemotherapie nach Wahl des Therapeuten.

Es zeigte sich für das progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) ein stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: median 5.62 Monate, 95% Konfidenz Intervall [CI], 4.34 bis 5.95) mit MIRV und 3.98 Monate (95% CI, 2.86 bis 4.47) mit Chemotherapie ( $P<0.001$ ). Das relative Risiko für Progression und Tod war damit im Interventionsarm um 35 % geringer als im Kontrollarm (HR 0,65 (95 %-CI: 0,52-0,81;  $p < 0,0001$ )).

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls ein stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: median, 16.46 Monate vs. 12.75 Monate, hazard ratio 0.67; 95% CI, 0.50 bis 0.89;  $P=0.005$ .

Die Ansprechrate betrug 42.3% mit MIRV vs 15.9% mit Chemotherapie; (Odds Ratio 3.81; 95% CI, 2.44 bis 5.94;  $P<0.001$ ).

Hauptnebenwirkungen in der MIRV-Gruppe traten bei 122 Teilnehmern (56,0 %) okuläre Nebenwirkungen auf; bei 17 Teilnehmern (7,8 %) traten okuläre Nebenwirkungen dritten Grades in Form von verschwommenem Sehen auf, bei 20 (9,2 %) trat Keratopathie auf und bei 7 (3,2 %) traten trockene Augen auf.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten okulärer Nebenwirkungen betrug 5,4 Wochen (Bereich: 0,1 bis 68,6). Fast alle okulären Nebenwirkungen bildeten sich auf Grad 0 oder 1 zurück. Insgesamt 4 Teilnehmer (1,8 %) setzten MIRV aufgrund okulärer Nebenwirkungen ab.

9.2.2      **Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten platin-haltigen Therapie (platin-sensitives Rezidiv)**

Nach Vorlagen der OS Daten der Desktop III Studie liegen nunmehr prospektive Daten vor, die den Nutzen einer Operation in einem definierten Kollektiv belegen. Daher soll vor dem Einleiten einer Rezidivtherapie zunächst die Möglichkeit einer operativen Komplettresektion geprüft werden.

| 9.7 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                      | neu 2024 |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| EK  | Vor Einleiten einer Systemtherapie im ersten Rezidiv soll die Möglichkeit einer operativen vollständigen Rezidivresektion in einem Gynäko-Onkologischen Zentrum geprüft werden. |          |
|     | Starker Konsens                                                                                                                                                                 |          |

| 9.8 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | neu 2024 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| EK  | <p>Patientinnen, bei denen eine Indikation für eine platinhaltige Rezidivtherapie besteht, sollen eine der folgenden Kombinationstherapien (± Bevacizumab) * erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carboplatin/Gemcitabin</li><li>• Carboplatin/Paclitaxel</li><li>• Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin**</li></ul> <p>*bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie<br/>*Off-Label in Kombination mit Bevacizumab</p> |          |
|     | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |

Des Weiteren konnte ein Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben bei Patientinnen, die mit der Kombination aus Trabectedin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt wurden, im Vergleich zu einer Monotherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin beobachtet werden; wobei dieser Effekt nur in der Subgruppe der partiell platinsensitiven Rezidive beobachtet wurde [580]. In dieser Subgruppe konnte bisher allerdings keine Überlegenheit einer Nicht-Platinhaltigen Therapie (pegyliertes liposomales Doxorubicin) im Vergleich zu einer platinhaltigen

Therapie aufgezeigt werden [\[581\]](#). Somit ist auch in dieser Subpopulation der Standard eine platinbasierte Therapie.

Patientinnen mit einem high-grade Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, sollte der Einsatz einer Erhaltungstherapie geprüft werden.

Zum Einsatz können kommen: Bevacizumab oder die PARP-Inhibitoren: Niraparib, Olaparib.

| 9.9                         | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                    | neu 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Bei Patientinnen mit Rezidiv sollte der Einsatz einer Erhaltungstherapie geprüft werden.                                                                                                      |          |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[582]</a> , <a href="#">[583]</a> , <a href="#">[584]</a> , <a href="#">[585]</a> , <a href="#">[586]</a> , <a href="#">[587]</a> , <a href="#">[588]</a> , <a href="#">[589]</a> |          |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                               |          |

Hierbei ist allerdings zu ergänzen, dass Patientinnen, die direkt unter einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor progredient sind, nur einen überschaubaren Benefit einer erneuten PARPi-Erhaltungstherapie aufzeigen, so dass dies individuell besprochen werden sollte (OREO-Studie) [\[590\]](#).

| 9.10                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                    | neu 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Als Erhaltungstherapie sollen folgende Substanzen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab</li> <li>• Niraparib, Olaparib, Rucaparib</li> </ul>                |          |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | <a href="#">[582]</a> , <a href="#">[583]</a> , <a href="#">[584]</a> , <a href="#">[585]</a> , <a href="#">[586]</a> , <a href="#">[587]</a> , <a href="#">[588]</a> , <a href="#">[589]</a> |          |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                               |          |

Die Entscheidung zwischen den Medikamenten sollte nach Erwägung des Nebenwirkungsprofils und der Patientinnenpräferenz erfolgen, da direkt vergleichende Studien zur Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil fehlen.

#### Bevacizumab

Durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/Paclitaxel konnte das progressionsfreie Überleben und die Ansprechraten gegenüber der alleinigen Chemotherapie deutlich

verbessert werden [591], [592]. Daten zur Lebensqualität liegen in diesen Studien jedoch nicht vor (Stand 8/18: Addition von Bevacizumab nur zugelassen bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie). Die 3 im Nachfolgenden genannten Chemotherapiekombinationen hatten allesamt im Rahmen von prospektiv randomisierten Phase-III-Studien im Vergleich zum jeweils gültigen Standardregime einen positiven Effekt gezeigt. Bei der Therapie des platinsensitiven Ovarialkarzinoms konnten die Kombinationen aus Carboplatin/Paclitaxel [593] und Carboplatin/Gemcitabin [594] einen Vorteil im progressionsfreien Überleben, bzw. Carboplatin/Paclitaxel auch im Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Platinmonotherapie bzw. Kombination aus Platin/Doxorubicin/Cyclophosphamid nachweisen. Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin zeigte einen Vorteil im progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel [595].

Aktuell liegen Daten zu einer weiteren Kombinationstherapie vor. Die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab konnte in der GOG 213 gegenüber der Standardchemotherapie eine Verbesserung auch des Gesamtüberlebens (gemäß Sensitivitätsanalyse) belegen [596].

Eine weitere randomisierte Phase III Studie von Carboplatin in Kombination mit Topotecan im Vergleich zu anderen platinbasierten Kombinationstherapien (ohne Bevacizumab) konnte keine Überlegenheit bezüglich des primären Endpunktes 12 Monats-PFS zeigen [597].

### Niraparib

Die Effektivität von Niraparib wurde in der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-3-AGO-OVAR-2.22/ENGOT-OV16/NOVA-Studie (NCT01847274) als Erhaltungstherapie nach erfolgreicher (mindestens Partialremission) platinbasierter Chemotherapie untersucht [587], [598], [599]. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen unterteilt (positiv oder negativ für eine BRCA-Keimbahnmutation: gBRCA bzw. non-gBRCA) und danach 2:1 randomisiert und erhielten bis zum Erkrankungsprogress entweder Niraparib (300mg einmal täglich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war das PFS bei Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom mit sowohl BRCA-Mutation als auch nicht BRCA-mutierten die mindestens zwei platinhaltigen Therapien erhalten hatten. Der primäre Endpunkt zeigte einen signifikanten Vorteil zugunsten der Niraparib Erhaltungstherapie in beiden Gruppen (PFS Median gBRCA-positiv: 21,0 Monate vs. 5,5 Monate; HR 0,27, 95%CI, 0,17-0,41; gBRCA-negativ: 9,3 Monate vs. 3,9 Monate, HR 0,45, 95% KI 0,35-0,61). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (> Grad 3) unter Niraparib waren Thrombozytopenie (33,8 % vs. 0,6 %) und Anämie (25 % vs. 0%) [587].

### Olaparib

Die Effektivität von Olaparib als Erhaltungstherapie wurde in der Studie 19 überprüft [582], [583], [584], [600]. Hier wurden Patientinnen mit einem high-grade serösen Rezidiv in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie eingeschlossen, die zwei oder mehr platinhaltige Vorthérapien erhalten hatten und eine Partial- oder Komplett-Remission nach der letzten platinhaltigen Therapie erreicht hatten. Die Patientinnen wurden 1:1 randomisiert und erhielten bis zum Erkrankungsprogress entweder Olaparib (Kapseln, insgesamt 400mg zweimal täglich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches bei Patientinnen unter Olaparib-Therapie im Vergleich zu Patientinnen im Placeboarm signifikant länger war (PFS median 8,4 Monate vs. 4,8 Monate; HR 0,35; 95% CI, 0,25-

0,49;  $P < 0,001$ ) [582]. Bei 51,3 % der Patientinnen zeigte sich eine deletären BRCA 1/2 Mutation in der Keimbahn und/ oder im Tumor. Für die retrospektiv definierte Subgruppe mit einer BRCA1/2 Mutation zeigte sich ein noch größerer Nutzen durch eine Erhaltungstherapie (PFS median 11,2 Monate vs. 4,3 Monate; HR 0,18; 95% CI 0,11-0,31;  $P < 0,00001$ ). Darüberhinaus war in der retrospektiv definierte Subgruppe nicht-BRCA mutierten Patientinnen einen PFS-Vorteil gezeigt worden (PFS median 7,4 Monate vs. 5,5 Monate; HR=0,54; CI 0,34-0,85). Schwere Nebenwirkungen traten unter Olaparib bei 18 % der Patienten (vs. 9 % unter Placebo) auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (> Grad 3) unter Olaparib waren Fatigue (7 % vs. 3 %) und Anämie (5 % vs. <1 %) [582]. Für das Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied [584].

Aufgrund der retrospektiv durchgeführten Subgruppenanalyse wurde die Studie 19 für die Population der Frauen mit BRCA1/2 Mutation mit einem LoE von 2+ bewertet. Wegen der fehlenden Belege für einen Überlebensvorteil, wurde eine abgeschwächte Empfehlung (Empfehlungsgrad B) abgegeben.

Die Daten der Phase-3-Studie SOLO2 (NCT01874353) mit Olaparib 600mg täglich als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit high-grade serösen und endometrioidem platinresistenten Ovarialkarzinom bei mindestens partiellen Ansprechen auf die aktuelle platinhaltige Therapie und einer BRCA1/2 Mutation bestätigten die Effektivität des Medikaments (PFS median 19,1 Monate vs. 5,5 Monate, HR 0,30, 95% CI 0,22-0,41) [588], [601]. In der Studie wurde bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil die Darreichung in Tabletten-Form (2x2 Tabletten, insgesamt 600mg) geändert. Somit soll diese Form präferiert werden.

Olaparib ist aufgrund einer nicht randomisierten Studie an 298 Patientinnen mit BRCA-Mutationen für die vierte und fünfte Therapielinie als Monotherapie in den USA zugelassen, eine Zulassung für Europa liegt aktuell nicht vor.

Da bei keiner der Patientinnen in dieser Studie eine zusätzliche Gabe von Bevacizumab erfolgte, gibt es keine Daten zu einer gleichzeitigen Erhaltungstherapie mit Olaparib und Bevacizumab [582], [583], [585].

### Rucaparib

Rucaparib ist seit dem 15. November 2023 als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), zugelassen. Die Grundlage dieser Indikationserweiterung ist die doppelblinde, multizentrische Phase-3-Studie ATHENA (NCT03522246), die die Wirksamkeit der Rucaparib-Monotherapie als Erstlinien-Erhaltungstherapie bestätigt und für Rucaparib einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs mit und ohne HRD aufzeigt [456].



| 9.11                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | geprüft 2024 |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b> | <b>Empfehlung ausgesetzt</b><br><br>Bei Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltige Vorthérapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, kann eine Mono-Therapie mit einem PARP-Inhibitor* angeboten werden.<br><br>*Zugelassen ist Rucaparib (Stand 9/2018) |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[582]</a> , <a href="#">[583]</a> , <a href="#">[584]</a> , <a href="#">[585]</a> , <a href="#">[586]</a> , <a href="#">[587]</a> , <a href="#">[588]</a> , <a href="#">[589]</a>                                                                                                                                                                            |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |

### 9.3 Operative Rezidivtherapie

| 9.12                                | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | neu 2024 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>ST</b>                           | Bei Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms führt die chirurgische komplette Entfernung gefolgt von einer Chemotherapie zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens*<br><br>*Patientinnen mit erstem Rezidiv des Ovarialkarzinoms, Platin-freiem Intervall von mindestens 6 Monaten und positivem AGO Score                                                                                                                         |          |
| GRADE<br>⊕⊕⊕⊖<br><b>bis</b><br>⊕⊕⊕⊖ | -: Desktop III Studie<br>⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben (signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention)<br>-: SOC 1<br>⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben (keine signifikanten Unterschiede)<br>⊕⊕⊕⊖: PFS (signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention)<br><br><a href="#">[602]</a> , <a href="#">[603]</a> , <a href="#">[604]</a> , <a href="#">[605]</a> , <a href="#">[606]</a> , <a href="#">[607]</a> , <a href="#">[608]</a> , <a href="#">[336]</a> |          |
|                                     | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |          |

| 9.13                                | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | neu 2024 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>         | Ziel der Rezidivoperation soll eine makroskopische Komplettresektion sein.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |
| GRADE<br>⊕⊕⊕⊖<br><b>bis</b><br>⊕⊕⊕⊖ | -: Desktop III Studie<br>⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben zugunsten der Intervention<br>-: SOC 1<br>⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben (keine signifikanten Unterschiede)<br>⊕⊕⊕⊖: signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention<br><br><a href="#">[602]</a> , <a href="#">[603]</a> , <a href="#">[604]</a> , <a href="#">[605]</a> , <a href="#">[606]</a> , <a href="#">[607]</a> , <a href="#">[608]</a> , <a href="#">[609]</a> , <a href="#">[336]</a> |          |
|                                     | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |

Der Stellenwert der Rezidivoperation wurde prospektiv in der randomisierten AGO-OVAR OP.4 (DESKTOP 3)-Studie untersucht [\[336\]](#). Hier wurden mit dem AGO Score selektierte Patientinnen mit dem ersten Rezidiv mindestens 6 Monate nach abgeschlossener platinbasierter Chemotherapie eingeschlossen. Der AGO Score gilt als positiv, wenn die folgenden Voraussetzungen alle vorliegen: Guter Allgemeinzustand, keiner oder nur minimal Aszites (<500 ml) und Komplettresektion bei Primär-OP. Es zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied im OS zugunsten der Rezidivoperation gefolgt von einer Systemtherapie versus einer alleinigen Systemtherapie (53,7 vs 46,0 Monate, 95% KI, 0,59 - 0,96;  $p = 0.02$ ). Der Effekt war am höchsten in der Gruppe der makroskopischen Komplettresektion.

Es gibt keine Daten, die eine Prognoseverbesserung durch eine Rezidivoperation bei platinresistentem Ovarialkarzinomrezidiv aufzeigen.

## 9.4 Strahlentherapie in der Behandlung von Rezidiven

| 9.14                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                             | geprüft 2024 |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b> | In ausgewählten Fällen kann bei Patientinnen mit Rezidiv nach interdisziplinärer Indikationsstellung eine lokalisierte Strahlentherapie zur Symptomkontrolle der betroffenen Region eingesetzt werden. |              |
| Evidenzlevel<br><b>3</b>    | <a href="#">[233]</a> , <a href="#">[234]</a> , <a href="#">[235]</a>                                                                                                                                  |              |
|                             | Konsens                                                                                                                                                                                                |              |

Da bei den meisten Patienten mit epitheliale Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine fortgeschrittene Erkrankung vorliegt, spielt die Strahlentherapie wegen des hohen Risikos eines disseminierten Rezidivs an peritonealen und extraperitonealen Stellen keine wesentliche Rolle bei der Behandlung. Obwohl Ovarialkarzinome strahlenempfindlich sind, konnte sich eine Ganzabdomenbestrahlung aufgrund

ihres Toxizitätsprofils und des disseminierten Ausbreitungsmusters der Krankheit nicht als Teil der Behandlung etablieren. Es gibt Hinweise dafür, dass die Strahlentherapie zur Symptomkontrolle verwendet werden kann und mit einer lokalisierten Bestrahlung eventuell auch längere krankheitsfreie Intervalle erreicht werden können [233], [234], [147]. Einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Effektivität der Strahlentherapie hat die Etablierung der IMRT und der Stereotaktischen Bestrahlung (STX) geleistet. Diese Techniken ermöglichen es, die benötigten Dosen (50-60 Gy EQd2) nebenwirkungsarm auch in strahlenempfindlichen Regionen zu verabreichen. Die meisten zu diesem Thema publizierten Daten betrachten kleine Patientinnenkollektive, da die Indikation zur Strahlentherapie zu meist individuell in der Rezidivsituation gestellt wird. Das Indikationsspektrum reicht von Beckenbestrahlung bei lokoregionärem Rezidiv bis hin zur lokalen Brachytherapie bei Vaginalrezidiven. Die Herausforderung zukünftiger Behandlungsstrategien besteht darin, die Patientinnen zu ermitteln, die von einer gezielten Strahlentherapie von Rezidiven profitieren können. In allen Fällen muss der potenzielle Nutzen einer Behandlung sorgfältig gegen die Risiken, insbesondere für Patientinnen nach multiplen Chemotherapien, abgewogen werden und die Entscheidung im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz getroffen werden.

Studien aus den 90igern konnten einen Effekt der Ganzabdomenbestrahlung (WART) nachweisen. Aufgrund der Toxizität, die eine Kombination von WART und Chemotherapie damals zeigten, trat die Strahlentherapie in den Hintergrund. Durch die Einführung der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) ist es möglich eine Ganzabdomenbestrahlung mit geringer Toxizität durchzuführen [224].

Ob sich die Ganzabdomenbestrahlung wieder in den modernen Therapieregimen etablieren kann, werden zukünftige Studien zeigen müssen. Eine WART soll nur in Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass die Strahlentherapie verwendet werden kann, um eine Symptomkontrolle bei isoliertem Befall zu erreichen. Die Herausforderung besteht darin, die wenigen Patientinnen zu ermitteln, die von der Strahlentherapie profitieren können. In allen Fällen muss der potenzielle Nutzen einer Behandlung sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden, insbesondere für Patienten nach multiplen Chemotherapien. Bei Patienten mit ausbehandeltem Ovarialkarzinom kann die Strahlentherapie auch als Mittel zur Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität sehr effektiv sein. Zur Vermeidung von Toxizitäten können komplexe Strahlentechniken wie IMRT oder Stereotaxie zur Anwendung kommen.

# 10 Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie

## 10.1 Nachsorge und Rehabilitation

### 10.1.1 Rehabilitation

| 10.1      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                              | geprüft 2024 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Patientinnen mit Ovarialkarzinom sollen über die Möglichkeiten rehabilitativer Maßnahmen sowie die Unterstützung durch die Sozialberatung informiert und nach individueller Abklärung des Bedarfs geeignete Maßnahmen angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                         |              |

Im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) wird das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt. Es besteht ein gesetzlicher Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe (§ 4) mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden/zumindern, die Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft zu sichern oder zu erleichtern, die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern und eine möglichst selbstständige und selbstbestimmte Lebensführung zu ermöglichen.

Neben einer psychoonkologischen Betreuung initiiert die Rehabilitation effiziente Therapien häufiger Nebenwirkungen wie Fatigue, Lymphödem und Chemotherapie-induzierte, periphere Polyneuropathie. Bezüglich dieser Interventionen existieren für das Ovarialkarzinom nur wenig Studiendaten. Aufgrund der gemeinsamen Pathophysiologie lassen sich vorhandene Erkenntnisse jedoch auf diese Erkrankung übertragen.

Die Fatigue wird häufig als schwere Nebenwirkung der Therapie wahrgenommen und etwas mehr als ein Drittel der befragten Ovarialkarzinompatientinnen einer europäischen Studie wünscht sich mehr Informationen über mögliche Interventionen [610]. Neben Elementen der kognitiven Verhaltenstherapie, zu der es einzelne Interventionsstudien gibt, hat sich Sport bzw. körperliche Aktivität in Meta-Analysen als effektive Maßnahme zur Reduktion der Fatigue bei soliden Tumoren erwiesen [611]. Wird ein Trainingsprogramm bereits parallel zur Chemotherapie durchgeführt, kann diese die Ausbildung einer Fatigue lindern.

Daten über die Inzidenz eines Lymphödems der unteren Extremitäten stammen überwiegend aus gemischten Kollektiven mit unterschiedlichen Unterleibstumoren. Die Häufigkeit eines Lymphödems beim Ovarialkarzinom liegt demzufolge zwischen 4,7 % und 40,8 % [612], [574]. Es beeinträchtigt die körperliche Aktivität sowie normale Aktivitäten des täglichen Lebens. Das Tragen von Kompressionsstrümpfen ebenso wie der Wechsel auf Kleidung zum Verbergen der geschwollenen Beine stellt eine psychische, aber auch finanzielle Belastung dar. Nicht zuletzt kann die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt sein. Eine soziale Isolation ebenso wie fehlende Intimität in der

Partnerschaft können folgen. Bezüglich der Behandlung des Lymphödems der unteren Extremitäten liegen keine Studiendaten vor. Empfehlungen lassen sich aus der Behandlung des Lymphödems nach Brustkrebs ableiten. Hierbei hat sich eine Kombination aus Physiotherapie (Entstauungstherapie), Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression als geeignete Behandlungsmethode erwiesen [613].

Chemotherapeutika wie Carboplatin und mehr noch Paclitaxel, die in der Behandlung des Ovarialkarzinoms Anwendung finden, können eine sensorische, periphere Polyneuropathie auslösen. Neben Missempfindungen können Beeinträchtigungen der Tiefensensibilität auftreten, die zu Gleichgewichtsstörungen und damit zu Gangstörungen führen können. Für neurotoxische Chemotherapeutika konnte ein positiver Effekt eines präventiven sensomotorischen Trainings zeitgleich mit einer Chemotherapie gezeigt werden [614]. Auch nach Abschluss einer Chemotherapie verbessert sich durch derartige Interventionen, die z. B. während einer Rehabilitation wahrgenommen werden können, die Lebensqualität der Patientinnen.

10.1.2 Nachsorge

10.1.2.1 Ziele

| 10.2 | Konsensbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                                                                               | geprüft 2024 |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| EK   | Ziele der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung therapieassoziierten Nebenwirkungen, das Angebot rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung und Reintegration, die Verbesserung der Lebensqualität und die Erkennung des Rezidivs bzw. der Progression der Erkrankung. |              |
|      | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |

Der supportiven Therapie kommt bei der Behandlung und Prävention von Nebenwirkungen und Komplikationen eine herausragende Rolle zu. Zu den Möglichkeiten der supportiven Maßnahmen wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ verwiesen. Für das substanzspezifische Nebenwirkungsmanagement wird auf die Fachinformation der jeweiligen Präparate verwiesen.

In den letzten Jahren hat sich das Therapiespektrum in der Behandlung des primären und rezidierten Ovarialkarzinom aufgrund der Ergebnisse aus randomisierten Phase-III Studien erheblich erweitert. Außerdem liegen erste Ergebnisse aus Phase III Studien vor, die in der Rezidivsituation den Einfluss auf das Gesamtüberleben demonstrieren (DESKTOP III, SOLO 2, ICON 4, AGO-OVAR 2.21, GOG-213).

Das Kapitel Nachsorge wurde aufgrund der neuen Anforderungen und der hohen klinischen Relevanz sowohl auf Initiative der Patientinnen als auch der Ärzt/innen und den beteiligten Berufsgruppen daher überarbeitet, auch wenn die wissenschaftliche Evidenz sehr limitiert ist. Diese Überarbeitungen zum Anlass nehmend, möchte die Leitliniengruppe dazu aufrufen, vermehrt wissenschaftliche Konzepte mit dem Schwerpunkt Nachsorge zu konzipieren.

Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass diese Nachsorgeempfehlungen an die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen und den unterschiedlichen Vortherapien aber auch an die unterschiedlichen Tumorbiologien, wie bei low-grade Karzinomen und nicht-epithelialen Ovarialtumoren, die seltener aber häufig später rezidivieren, angepasst werden sollten.

Wie bereits angeführt hat sich in den letzten Jahren die Behandlung des Ovarialkarzinoms sowohl operativ als auch medikamentös erheblich verändert, dies wirkt sich auch auf die Nachsorge aus. So gehört inzwischen das Therapiemonitoring und die Behandlung von Nebenwirkungen zu den neuen Aufgaben der Nachsorgesprechstunde. Hierbei wird angeraten eine transparente Abgrenzung zwischen Aufgaben und Maßnahmen der Nachsorge und des Therapiemonitorings zu ziehen und dies auch mit den Patientinnen und den beteiligten Ärzten zu kommunizieren.

Das ursprünglich konzipierte Nachsorgekonzept galt primär Patientinnen nach abgeschlossener Behandlung. Aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime mit unterschiedlichen Langzeitnebenwirkungen und unterschiedlichen Prognosegruppen scheint es zudem hilfreich zu sein zwischen frühen (FIGO I/II) und fortgeschrittenen Tumorstadien (FIGO III/IV) zu unterscheiden. Aufgrund der Tatsache, dass viele Patientinnen auch nach 5 Jahren Rezidive entwickeln können (Spätrezidive), häufig Beschwerden (Langzeitnebenwirkungen) aufweisen und zusätzlich ein langjähriges Zweitmalignomrisiko besteht, wird empfohlen, die Nachsorge grundsätzlich lebenslang anzubieten.

Zur Gewährleistung der Kontinuität einer psychoonkologischen Begleitung ist die Patientin bereits während des stationären Aufenthaltes über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote zu informieren.

| 10.3      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                        | geprüft 2024 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Auf Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen sollte hingewiesen und das entsprechende Informationsmaterial zur Verfügung gestellt werden, |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                   |              |

Hierbei ist eine enge Absprache mit allen in die medizinische Betreuung der Patientin involvierten Personen (z. B. Hausarzt, Frauenarzt, ambulanter Pflegedienst, Selbsthilfegruppen) anzustreben und ein kontinuierlicher Informationsfluss sicherzustellen [615]. Die Nachsorge ist für Patientinnen häufig mit großer Angst assoziiert. Daher kommt der Reduktion dieser Angst eine besondere Bedeutung zu. Es ist zu empfehlen, dies in der Nachsorge proaktiv anzusprechen. Screeninginstrumente, wie die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder das Distress Thermometer, können regelmäßig zur Evaluation und zum Monitoring psychischer Belastungen eingesetzt werden.

Typische Themen in der Nachsorge sind zudem die Erkennung und Behandlung von postoperativen Komplikationen (z.B. Lymphödem) und Nebenwirkungen vorheriger Krebstherapien (Anämie, Polyneuropathie, Fatigue-Syndrom). Themen, wie Umgang mit Stoma oder anderen Einschränkungen sind ebenso, wie Aspekte zum Lebensstil

z.B. Ernährung, Bewegung, Stressreduktion, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie der Sexualität von besonderer Bedeutung.

Aufgrund der Tatsache, dass häufig verschiedene Ärzte in die Nachsorge eingebunden sind, ist auf die Kommunikation innerhalb dieses „Nachsorgenetzwerks“ zu achten und die Nachsorge individuell zu koordinieren. Dazu sollte für jede Patientin zu Beginn der Nachsorge ein „Cancer Survivorship Care Plan“ entwickelt werden.

#### 10.1.2.2 Maßnahmen

| 10.4      | Konsensbasiertes Statement                                                              | geprüft 2024 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Nachsorge sollte frühzeitig bereits während der Primärtherapie thematisiert werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                         |              |

| 10.5      | Konsensbasiertes Statement                                                                                       | geprüft 2024 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Ziele und die Limitationen der jeweiligen Untersuchungsmethoden sollten mit der Patientin besprochen werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                  |              |

Der routinemäßige Einsatz einer CA 125-Bestimmung führt nicht zu einer Verlängerung des Überlebens. Der Nutzen der Nachsorgemaßnahmen ist bisher ohne Beleg für eine Besserung des Gesamtüberlebens. Nachsorgemaßnahmen sollten sich aber auch an Aspekten der Lebensqualität und Zufriedenheit der Patientinnen orientieren. Aufgrund des Wunsches seitens Patientinnen und Ärzte/Ärztinnen haben wir im Folgenden praxisorientierte Nachsorgepläne konzipiert, ohne aber dass ihr Nutzen bezüglich der Gesamtprognose zu belegen ist [\[616\]](#).

| 10.6      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                  | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Ovarialkarzinompatientinnen sollen nach der Primärtherapie einer routinemäßigen Nachsorge zugeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                             |              |

| 10.7      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                 | geprüft 2024 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Nachsorge soll eine sorgfältige Anamnese-Erhebung, die körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer Spiegel- und Tastuntersuchung, die rektale Untersuchung und die Vaginalsonographie umfassen. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                            |              |

| 10.8      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                  | geprüft 2024 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Eine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung soll in der Nachsorge bei symptomfreier Patientin nicht durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                             |              |

Die Bedeutung des Tumormarkers CA-125 zum Therapiemonitorings (z.B. bei Chemotherapie) ist davon abzugrenzen. Dies sollte mit den Patientinnen proaktiv frühzeitigst besprochen werden. In dem einzigen RCT zu dieser Fragestellung beim Ovarialkarzinom wurden 529 Frauen randomisiert, die nach Primärtherapie eine Komplettremission hatten. Die Frauen wurden entweder einer konventionellen Nachsorge zugeführt oder regelmäßigen CA-125-Bestimmungen mit frühzeitiger Therapieeinleitung nach Sicherung des Rezidivs [54] (siehe auch Kapitel 3.4). In der Gruppe mit CA-125-Bestimmungen wurde die Rezidivtherapie 4,8 (95 % CI 3,6–5,3) Monate früher eingeleitet als in der Kontrollgruppe. Zwischen den Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (HR 0,89; 95 % CI 0,80–1,20;  $p = 0,85$ ).

Der frühere Therapiebeginn in der Gruppe mit CA-125-Bestimmungen schien einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben, der auf die höhere Gesamtzahl von Chemotherapiezyklen zurückzuführen war. Es kann gefolgert werden, dass die routinemäßige CA 125-Bestimmung im Rahmen der Nachsorge zu keinem Überlebensvorteil führt und die Lebensqualität aufgrund des früheren Therapiebeginns verschlechtern kann. Dennoch hatte diese Studie erhebliche methodische Limitationen und berücksichtigt nicht aktuelle Entwicklungen in der medikamentösen und operativen Rezidivtherapie, deren Nutzen in Phase-III-Studien belegt ist (siehe Kapitel 9)

In einer Übersichtsarbeit zu bisherigen Studien über Nachsorgestrategien wurde zudem hervorgehoben, dass deren Endpunkt Feststellung des Rezidivs war [617]. Dies ist problematisch, da die Zeit bis zur Detektion des Rezidivs kein adäquater Surrogatparameter für das Gesamtüberleben ist und die Therapiestrategien in der randomisierten Studie zum Einsatz des Tumormarkers uneinheitlich waren.

Die Nachsorgeempfehlungen wurden angepasst, da sich die Behandlungskonzepte und die Aufgaben in den letzten Jahren verändert haben und zunehmend Patientinnen Erhaltungstherapien erhalten und somit Aspekte des Therapiemonitorings und Nebenwirkungsmanagement Einzug in die Nachsorge gefunden haben. Dabei kommt dem Thema Langzeitüberleben bzw. „Survivorship“ eine besondere Bedeutung zu. Hierbei fokussiert das „Cancer Survivorship Care Plan“ (Programm) auf Patientinnen mit einer Krankheitsdauer von mind. 5 Jahren seit Erstdiagnose.



Abschließend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die gewählten Zeitintervalle wie Jahr 1-3 alle 3 Monate, Jahr 4 und 5 alle 6 Monate, nicht auf eine Evidenz zurückgreifen, sondern als Expertenkonsens verabschiedet wurden. Ein Abweichen in Form einer Intensivierung oder geringeren Frequenz sind daher auch möglich. Darüber hinaus beziehen sich die Nachsorgeintervalle in der Rezidivtherapie auf seröse-high grade Tumoren.

**Tabelle 22: Aufgaben der Nachsorge-Sprechstunde**

| <b>Aufgaben der Nachsorge-Sprechstunde</b>                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erklärung und Aufarbeitung durchgeführter Behandlungen bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen;                                                                                                                      |
| Erkennung und Behandlung von postoperativen Komplikationen (z.B. Lymphödem) und Therapie Nebenwirkungen (u.a. Polyneuropathie, kognitive Störungen, Fatigue, funktionelle Darmbeschwerden);                       |
| Adressierung von Hormonersatztherapien (prämenopausal) bzw. Diskussion der Behandlungsmöglichkeiten bei Wechseljahresbeschwerden. Bei fertilitätserhaltenden Therapien Frühstadien): Beratung zu Familienplanung; |
| Beratung zu Lifestyle-Fragen wie Ernährung, Sexualität und Bewegung und Sport, Gewicht, Nikotin, Alkohol;                                                                                                         |
| Sozialmedizinische Beratung und psychosozialer Support;                                                                                                                                                           |
| Motivation zur Kontaktaufnahme mit Selbsthilfegruppen;                                                                                                                                                            |
| Nebenwirkungsmanagement und Therapiemonitoring bei Erhaltungstherapien;                                                                                                                                           |
| Die Erkennung und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen/Kardiotoxizität (Herzinsuffizienz, Hypertonie);                                                                                                    |
| Erkennung und Behandlung und Prävention von ossären Folgen der Therapie (Osteopenie, Osteoporose, Knochenschmerzen);                                                                                              |
| Erkennung von Rezidiven;                                                                                                                                                                                          |
| Erkennung von Zweitmalignomen (cave: genetisches Risiko (BRCA-Formenkreis, Chemotherapie));                                                                                                                       |
| Motivation zur Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen (Kolonkarzinom, Mammakarzinom, malignes Melanom);                                                                                                       |
| Genetische Beratung (wenn noch nicht primär erfolgt);                                                                                                                                                             |

**Aufgaben der Nachsorge-Sprechstunde**

Einleitung von Maßnahmen zur Verbesserung des körperlichen und psychischen Zustandes und damit der Lebensqualität (Psychoonkologische Angebote, Physiotherapie, Rehabilitation, Ernährungsberatung);

Psychologischer bzw. psychoonkologischer Support (Empfehlung systematisches Screening auf psychische Belastungen, z.B. mittels HADS oder Distressthermometer);

Die (kommunikative) Koordination der versorgenden Akteure und Organisation Im Gesundheitswesen rund um die Patientin;

**Tabelle 23: Nachsorgeplan**

| Maßnahme                             | Nachsorge nach Abschluss der Therapie |               | Nachsorge nach Rezidivtherapie                        | „Survivorship-Programm“ nach 5 Jahren | Zusätzlich: Therapie-monitoring bei Erhaltungstherapien          |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                      | 1.-3. Jahr                            | 4.-5. Jahr    |                                                       |                                       |                                                                  |
| Anamnese                             | Alle 3 Monate                         | Alle 6 Monate | Alle 3 Monate                                         | Halbjährlich bis jährlich             | Alle 3 Monate                                                    |
| Allg. körperliche Untersuchung       | Alle 3 Monate                         | Alle 6 Monate | Alle 3 Monate                                         | Halbjährlich bis jährlich             | Alle 3 Monate                                                    |
| Gynäkologische Untersuchung          | Alle 3 Monate                         | Alle 6 Monate | Alle 3 Monate                                         | Halbjährlich bis jährlich             | Alle 3 Monate                                                    |
| Vaginalsonographie                   | Alle 3 Monate                         | Alle 6 Monate | Alle 3 Monate                                         | Halbjährlich bis jährlich             | Alle 3 Monate                                                    |
| Orientierende Abdominale Sonographie | Alle 3 Monate                         | Alle 6 Monate | Alle 3 Monate und bei Symptomen bzw. bei V.a. Rezidiv | Halbjährlich bis jährlich             | Alle 3 Monate                                                    |
| CT/MRT, ggf. PET-CT oder PET-MRT     | Bei V.a. Rezidiv                      |               | Bei V.a. Rezidiv                                      | Bei Symptomen bzw. bei V.a. Rezidiv   | Alle 3-6 Monate, bei Symptomen bzw. bei V.a. Rezidiv/Progression |
| Tumormarker                          | Kein routinemäßiger Einsatz           |               | Bei Symptomen                                         | Bei klinischer Indikation             | Alle 3 Monate                                                    |
| Labor                                | Bei klinischer Indikation             |               | Bei Symptomen                                         | Bei klinischer Indikation             | entsprechend den Empfehlungen der spez. Erhaltungstherapie       |

| Maßnahme         | Nachsorge nach Abschluss der Therapie |            | Nachsorge nach Rezidivtherapie | „Survivorship-Programm“ nach 5 Jahren | Zusätzlich: Therapie-monitoring bei Erhaltungstherapien |
|------------------|---------------------------------------|------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                  | 1.-3. Jahr                            | 4.-5. Jahr |                                |                                       |                                                         |
| Mammadiagnostik* | zweijährlich                          |            | zweijährlich                   | zweijährlich                          | zweijährlich                                            |

\*Mammadiagnostik: Bei Z.n. Mammakarzinom entsprechend der AGO-Leitlinie Mammakarzinom. Bei genetischer Belastung entsprechend den Empfehlungen in der AGO-Leitlinie Mammakarzinom. Bei fehlender Risikobelastung allgemeine Empfehlungen zur Vorsorge/Screening. Bezüglich der Mammadiagnostik ist eine individuelle und kritische Nutzen-Risiko-Abwägung mit der Patientin zu besprechen. \*\*Alle Untersuchungen beziehen sich auf asymptomatische Patientinnen.

### 10.1.3 Survivorship (Krankheitsgeschichte von $\geq 5$ Jahren): Nachsorge Vorsorge

Eine besondere Gruppe stellen Patientinnen dar, die eine Krankheitsdauer von mind. 5 Jahren aufweisen. In der Literatur werden diese Patientinnen „Cancer Survivor“, bzw. Langzeitüberlebende genannt [618].

Viele Patientinnen, die mit einer lebensbedrohlichen Krankheit konfrontiert wurden, fühlen sich „im Überleben“ alleine gelassen und müssen sich mit körperlichen und psychosozialen Spätfolgen auseinandersetzen. Die fünf wichtigsten Belastungen Überlebender sind dabei die fehlende Hilfe bei der Bewältigung von Angst vor Metastasierung und Rezidiv, Besorgnis über Ängste von nahestehenden Zugehörigen, die Ungewissheit über die Zukunft, ein Energiemangel und die Unfähigkeit, Dinge zu tun, die vor der Erkrankung wichtig waren.

Nach Abschluss der Therapie und 5-jährigen Nachsorge kann die Beendigung regelmäßiger Untersuchungen zum Verlust des Sicherheitsnetzes der Patientin und damit zu zusätzlichen Unsicherheiten führen. Zusätzlich fühlen sich viele Patientinnen weiterhin als Krebspatientinnen und berichten über Langzeitnebenwirkungen.

Dem Wunsch zu einem „normalen“ Leben zurückzukehren, stehen möglicherweise die Erfahrung chronischer Veränderungen, die Behandlung von Toxizitäten, finanzielle Einbußen bis hin zum Verlust des Arbeitsplatzes und sozialer Kontakte gegenüber. Außerdem können aufgrund der onkologischen Vorbehandlung oder dem genetischen Risiko Zweitmalignome auch nach vielen Jahren nach der Erstdiagnose auftreten. Daher wird empfohlen, die Nachsorge lebenslang durchzuführen. Hierzu bieten sich halbjährlich bzw. jährliche Vorstellungen an.

Hilfestellungen sollten daher auch mehr als 5 Jahre nach Beendigung der Therapie individualisiert angeboten sowie Adressen von Kontaktstellen für psychoonkologische, soziale und finanzielle Beratungen sowie rehabilitative Maßnahmen vermittelt werden. Es wäre zu begrüßen, wenn entsprechende strukturelle Rahmenbedingungen

für entsprechende spezialisierte Sprechstunden für Langzeitüberlebende zeitnah flächendeckend etabliert werden könnten.

Eine besondere Gruppe stellen Patientinnen mit einem genetisch bedingten Ovarial-Tuben-oder Peritonealkarzinom (u.a. BRCA Mutation Trägerinnen) dar. Bei diesen Patientinnen sollte parallel zu der Nachsorge auch die nicht zeitlich begrenzte intensivierte Vorsorge zum Mammakarzinom bzw. Kolonkarzinom (LYNCH-Syndrom) erfolgen (siehe Kapitel 5).

**Tabelle 24: Relevante Elemente eines „Cancer Survivorship Care Plan“**

| Relevante Elementeeines „Cancer Survivorship Care Plan“                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkennung und Behandlung von Postoperativen Langzeitkomplikationen (z.B. Lymphödem) und Langzeittherapienebenwirkungen (u.a. Polyneuropathie, kognitive Störungen, Fatigue)                       |
| Erklärung und Aufarbeitung durchgeführter Behandlungen bezüglich Wirkung und Langzeitnebenwirkungen.                                                                                              |
| Nebenwirkungsmanagement und Therapiemonitoring bei Erhaltungstherapien                                                                                                                            |
| Beratung zu Lifestyle-Fragen wie Ernährung, Sexualität und Bewegung und Sport, Nikotin, Alkohol, Gewicht                                                                                          |
| Sozialmedizinische Beratung                                                                                                                                                                       |
| Motivation zur Kontaktaufnahme mit Selbsthilfegruppen                                                                                                                                             |
| Die Erkennung und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen/Kardiotoxizität (Herzinsuffizienz, Hypertonie) (kumulatives Risiko als Langzeitnebenwirkungen)                                     |
| Erkennung, Behandlung und Prävention von ossären Folgen der Therapie (Osteopenie, Osteoporose, Knochenschmerzen)                                                                                  |
| Erkennung von Spätrezidiven                                                                                                                                                                       |
| Überwachung und rechtzeitige Erkennung eines Zweitmalignoms (cave: PARP, Chemotherapie, genetische Belastung)                                                                                     |
| Motivation zur Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen (Kolonkarzinom, Mammakarzinom, malignes Melanom)                                                                                        |
| Genetische Beratung (wenn noch nicht primär erfolgt)                                                                                                                                              |
| Einleitung von Maßnahmen zur Verbesserung des körperlichen und psychischen Zustandes und damit der Lebensqualität (Psychoonkologische Angebote, Physiotherapie, Kreativtherapien, Rehabilitation) |

**Relevante Elemente eines „Cancer Survivorship Care Plan“**

Die (kommunikative) Koordination der versorgenden Akteure und Organisation im Gesundheitswesen rund um die Patientin

Literatur:

Zu den Möglichkeiten der supportiven Maßnahmen wird auf die S3-Leitlinie „[Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen](#)“ verwiesen. Für das substanzspezifische Nebenwirkungsmanagement wird auf die Fachinformation der jeweiligen Präparate verwiesen.

**10.1.4 Postoperative Hormontherapie (HT)**

| 10.9                      | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                 | geprüft 2024 |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Zur Sicherheit einer Hormontherapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b> | <a href="#">[619]</a> , <a href="#">[620]</a> , <a href="#">[621]</a> , <a href="#">[622]</a> , <a href="#">[623]</a>      |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                                            |              |

| 10.10                       | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                            | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b> | Eine Hormontherapie kann nach entsprechender Aufklärung durchgeführt werden.                                          |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[619]</a> , <a href="#">[620]</a> , <a href="#">[621]</a> , <a href="#">[622]</a> , <a href="#">[623]</a> |              |
|                             | Konsens                                                                                                               |              |

Patientinnen, die wegen eines Ovarialkarzinoms behandelt wurden, sind in der Regel postmenopausal. Die Postmenopause kann natürlich oder therapieinduziert sein. Diese Patientinnen können unter klimakterischen Beschwerden leiden, die zu Einschränkungen der Lebensqualität führen. Junge Frauen (< 51. Lebensjahr), die therapiebedingt postmenopausal sind, können östrogenabhängige Erkrankungen entwickeln (z. B. Osteoporose). Eine Hormontherapie mit Östrogenen wird daher bei Frauen nach behandeltem Ovarialkarzinom nicht selten erwogen. Das Ziel der HT ist

meistens die Behandlung von klimakterischen Beschwerden, gelegentlich die Prävention östrogenabhängiger Erkrankungen.

Es liegen nur wenige Studien vor, in denen die Sicherheit einer HT bei Patientinnen nach Ovarialkarzinombehandlung geprüft wurde. In einem monoinstitutionellen RCT mit 125 Patientinnen, der weder placebokontrolliert noch verblindet war, fand sich nach einem Follow-up von  $\geq 48$  Monaten kein signifikanter Unterschied zum krankheitsfreien bzw. Gesamtüberleben zwischen HT-Anwenderinnen und Kontrollen [624].

Drei Beobachtungsstudien sind zwar z. T. etwas umfangreicher [625], aber aufgrund von möglichen Selektionseffekten und anderer methodischer Schwächen nicht in der Lage, die Wirkung einer HT auf das Rezidivrisiko bzw. das Gesamtüberleben zu beurteilen [626], [627].

Eine randomisierte Studie mit 150 Patientinnen zeigt in der Gruppe der mit HT behandelten Frauen mit Ovarialkarzinom nach einem medianen Follow-up von 19,1 Jahren eine signifikante Verbesserung des Überlebens (71 % Sterblichkeit vs. 91 %, HR 0.63; 95% KI, 0.44 to 0.90;  $P = .011$ ) und schlussfolgert die onkologische Sicherheit zur Behandlung schwerer postmenopausaler Symptome. Die Bewertung der Studie ist aufgrund zahlreicher Faktoren aber unsicher (vorzeitiger Abbruch, Kollektivvergleichbarkeit) – die Aufklärung sollte diesen Umstand berücksichtigen [628].

Des Weiteren liegen retrospektive Daten vor, die einen möglichen Benefit beim PFS für eine zusätzliche antihormonelle Therapie bei Patientinnen mit low grade serösen Ovarialkarzinom aufzeigen (keine Vorteile beim Gesamtüberleben). Insofern sind insbesondere in diesem Kollektiv keine Aussagen zur Sicherheit einer Hormonsubstitution möglich [629].

Weiterführende Literatur: [630]

## 10.2 Psychoonkologie

| 10.11     | Konsensbasiertes Statement                                                                                                                            | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Psychosoziale Interventionen haben einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität, die psychische Befindlichkeit und die Verarbeitung der Krankheit. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                       |              |

| 10.12     | Konsensbasiertes Statement                                                                                                                                                                                | geprüft 2024 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                           |              |

| 10.13     | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                    | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Eine psychoonkologische Beratung und Unterstützung sollte allen Patientinnen und Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                               |              |

| 10.14     | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                         | geprüft 2024 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Das Thema Sexualität sollte immer aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                    |              |

Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom weisen eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [615], [631], [632]. Studien zur psychiatrischen Komorbidität zeigen eine Prävalenz von 35 % für eine mittelgradige Depression [633], [634], [635], [636]. Neben Beeinträchtigungen der psychischen Befindlichkeit stehen Störungen der Sexualfunktionen im Vordergrund, die Auswirkungen auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität und damit auch die Lebensqualität der Patientinnen haben [637], [638]. Beeinträchtigt sind bei den Patientinnen in der Regel Appetenz, Lubrikation oder Orgasmusfähigkeit einhergehend mit negativen Auswirkungen auf die Partnerschaft. Ebenso leiden die Patientinnen häufig unter Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Die Behandlung eines Ovarialkarzinoms, die in der Regel mit einer beidseitigen Ovariectomie verbunden ist, kann durch den



auftretenden Östrogenmangel eine Atrophie und eine zu geringe Erweiterungsfähigkeit der Vulva und Vagina wie auch mangelnde Lubrikation zur Folge haben [639]. Darüber hinaus können Verwachsungen im Operationsbereich auftreten und infolge davon Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Durch eine Entfernung der Eierstöcke wird die Menopause herbeigeführt, einhergehend mit typischen Wechseljahresbeschwerden [635].

Die psychoonkologische Beratung und Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar [615], [632], [640], [641], [642] (siehe hierzu auch die S3-Leitlinie zur [Psychoonkologie](#)).

Der behandelnde Arzt sollte über psychoonkologische Basiskompetenzen verfügen. Darüber hinaus sollte eine psychoonkologische Fachkraft in das Behandlungsteam integriert sein, um die psychoonkologische Beratung und Behandlung durchführen zu können. Die psychoonkologische Betreuung umfasst eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik sowie eine gezielte psychoonkologische Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme (siehe S3-Leitlinie [Psychoonkologie](#)). Die Patientin sollte frühzeitig über die Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden. Probleme der Sexualität sollten von den behandelnden Personen immer aktiv angesprochen werden, da aufgrund der Schambesetztheit sowie Tabuisierung des Themas Sexualität die Patientinnen von sich aus das Thema selten ansprechen [643]. Psychoonkologische Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten sowie bei psychischen Störungen, insbesondere depressive Störungen und Angststörungen, indiziert. Neben psychoedukativen und supportiven Interventionen wie Entspannungsverfahren etc. sind insbesondere die Einzelpsychotherapie sowie die Paartherapie indiziert [644] (siehe S3-Leitlinie [Psychoonkologie](#)). Alle psychoonkologischen Interventionen sollten am individuellen Bedarf der Patientin ausgerichtet werden [645]. Zur Feststellung des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs können einschlägige Screeningverfahren eingesetzt werden [646]. Der Partner und die Angehörigen sollten in die psychosoziale Beratung und Behandlung der Patientin eingebunden werden. Zur Gewährleistung der Kontinuität einer psychoonkologischen Begleitung ist die Patientin bereits während des stationären Aufenthaltes über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote zu informieren. Hierbei ist eine enge Absprache mit allen in die medizinische Betreuung der Patientin involvierten Personen (z. B. Hausarzt, Frauenarzt, ambulanter Pflegedienst) anzustreben und ein kontinuierlicher Informationsfluss sicherzustellen [615].

Während des Krankheitsverlaufs sollte die Lebensqualität der Patientin regelmäßig für die Beurteilung und Planung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen evaluiert werden. Dazu können neben dem ärztlichen Gespräch standardisierte Fragebögen hilfreich sein [647], [648], [649].

## 11 Palliativmedizin

| 11.1      | Konsensbasiertes Statement                                                                                                                                                  | geprüft 2024 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Der richtige Zeitpunkt zum Einsatz palliativmedizinischer Maßnahmen hängt in erster Linie vom Bedürfnis der Patientin und dem individuellen krankheitsabhängigen Bedarf ab. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                             |              |

| 11.2      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                              | geprüft 2024 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Patientinnen, die in erster Linie einen palliativmedizinischen Betreuungsbedarf haben, sollten einem Programm der spezialisierten Palliativversorgung zugeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                         |              |

| 11.3      | Konsensbasiertes Statement                                                                                                                                                                                           | geprüft 2024 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod. Sie erfolgt bedarfsgerecht als allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                      |              |

| 11.4      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                       | geprüft 2024 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | In der Palliativsituation sollten alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                  |              |

Die bedarfsgerechte Verfügbarkeit palliativer Versorgungsangebote ist Ergebnis langjähriger Konsentierungsprozesse auf internationaler und nationaler Ebene. Dabei soll eine abgestufte Palliativversorgung die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung variieren können und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung gewährleisten.

Medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung stehen dabei für drei Dimensionen palliativer Behandlung, die in jedem qualifizierten palliativen Betreuungsangebot enthalten sein müssen, unabhängig davon, auf welcher Ebene

der Spezialisierung das Angebot angesiedelt ist. Unter Palliativpflege wird ein palliativ spezifisch erweitertes Tätigkeitsfeld pflegerischer Interventionen verstanden [650], [651]. Für weitergehende Angaben zur Frage der Versorgungsstrukturen wird auf die S3-Leitlinie zur onkologischen Palliativmedizin im Leitlinienprogramm Onkologie verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

### **Palliativmedizinische Ansätze bei Ileus, Aszites und Pleuraerguss**

Eine operative Intervention bei Darmobstruktionen kann sinnvoll sein, sollte jedoch nur eingesetzt werden, wenn ein signifikanter Nutzen für die Patientin zu erwarten ist.

Der Einsatz folgender Substanzkategorien kann die Symptome von Ileus verbessern:

- Antiemetika
- Antisekretorika
- Analgetika
- Kortikosteroide

Klinische Ziele bei Ileus bzw. Subileus sind die Kontrolle von Nausea und Emesis und das Vermeiden einer nasogastralen Sonde durch den Einsatz von Kortikosteroiden, Antiemetika, Analgetika und Antisekretorika. Die Applikation sollte unter Umgehung der gastrointestinalen Route parenteral (intravenös, subcutan, transdermal und/oder transmukosal) erfolgen [608]. Ziel einer medikamentösen Therapie bei (Sub-)ileus sollte klar als entweder prokinetische Stimulation oder antisekretorische Therapie definiert sein, da sich die zugrunde liegenden pharmakotherapeutischen Ansätze nicht immer sinnvoll ergänzen. Bei operativen Interventionen von Darmobstruktionen ist mit relevanten Komplikationsraten zu rechnen, daher sollten diese nur durchgeführt werden, wenn ein klinisch signifikanter Nutzen zu erwarten ist. Bisher konnte nicht aufgezeigt werden, dass eine operative Intervention einer konservativen Behandlung sowohl hinsichtlich Überlebenszeit als auch hinsichtlich Symptomkontrolle überlegen ist [652]. Zur Behandlung stehen systemtherapeutisch in Abhängigkeit vom Platinsensitivitätsstatus oben genannte Chemotherapien bzw. Kombinationen zur Verfügung (vgl. Kapitel 9.2).

Zur lokalen Therapie des systemtherapeutisch refraktären Pleurergusses wurde in einer Metaanalyse gezeigt, dass die Talkumpleurodese der Pleurodese mit Mitoxantron oder Tetracyclinen überlegen ist [653]. Neben Talkum besteht unter anderem auch die Möglichkeit der Therapie mit Silbarnitrat, Povidon-Iod oder Dauerdrainagesystemen [608], [652], [654], [655], [656].

Generell soll für die palliativmedizinische Versorgung die S3 Leitlinie Palliativmedizin für Menschen mit unheilbarer Krebserkrankung zur Anwendung kommen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

# 12      Borderlinetumoren (BOT)

## 12.1      Definition

| 12.1 | Konsensbasierte Empfehlung                                                 | geprüft 2024 |
|------|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| EK   | Borderlinetumoren sollen nach WHO charakterisiert und subtypisiert werden. |              |
|      | Starker Konsens                                                            |              |

| 12.2 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | geprüft 2024 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| EK   | Seröse Borderlinetumoren mit invasiven Implantaten (WHO 2004) werden seit 2014 als low-grade-seröse Karzinome klassifiziert. Wegen der klinischen Konsequenzen soll bei Angabe eines low-grade-serösen Karzinoms zusätzlich zwischen Karzinom und invasiven Implantaten eines serösen Borderlinetumors (WHO 2004) subklassifiziert werden. |              |
|      | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |

Die Klassifikation der Borderlinetumoren soll gemäß der Tumorklassifikation der WHO [\[258\]](#) erfolgen. Aufgrund des unterschiedlichen biologischen Verhaltens ist vor allem die Unterscheidung seröser und muzinöser Borderlinetumoren relevant. Seröse Borderlinetumoren müssen von invasiven serösen low-grade Karzinomen sicher abgegrenzt werden. Bei muzinösen Borderlinetumoren ist differenzialdiagnostisch die Möglichkeit einer Ovarmetastase eines extra-ovariellen Adenokarzinoms (v. a. im Magendarmtrakt, Pankreas, Gallenwegen) zu bedenken und abzugrenzen, wofür häufig immunhistologische Zusatzuntersuchungen notwendig sind.

Die Prognose der serösen Borderlinetumoren hängt entscheidend vom Vorhandensein und der Art extraovarieller Manifestationen ab. Die größte Herausforderung besteht dabei in der sicheren Differenzierung von sogenannten invasiven und nicht invasiven Implantaten. Nach aktueller WHO-Klassifikation sind BOT mit invasiven Implantaten nun als low grade Karzinome umklassifiziert. Da dies eine rein patho-morphologische Umklassifikation ohne klinische Daten darstellt, erscheint es sinnvoll, wenn in diesen Fällen die pathologische Diagnose nach alter und neuer WHO-Klassifikation angegeben wird.

Insgesamt kann die pathologische Diagnostik von Borderlinetumoren eine große Herausforderung darstellen, was eine Bewertung durch eine Referenzpathologie sinnvoll macht.

## 12.2 Operative Therapie

| 12.3                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Ein sorgfältiges chirurgisches Staging ist erforderlich und sollte neben der kompletten Tumorentfernung (einschließlich bilateraler Salpingo-Oophorektomie) die Inspektion des Abdomens mit Gewinnung einer Spülzytologie, Resektion aller auffälligen Areale und peritonealer Biopsien unauffälliger Areale, sowie eine Omentektomie umfassen. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[657]</a> , <a href="#">[658]</a> , <a href="#">[659]</a> , <a href="#">[660]</a> , <a href="#">[661]</a> , <a href="#">[662]</a> , <a href="#">[663]</a> , <a href="#">[664]</a> , <a href="#">[665]</a>                                                                                                                           |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |

Eine Tumorrupatur bei Verdacht auf einen BOT des Ovars sollte vermieden werden. Ziel der operativen Therapie des BOT ist stets die komplette Tumoresektion. Bei fortgeschrittenen Stadien und inkompletter Resektion fand sich ein signifikanter Einfluss auf die weitere Prognose, sowohl bezüglich der Rezidivrate als auch des Überlebens [\[666\]](#), [\[667\]](#). Bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung sollte ein komplettes operatives Staging mittels Adnexextirpation beidseits, Zytologie, Biopsien bzw. Resektion aller auffälligen Areale und eine Omentektomie durchgeführt werden. Die Rolle der Hysterektomie wird kontrovers diskutiert, sodass der Uterus, sofern er sich intraoperativ unauffällig zeigt, bei entsprechendem Wunsch der Patientin belassen werden kann [\[668\]](#). Bei vermeintlichem Stadium I ist durch die Staging-OP eine Korrektur des FIGO-Stadiums im Sinne eines Upstaging bei 6–50 % zu erwarten [\[669\]](#), [\[670\]](#), [\[671\]](#), [\[672\]](#).

## 12.3 Inkomplett operierte BOT

| 12.4                      | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                        | geprüft 2024 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Es gibt Hinweise, dass Zystektomie anstatt Ovariectomie sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit höheren Rezidivraten assoziiert sind. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b> | <a href="#">[673]</a>                                                                                                                                                             |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                                                                                                   |              |

Die einfache Zystektomie des betroffenen Ovars bei BOT ist – verglichen mit der Durchführung einer Ovariectomie – mit einem ca. 4-fach höheren Rezidivrisiko verbunden, sodass die einfache Zystektomie bei noch vorhandenem gesundem Ovar der Gegenseite auch bei Wunsch nach Fertilitätserhalt nicht empfohlen werden kann. Auch

ein fertilitätserhaltendes Vorgehen unter Belassen des gesunden Ovars der Gegenseite und des Uterus hat eine höhere Rezidivrate im Vergleich zur radikalen Operation (s. a. Folgekapitel) [\[672\]](#), [\[674\]](#).

12.4 Fertilitätserhaltende Operation bei BOT

| 12.5                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                             | neu 2024 |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Bei einseitigem FIGO IA/C soll die Operation fertilitätserhaltend erfolgen. Auch bei FIGO IB und höheren Stadien ist ein Fertilitätserhalt vertretbar. Über das etwaige damit verbundene erhöhte Rezidivrisiko soll aufgeklärt werden. |          |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[4]</a> , <a href="#">[665]</a> , <a href="#">[675]</a>                                                                                                                                                                    |          |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                        |          |

Eine fertilitätserhaltende Operation mit Erhalt des kontralateralen unauffälligen Adnexes soll bei bestehendem Kinderwunsch/Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion nach entsprechender Risikoberatung durchgeführt werden [\[676\]](#). Unabhängig davon, ob ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gewählt wird, wird die Durchführung eines chirurgischen Stagings, wie oben beschrieben, empfohlen.

## 12.5 Systemische Therapie bei BOT

| 12.6                      | Evidenzbasiertes Statement                                                                              | geprüft 2024 |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Es gibt keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bei Borderlinetumoren. |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b> | [4], [665], [677]                                                                                       |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                         |              |

| 12.7                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                   | geprüft 2024 |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten. |              |
| Evidenzlevel<br><b>1+</b>   | [4], [664], [665], [677]                                                     |              |
|                             | Starker Konsens                                                              |              |

Bisher konnte weder beim frühen noch beim fortgeschrittenen Stadium III eines BOT durch eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie eine Prognoseverbesserung aufgezeigt werden [678]. Ziel ist daher immer die operative Komplettresektion (vgl. oben). Bei Vorliegen eines invasiven Rezidivs soll dieses in Analogie zu den invasiven Ovarialkarzinomen behandelt werden.

Seröse Borderlinetumoren mit invasiven Implantaten werden seit 2014 (WHO 2014) als low-grade seröse Karzinome klassifiziert. Der Umfang der operativen und adjuvanten Therapie wird dadurch nicht geändert.

## 13 Keimstrangstromatumoren des Ovars

### 13.1 Diagnostik

| 13.1      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                    | geprüft 2024 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens                                                                               |              |

Die Keimstrangstromatumoren leiten sich von der nichtgerminativen Komponente der Gonaden ab. Sie stellen histologisch eine heterogene Gruppe von Tumoren dar. Da diese Tumoren häufig hormonell aktiv sind, können sie mit einer Östrogenisierung und/oder Androgenisierung einhergehen. Deshalb empfiehlt es sich, auf entsprechende klinische Veränderungen zu achten und bei Diagnose Östradiol, Testosteron, FSH und LH im Serum der Patientinnen zu bestimmen. Für die Diagnose der Keimstrangstromatumoren sind generell die diagnostischen Prinzipien wie bei anderen Ovarialtumoren zu verfolgen. Dies bedeutet zusätzlich zu einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung eine umfangreiche sonographische Untersuchung. Sowohl das Inhibin als auch das Anti-Müller-Hormon (AMH) im Serum sind sensitive Marker für Granulosazelltumoren.



## 13.2 Operative Therapie

| 13.2                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untere mediane Laparotomie,</li> <li>• Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle,</li> <li>• Peritonealzytologie,</li> <li>• Entfernung des Tumors durch Salpingo-Oophorektomie.</li> <li>• Bei Tumoren mit malignem Potenzial (Granulosazelltumor, Sertoli-Leydigzell-Tumor G2/G3 oder Steroidzell-Tumor NOS): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Definitives operatives Staging analog Ovarialkarzinom.</li> <li>○ Der Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei unauffälligen Lymphknoten ist nicht belegt.</li> <li>○ Bei Belassen des Uterus Hysteroskopie und Abrasio empfohlen (zum Ausschluss einer Endometriumhyperplasie oder eines Endometriumkarzinoms).</li> </ul> </li> </ul> |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[679]</a> , <a href="#">[680]</a> , <a href="#">[681]</a> , <a href="#">[682]</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |

| 13.3                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                         | geprüft 2024 |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b> | Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen sollte bei jungen Patientinnen erwogen werden. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[308]</a>                                                              |              |
|                             | Starker Konsens                                                                    |              |

Die operative Therapie orientiert sich bei den Keimstrangstromatomen an der Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnose. Bisherige kleinere Fallserien haben keinen Nutzen einer LNE nachweisen können. In einer großen Registerstudie an 1350 Patientinnen mit Granulosazelltumor hatten über alle Stadien 42 Frauen ( 3,1% ) positive Lymphknoten. Im Stadium III jedoch 23,3% und im Stadium IV 26% [\[683\]](#).

Bei organbegrenzten Keimstrangstromatomen erfolgt eine unilaterale Salpingo-Oophorektomie. Bei bilateral auftretenden Tumoren kann im Einzelfall die Möglichkeit einer organerhaltenden Tumoraussschälung erwogen werden. In erfahrenen Zentren und speziell in Frühstadien ist alternativ auch ein endoskopisches Vorgehen möglich.

Es besteht, soweit makroskopisch nicht befallen, meist keine Routine-Indikation für eine Hysterektomie. Sofern keine Hysterektomie erfolgt, soll jedoch immer eine Abrasio durchgeführt werden, um Zweitmalignome des Endometriums auszuschließen, welche durch östrogen- oder androgenproduzierende Keimstrangstromatumoren entstanden sein könnten. Die Biopsie eines intraoperativ unauffälligen Ovars ist nicht erforderlich, ebenso die Biopsie oder Entfernung von inspektorisch und palpatorisch unauffälligen Lymphknoten

In einer aktuellen Analyse von 2680 Frauen mit Granulosazelltumor aus der National Cancer Database hatten Patientinnen mit alleiniger einseitiger Salpingo-Oophorektomie eine signifikant schlechteres 5-Jahresüberleben als die Frauen mit Hysterektomie und beidseitiger Adnexextirpation [683], [684], [685], [686], [687], [688].

13.3 Systemische Therapie

| 13.4               | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                        | geprüft 2024 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| ST                 | Der Nutzen einer adjuvanten Strahlen-, Chemo- oder endokrinen Therapie nach kompletter Operation ist nicht belegt und wird kontrovers diskutiert. |              |
| Evidenzlevel<br>2+ | [689], [690]                                                                                                                                      |              |
|                    | Starker Konsens                                                                                                                                   |              |

| 13.5                 | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                           | geprüft 2024 |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br>0 | Ab dem Stadium IC oder verbliebener Tumorreste kann eine platinhaltige Chemotherapie erwogen werden. |              |
| Evidenzlevel<br>2+   | [691], [692], [693], [694], [695]                                                                    |              |
|                      | Starker Konsens                                                                                      |              |

Neunzig Prozent der Keimstrangstromatumoren werden im Stadium I diagnostiziert. Bei Stadium IA bzw B und erfolgter Adnexektomie mit unauffälliger Zytologie ist eine Watch and Wait-Strategie mit engmaschiger klinischer und sonographischer Kontrolle möglich. Ab dem Stadium IC kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden. Allerdings konnte bis dato nicht aufgezeigt werden, dass bei Komplettresektion eines Keimstrangstromatumors, und hierbei insbesondere bei Granulosazelltumoren, die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie einen Benefit aufweist. In der Regel kommt die Kombination Cisplatin, Etoposid, Bleomycin (PEB) oder Carboplatin/Paclitaxel zum Einsatz. Bei juvenilen Granulosazelltumoren ist alternativ auch die Gabe von

Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid (PEI) möglich [\[696\]](#), [\[697\]](#), [\[698\]](#), [\[699\]](#), [\[700\]](#), [\[701\]](#), [\[702\]](#), [\[703\]](#), [\[704\]](#), [\[705\]](#), [\[706\]](#), [\[707\]](#), [\[708\]](#), [\[709\]](#), [\[710\]](#), [\[711\]](#).

In der Analyse der National Cancer Database hatte auch bei Patientinnen mit Granulosazelltumoren im Stadium II-IV eine adjuvante Chemotherapie keinen Effekt auf das Überleben [\[683\]](#).

## 13.4 Nachsorge

Da sich die meisten Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre ereignen, sind in diesem Zeitraum die Nachsorgeintervalle eng zu führen. Die Nachsorgeintervalle in den ersten 5 Jahren sind analog zum epithelialen Ovarialkarzinom mit klinischer Untersuchung, sonographischer Kontrolle und, wenn initial erhöht oder im Tumorgewebe nachgewiesen, die Bestimmung des Serum-Inhibin, Anti-Müller-Hormon, CA 125 oder gegebenenfalls auch anderer initial erhöhter Parameter (z. B. Östradiol) indiziert. Bei adulten Granulosazelltumoren sollten halbjährliche Kontrollen mindestens über 10 Jahre, besser lebenslang durchgeführt werden, da Rezidive auch noch nach 25 Jahren beschrieben wurden.

## 14 Keimzelltumoren des Ovars

### 14.1 Diagnostik

| 14.1      | Konsensbasierte Empfehlung                                                            | geprüft 2024 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Die Diagnostik von Keimzelltumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens                                                                       |              |

Die Diagnostik der Keimzelltumoren orientiert sich an der Diagnostik anderer maligner Ovarialtumoren. Dies bedeutet zusätzlich zu einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung eine umfangreiche sonographische Untersuchung. Es sollten die Tumormarker AFP und HCG im Serum untersucht werden. Aufgrund des Vorkommens von Synzytiotrophoblastzellen können Dysgerminome zu einer HCG-Erhöhung im Serum führen. Bei etwa 30 % der Patientinnen mit malignen Keimzelltumoren des Ovars finden sich Mischtumoren mit mehr als einer histologischen Komponente. In den meisten Fällen ist der Tumor auf das Ovar begrenzt. Fortgeschrittene Erkrankungen finden sich nur bei 10–15 % der Patientinnen. Das Staging sollte auch die Suche nach Organmetastasen in Lunge und Leber beinhalten [\[712\]](#), [\[713\]](#), [\[714\]](#), [\[715\]](#), [\[716\]](#), [\[717\]](#), [\[718\]](#).

### 14.2 Operative Therapie

| 14.2                      | Evidenzbasiertes Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                          | geprüft 2024 |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ST</b>                 | Ziel der chirurgischen Therapie ist neben der histologischen Typisierung die komplette Tumoresektion und die adäquate Stadieneinteilung unter Erhalt der Fertilität bei unauffälligem verbleibendem Genitale.<br><br>Der Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei unauffälligen Lymphknoten ist nicht belegt. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b> | <a href="#">[308]</a> , <a href="#">[719]</a> , <a href="#">[720]</a> , <a href="#">[721]</a> , <a href="#">[722]</a> , <a href="#">[723]</a> , <a href="#">[724]</a> , <a href="#">[725]</a> , <a href="#">[726]</a> , <a href="#">[727]</a> , <a href="#">[728]</a>                                               |              |
|                           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |

Das operative Vorgehen entspricht dem Vorgehen bei den Keimstrangstromatumoren. Die operative Therapie orientiert sich an der Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnose. Bei organbegrenzten Tumoren erfolgt eine unilaterale Salpingo-Oophorektomie. Bei bilateral auftretenden Tumoren kann im Einzelfall die Möglichkeit einer organerhaltenden Tumorausschälung erwogen werden. Bei organüberschreitender oder disseminierter Erkrankung ist zunächst nach bioptischer Diagnosestellung der Einsatz

einer präoperativen Chemotherapie zu prüfen, wenn hiermit eine ansonsten nicht mögliche fertilitätserhaltende Therapie durchgeführt werden kann.

Zur (fertilitätserhaltenden) operativen Therapie von Keimzelltumoren des Ovars konnten im Rahmen der systematischen Recherchen (siehe [Leitlinienreport](#)) keine RCTs identifiziert werden. Daten zu Rezidivraten, Überlebensraten und zum Fertilitätserhalt liegen aus retrospektiven Kohortenstudien [\[729\]](#), [\[730\]](#), [\[731\]](#), [\[732\]](#), [\[733\]](#) und Reviews zum Thema [\[684\]](#), [\[639\]](#), [\[734\]](#), [\[735\]](#) vor.

In Einzelfällen kann bei metastasierter Erkrankung die Diagnose auch durch eindeutige Befunde in der Bildgebung und eine entsprechende Tumormarkerkonstellation gestellt werden. Es besteht in aller Regel keine Indikation für eine Hysterektomie wie beim epithelialen Ovarialkarzinom. Die Biopsie eines intraoperativ unauffälligen Ovars ist nicht erforderlich, ebenso die Biopsie oder Entfernung von inspektorisch und palporisch unauffälligen Lymphknoten [\[729\]](#).

14.3 Systemische Therapie

| 14.3                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                 | geprüft 2024 |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Im Stadium IA soll keine adjuvante Chemotherapie erfolgen. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[736]</a>                                      |              |
|                             | Starker Konsens                                            |              |

| 14.4                        | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                      | geprüft 2024 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Ab dem Stadium > FIGO IA soll eine platinhaltige Chemotherapie durchgeführt werden, die risikoadaptiert aus zwei bzw. drei Zytostatika* besteht und 2–4 Kurse umfasst.<br><br>*Die Chemotherapie soll in jedem Fall Platin und Etoposid enthalten. Als dritte Substanz kommen Bleomycin oder Ifosfamid infrage. |              |
| Evidenzlevel<br><b>2+</b>   | <a href="#">[736]</a> , <a href="#">[737]</a>                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |

| 14.5      | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                     | geprüft 2024 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>EK</b> | Bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine primäre Chemotherapie geeignet, die Fertilität zu erhalten. Die Resektion des Tumorrestes und residualer Metastasen ist nach Abschluss von 3 bzw. 4 Zyklen der Chemotherapie zu planen. |              |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                |              |

Die meisten Keimzelltumoren des Ovars werden im Stadium I diagnostiziert [684]. Bei Stadium I A bei Dysgerminom oder reinem unreifen Teratom G1 ist eine Watch and Wait-Strategie mit engmaschiger klinischer und sonographischer Kontrolle indiziert [738].

Bei den übrigen Stadium-IA-Tumoren sind in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp und Grading sowohl ein exspektatives Vorgehen oder auch eine Chemotherapie mit 2–3 Zyklen Cisplatin/Etoposid vertretbar. Ab dem Stadium IB, bei einer präoperativen Tumorrupitur oder positiver Zytologie soll eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden [738], [739], [740], [741]. Letztlich ist die Evidenz hierfür überschaubar, weswegen in aktuellen Studien (MAKEIV) bei FIGO I auch teilweise eine intensivisierte Nachsorge als Option geprüft wird, die auch teilweise bereits in den europäischen Leitlinien hier als Alternative genannt wird [742].

Zur systemischen Therapie von Keimzelltumoren bei erwachsenen Frauen aller Stadien gibt es einen systematischen (Cochrane)-Review (Suche bis 2010) [741]. Darüber hinaus liegen Daten aus retrospektiven Kohortenstudien Frauen aller Altersstufen vor [738], [739] und aus einem Fallbericht (Raveendran 2010). Da die für Cochrane-Reviews erforderliche Studienqualität aufgrund der Inzidenz limitiert ist, konnten zusammengekommen nur 32 Frauen aus zwei Studien [743], [744] ausgewertet werden. Hierbei konnten keine klaren Empfehlungen herausgearbeitet werden.

In der Regel kommt die Kombination Cisplatin, Etoposid, ergänzt durch Ifosfamid (PEI) oder Bleomycin (PEB) zum Einsatz. Bei lokalen Tumoren werden 2 bis 3 Kurse, bei organüberschreitenden und disseminierten Tumoren 4 Kurse Chemotherapie verabreicht (siehe S1-Leitlinie [Extrakranielle Keimzelltumoren](#), [745], [746], [747], [748], [749], [750], [751], [752], [753], [754]).

14.4 Nachsorge

|      |                                                                                                                                |              |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 14.6 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                     | geprüft 2024 |
| EK   | Die Nachsorge soll neben den allgemeinen Nachsorgeuntersuchungen die zusätzliche Bestimmung spezifischer Tumormarker umfassen. |              |
|      | Starker Konsens                                                                                                                |              |

Zur Nachsorge von Keimzelltumoren kann lediglich auf Erfahrungswerte aus klinischen Studien zurückgegriffen werden [\[740\]](#), [\[741\]](#), [\[755\]](#).

Da sich die meisten Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre ereignen, sind in diesem Zeitraum die Nachsorgeintervalle eng zu führen.

Im ersten halben Jahr sind nach malignen Keimzelltumoren monatliche Intervalle mit klinischer Untersuchung, sonographischer Kontrolle und Bestimmung der Tumormarker AFP, HCG und CA 125 indiziert. Nach dem ersten halben Jahr können die Intervalle auf 3-monatlich erhöht werden. Bei Teratomen des Ovars reichen 3 monatliche Kontrollen im ersten Jahr aus. Nach zwei Jahren bis zum Ende des 5. Jahres sind 6-monatliche Kontrollen indiziert.

# 15 Versorgungsstrukturen

| 15.1 | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                   | geprüft 2024 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| EK   | Die Behandlung einer Patientin mit Ovarialkarzinom sollte durch einen Gynäkoonkologen (Schwerpunkthinhaber), in einer hierauf spezialisierten Einrichtung, in der interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Möglichkeiten vorhanden sind, erfolgen. |              |
|      | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                              |              |

Es konnte gezeigt werden, dass die höchste Behandlungsqualität sowohl beim frühen als auch beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom durch spezialisierte Gynäkoonkologen (Schwerpunkthinhaber) erreicht wird [335]. Die Möglichkeit zur intraoperativen Schnellschnittdiagnostik erscheint bei der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms empfehlenswert. Da häufig auch multiviszeralchirurgische Eingriffe notwendig sind, erscheinen sowohl viszeralchirurgische und urologische Kenntnisse bzw. interdisziplinäre Behandlungsmöglichkeiten sinnvoll. Für die postoperative Versorgung ist eine Intensivstation mit Beatmungsmöglichkeiten oftmals erforderlich. Die Durchführung einer interdisziplinären Tumorkonferenz dient der Festlegung der weiteren Therapie. Das Ergebnis der Tumorkonferenz wird fallbezogen in einem schriftlichen, interdisziplinären Protokoll festgehalten.



## 16 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [756]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [757]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren in der Leitlinie Ovarialkarzinom, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Version der Leitlinie, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Zusammengefasstes Ergebnis des Aktualisierungsprozesses: Nach einer Online-Sitzung dieser AG wurden keine neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert und zwei bestehende QI (QI 6 Keine adjuvante Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom, QI 10 Keine adjuvante Therapie BOT) wegen vollständiger Umsetzung in den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren gestrichen, so dass das finale Set aus 8 QI (QI 6 und 10 unbesetzt) besteht.

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 3, 5 und 7 und 8 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 09/2021).

**Tabelle 25: Qualitätsindikatoren**

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|------------------------------------------|
|--------------------|---------------------|------------------------------------------|

### QI 1: Operatives Staging frühes Ovarialkarzinom (seit 2013)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patientinnen des Nenners mit operativem Staging mit: · Laparotomie · Peritonealzytologie · Peritonealbiopsien · Adnexexstirpation beidseits · Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen · Omentektomie mind. infrakolisch · bds. pelvine u. paraaortale Lymphonodektomie</p> <p><b>Nenner</b></p> | <p><u><a href="#">Empfehlung 7.4</a></u></p> <p>Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Längsschnitllaparotomie,</li> <li>• Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle,</li> <li>• Peritonealzytologie,</li> <li>• Biopsien aus allen auffälligen Stellen,</li> <li>• Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen,</li> <li>• Adnexexstirpation beidseits,</li> <li>• Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen,</li> </ul> | <p><b>EK</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b></p> <p>Möglichst vollständiges operatives Staging beim frühen Ovarialkarzinom</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Qualitätsindikator                                             | Referenz-Empfehlung                                                                                                                                                                                        | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Ovarialkarzinom FIGO I–IIIA | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Omentektomie mind. infrakotisch,</li> <li>• Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp),</li> <li>• bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.</li> </ul> |                                          |

**QI 2: Angebot zur genetischen Testung (seit 2019)**

|                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zähler</b><br>Patientinnen des Nenners mit Angebot zur genetischen Testung<br><br><b>Nenner</b><br>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Ovarialkarzinom | <u><a href="#">Empfehlung 5.1</a></u><br><br>Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms sollen über das Risiko einer hereditären Erkrankung aufgeklärt und eine genetische Testung angeboten werden. | <b>EG A, LoE 2+</b><br><br><b>Qualitätsziel:</b><br>Möglichst häufig Angebot zur genetischen Testung |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**QI 3: Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (seit 2013)**

|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zähler</b><br>Patientinnen des Nenners mit makroskopisch vollständiger Resektion<br><br><b>Nenner</b><br>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Ovarialkarzinom $\geq$ FIGO IIB und operativer Tumorentfernung ohne vorherige Chemotherapie | <u><a href="#">Empfehlung 7.9</a></u><br><br>Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein. | <b>EK</b><br><br><b>Qualitätsziel:</b><br>Möglichst häufig makroskopisch vollständige Resektion |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

**QI 4: Operation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom durch Gynäkolog\*innen (seit 2013)**

|                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zähler</b><br>Patientinnen des Nenners, deren definitive operative Therapie durch eine*n Gynäkolog*in durchgeführt wurde<br><br><b>Nenner</b> | <u><a href="#">Empfehlung 7.12</a></u><br><br>Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkologen in einer geeigneten Einrichtung erfolgen. | <b>EG A, LoE 4</b><br><br><b>Qualitätsziel:</b><br>Möglichst häufig operative Therapie durch Gynäkolog*innen |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Qualitätsindikator                                                                                               | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms FIGO $\geq$ IIB nach Abschluss der operativen Therapie |                     |                                          |

**QI 5: Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (modifiziert 2021)**

|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zähler</b><br>Patientinnen des Nenners mit postoperativer Chemotherapie<br><b>Nenner</b><br>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms $\geq$ FIGO II und Chemotherapie | <u><a href="#">Empfehlung 7.14</a></u><br>Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden. | <b>EG A, LoE 1+</b><br><b>Qualitätsziel:</b><br>Möglichst häufig postoperative Chemotherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Chemotherapie |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**QI 6: Wegen hinreichender Umsetzung in 2021 gestrichen: Keine adjuvante Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom**

|                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zähler</b><br>Anzahl Pat. mit adjuvanter Chemotherapie<br><b>Nenner</b><br>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms FIGO IA, G 1 und komplettem operativem Staging | <u><a href="#">Empfehlung 8.1</a></u><br>Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. | <b>EG A, LoE 1+</b><br><b>Qualitätsziel:</b><br>Möglichst häufig keine adjuvante Chemotherapie bei FIGO IA, G1 und komplettem operativem Staging |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**QI 7: Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom (seit 2013)**

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zähler</b><br>Patientinnen des Nenners mit einer platinhaltigen Chemotherapie<br><b>Nenner</b><br>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose OC FIGO IC o. IA/B mit Grad 3 | <u><a href="#">Empfehlung 8.2</a></u><br>Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten. | <b>EG A, LoE 1+</b><br><b>Qualitätsziel:</b><br>Möglichst häufig platinhaltige Chemotherapie bei Patientinnen mit Erstdiagnose Ovarialkarzinom FIGO IC o. IA/B mit Grad 3 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|------------------------------------------|
|--------------------|---------------------|------------------------------------------|

**QI 8: First-line-Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (modifiziert 2021)**

|                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patientinnen des Nenners mit First-Line-Chemotherapie Carboplatin u. Paclitaxel</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Ovarialkarzinom <math>\geq</math> FIGO II</p> | <p><u><a href="#">Empfehlung 8.5</a></u></p> <p>Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II–IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.</p> | <p><b>EG A, LoE 1++</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b></p> <p>Möglichst häufig First-Line Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bei Erstdiagnose Ovarialkarzinom <math>\geq</math> FIGO II</p> <p>Patientinnen bei denen zusätzlich weitere Substanzen (z.B. im Rahmen von Studien) verabreicht werden, können für den Zähler gezählt werden.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**QI 9: Kombinationstherapie bei platinsensitivem Rezidiv (ausgesetzt 2021)**

|                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patientinnen des Nenners mit platinhaltiger Kombinationstherapie</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines Ovarialkarzinom und Rezidivchemotherapie, außerhalb von klinischen Studien</p> | <p><u><a href="#">Empfehlung 9.7</a></u></p> <p>Vor Einleiten einer Systemtherapie im ersten Rezidiv soll die Möglichkeit einer operativen vollständigen Rezidivresektion in einem Gynäko-Onkologischen Zentrum geprüft werden.</p> | <p><b>EK</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b></p> <p>Möglichst häufig platinhaltige Chemotherapie bei Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines Ovarialkarzinom und Rezidivchemotherapie, außerhalb von klinischen Studien</p> <p>Ausgesetzt bis zum Update der Leitlinienempfehlung und zur Umsetzung der Kriterien für platingeeignetes bzw. nicht-platingeeignetes Rezidiv</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Qualitätsindikator                                                                                                         | Referenz-Empfehlung                                                                                             | Evidenzgrundlage / weitere Informationen                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>QI 10: Wegen hinreichender Umsetzung in 2021 gestrichen: Keine adjuvante Therapie BOT (seit 2013)</b>                   |                                                                                                                 |                                                                                              |
| <b>Zähler</b><br>Anzahl Pat. mit adjuvanter Therapie<br><b>Nenner</b><br>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Borderlinetumors | <a href="#">Empfehlung 12.7</a><br>Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten. | <b>EG A, LoE 1+</b><br><b>Qualitätsziel:</b><br>Keine adjuvante Therapie bei Borderlinetumor |

## 17 Anhänge

### 17.1 Übersicht der Änderungen in Version 6

**Tabelle 26: Änderungen der Version 6.1 gegenüber 5.1**

| Version 5.1                                                                                                                                                         | Version 6.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Änderung         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 3.3                                                                                                                                                                 | 3.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | modifiziert 2024 |
| Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn eine Patientin zu einer Risikopopulation gehört. | Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn Angehörige zu einer Risikopopulation gehören.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
| 5.3                                                                                                                                                                 | 5.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | modifiziert 2024 |
| Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.                   | Frauen mit nachgewiesener deletärer Keimbahnmutation in einem der Hochrisiko-Gene sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |
|                                                                                                                                                                     | 7.3<br>Bei Patientinnen mit mindestens einer Platin-basierten Vorbehandlung und Rezidiv eines low-grade serösen Ovarialkarzinoms kann eine Behandlung mit einem MEK Inhibitor erfolgen (Daten liegen derzeit nur für Trametinib vor).                                                                                                                                                                                                                                                                           | neu 2024         |
|                                                                                                                                                                     | 9.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | neu 2026         |
|                                                                                                                                                                     | Patientinnen mit einem Platin-resistenten Rezidiv <sup>1</sup> eines Folat-Rezeptor-alpha <sup>2</sup> positivem, high-grade serösen Ovarial-, Tuben oder primärem Peritonealkarzinom sollten eine Monotherapie mit Mirvetuximab-Soravtansin erhalten.<br><br><sup>1</sup> 1 bis 3 Vortherapie möglich <sup>2</sup> Nachweis von $\geq 75\%$ der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC) mit einem geeignetem Testverfahren |                  |

| Version 5.1 | Version 6.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Änderung |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|             | 9.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | neu 2024 |
|             | Vor Einleiten einer Systemtherapie im ersten Rezidiv soll die Möglichkeit einer operativen vollständigen Rezidivresektion in einem Gynäko-Onkologischen Zentrum geprüft werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |
|             | 9.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | neu 2024 |
|             | <p>Patientinnen, bei denen eine Indikation für eine platinhaltige Rezidivtherapie besteht, sollen eine der folgenden Kombinationstherapien (<math>\pm</math> Bevacizumab) * erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Carboplatin/Gemcitabin</li> <li>· Carboplatin/Paclitaxel</li> <li>· Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin**</li> </ul> <p>*bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie*Off-Label in Kombination mit Bevacizumab</p> |          |
|             | 9.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | neu 2024 |
|             | Bei Patientinnen mit Rezidiv sollte der Einsatz einer Erhaltungstherapie geprüft werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |
|             | 9.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | neu 2024 |
|             | <p>Als Erhaltungstherapie sollen folgende Substanzen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Bevacizumab</li> <li>· Niraparib,</li> <li>· Olaparib,</li> <li>· Rucaparib</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |
|             | 9.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | neu 2024 |
|             | Bei Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms führt die chirurgische komplette Entfernung gefolgt von einer Chemotherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |

| Version 5.1 | Version 6.01                                                                                                                                                                                                                           | Änderung |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|             | zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens*<br><br>*Patientinnen mit erstem Rezidiv des Ovarialkarzinoms, Platin-freiem Intervall von mindestens 6 Monaten und positivem AGO Score                                                     |          |
|             | 9.13                                                                                                                                                                                                                                   | neu 2024 |
|             | Ziel der Rezidivoperation soll eine makroskopische Komplettresektion sein.                                                                                                                                                             |          |
|             | 12.5                                                                                                                                                                                                                                   | neu 2024 |
|             | Bei einseitigem FIGO IA/C soll die Operation fertilitätserhaltend erfolgen. Auch bei FIGO IB und höheren Stadien ist ein Fertilitätserhalt vertretbar. Über das etwaige damit verbundene erhöhte Rezidivrisiko soll aufgeklärt werden. |          |



## 18 Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....                                                                                           | 12  |
| Tabelle 2: Abkürzungen.....                                                                                                                                 | 15  |
| Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.....                                                                                                     | 23  |
| Tabelle 4: Verwendete Empfehlungsgrade.....                                                                                                                 | 24  |
| Tabelle 5: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke .....                                                                      | 24  |
| Tabelle 6: Kriterien zur Durchführung einer HNPCC-Analyse bei einer Indexperson der Familie. ....                                                           | 43  |
| Tabelle 7: Immunhistochemische Phänotypen der häufigsten histomorphologischen Typen der Ovarialkarzinome.....                                               | 55  |
| Tabelle 8: Empfohlenes Panel zur Differenzialdiagnose eines primären muzinösen Tumors des Ovars.....                                                        | 57  |
| Tabelle 9: Zusammenfassung der Graduierung der Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014.....                                                  | 57  |
| Tabelle 10: Tumorregressionsgrad bzw. Score für die Ansprechbarkeit einer Chemotherapie.....                                                                | 59  |
| Tabelle 11: Kriterien für die Zuordnung des Primärtumors bei extrauterinem HGSC .....                                                                       | 62  |
| Tabelle 12: Tests zum Nachweis der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD).....                                                                            | 67  |
| Tabelle 13: Molekulare Befunde .....                                                                                                                        | 69  |
| Tabelle 14: Häufigkeit der malignen Keimzelltumoren.....                                                                                                    | 70  |
| Tabelle 15: Immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen zur Diagnose der Keimzelltumoren .....                                                                | 71  |
| Tabelle 16: Molekulare Befunde .....                                                                                                                        | 72  |
| Tabelle 17: Histologische Graduierung unreifer Teratome .....                                                                                               | 73  |
| Tabelle 18: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 1 .....                                | 75  |
| Tabelle 19: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 2 .....                                | 75  |
| Tabelle 20: Rate an positiven Lymphnoten bei muzinösen Karzinomen.....                                                                                      | 82  |
| Tabelle 21: Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stand 12/2020)..... | 98  |
| Tabelle 22: Aufgaben der Nachsorge-Sprechstunde .....                                                                                                       | 121 |
| Tabelle 23: Nachsorgeplan.....                                                                                                                              | 123 |
| Tabelle 24: Relevante Elemente eines „Cancer Survivorship Care Plan“ .....                                                                                  | 125 |
| Tabelle 25: Qualitätsindikatoren .....                                                                                                                      | 145 |

Tabelle 26: Änderungen der Version 6.1 gegenüber 5.1 ..... 150

## 19      **Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose der histologischen Typen mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen.....                                                  | 56 |
| Abbildung 2: Komplette Aufarbeitung von Ovar in Querschnitten und Tube nach speziellem Protokoll: Sectioning and Extensively Examining the FIMbria (SEE-FIM). .... | 61 |

## 20 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe, 2021., [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html)
2. Menon, U, Gentry-Maharaj, A, Burnell, M, Singh, N, Ryan, A, Karpinskyj, C, et.al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial., Lancet, 2021. 397 (10290)(10290): p. 2182-2193., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991479/>
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN #75: Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline.Scottish Intercollegiate Guidelines Network., 2003., [https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135\\_oct2018.pdf](https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf)
4. The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre, Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancerNational Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW, 2004., <https://www.cancer australia.gov.au/publications-and-resources/cancer-australia-publications/clinical-practice-guidelines-management-women-epithelial-ovarian-cancer>
5. Menon, U., Gentry-Maharaj, A., Hallett, R., Ryan, A., Burnell, M., Sharma, A., et.al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), Lancet Oncol, 2009. 10(4): p. 327-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282241/>
6. Kobayashi, H., Yamada, Y., Sado, T., Sakata, M., Yoshida, S., Kawaguchi, R., et.al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan, Int J Gynecol Cancer, 2008. 18(3): p. 414-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17645503/>
7. Buys, S. S., Partridge, E., Black, A., Johnson, C. C., Lamerato, L., Isaacs, C., et.al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial, JAMA, 2011. 305(22): p. 2295-303., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642681/>
8. Fung, M. F., Bryson, P., Johnston, M., Chambers, A., Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review, J Obstet Gynaecol Can, 2004. 26(8): p. 717-28., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15307976/>
9. van Nagell, J. R., Jr., Miller, R. W., DeSimone, C. P., Ueland, F. R., Podzielinski, I., Goodrich, S. T., et.al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening, Obstet Gynecol, 2011. 118(6): p. 1212-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105249/>
10. Timmerman, D., Testa, A. C., Bourne, T., Ameye, L., Jurkovic, D., Van Holsbeke, C., et.al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer, Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. 31(6): p. 681-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18504770/>

11. Timmerman, D., Valentin, L., Bourne, T. H., Collins, W. P., Verrelst, H., Vergote, I., Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 16(5): p. 500-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11169340/>
12. Jacobs, I. J., Menon, U., Ryan, A., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Kalsi, J. K., et.al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial, *Lancet*, 2016. 387(10022): p. 945-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707054/>
13. Menon, U., Ryan, A., Kalsi, J., Gentry-Maharaj, A., Dawney, A., Habib, M., et.al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening, *J Clin Oncol*, 2015. 33(18): p. 2062-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964255/>
14. Karlan, B. Y., Baldwin, R. L., Lopez-Luevanos, E., Raffel, L. J., Barbuto, D., Narod, S., et.al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening, *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 180(4): p. 917-28., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10203660/>
15. Moller, P., Borg, A., Heimdal, K., Apold, J., Vallon-Christersson, J., Hovig, E., et.al. The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prospective series, *Eur J Cancer*, 2001. 37(8): p. 1027-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11334729/>
16. Taylor, L., Schwarz, H., Identification of a soluble OX40 isoform: development of a specific and quantitative immunoassay, *J Immunol Methods*, 2001. 255(1-2): p. 67-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11470287/>
17. van der Velde, N. M., Mourits, M. J., Arts, H. J., de Vries, J., Leegte, B. K., Dijkhuis, G., et.al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers?, *Int J Cancer*, 2009. 124(4): p. 919-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035463/>
18. Taylor, L., Schwarz, H., Identification of a soluble OX40 isoform: development of a specific and quantitative immunoassay, *J Immunol Methods*, 2001. 255(1-2): p. 67-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11470287/>
19. Daniels, M. S., Babb, S. A., King, R. H., Urbauer, D. L., Batte, B. A., Brandt, A. C., et.al. Underestimation of risk of a BRCA1 or BRCA2 mutation in women with high-grade serous ovarian cancer by BRCAPRO: a multi-institution study, *J Clin Oncol*, 2014. 32(12): p. 1249-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24638001/>
20. Booth, S. J., Turnbull, L. W., Poole, D. R., Richmond, I., The accurate staging of ovarian cancer using 3T magnetic resonance imaging--a realistic option, *BJOG*, 2008. 115(7): p. 894-901., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485169/>
21. Bristow, R. E., del Carmen, M. G., Pannu, H. K., Cohade, C., Zahurak, M. L., Fishman, E. K., et.al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT, *Gynecol Oncol*, 2003. 90(3): p. 519-28., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678719/>

22. Buy, J. N., Ghossain, M. A., Sciote, C., Bazot, M., Guinet, C., Prevot, S., et.al. Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US, Radiology, 1991. 178(3): p. 811-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1994423/>
23. Forstner, R., Hricak, H., Occhipinti, K. A., Powell, C. B., Frankel, S. D., Stern, J. L., Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging, Radiology, 1995. 197(3): p. 619-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7480729/>
24. Forstner, R., Sala, E., Kinkel, K., Spencer, J. A., ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up, Eur Radiol, 2010. 20(12): p. 2773-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20839002/>
25. Gu, P., Pan, L. L., Wu, S. Q., Sun, L., Huang, G., CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis, Eur J Radiol, 2009. 71(1): p. 164-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378417/>
26. Hricak, H., Chen, M., Coakley, F. V., Kinkel, K., Yu, K. K., Sica, G., et.al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging--multivariate analysis, Radiology, 2000. 214(1): p. 39-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10644099/>
27. Kinkel, K., Lu, Y., Mehdizade, A., Pelte, M. F., Hricak, H., Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis, Radiology, 2005. 236(1): p. 85-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15955864/>
28. Meyer, J. I., Kennedy, A. W., Friedman, R., Ayoub, A., Zepp, R. C., Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery, AJR Am J Roentgenol, 1995. 165(4): p. 875-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7676985/>
29. Nam, E. J., Yun, M. J., Oh, Y. T., Kim, J. W., Kim, J. H., Kim, S., et.al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI, Gynecol Oncol, 2010. 116(3): p. 389-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926121/>
30. Peng, N. J., Liou, W. S., Liu, R. S., Hu, C., Tsay, D. G., Liu, C. B., Early detection of recurrent ovarian cancer in patients with low-level increases in serum CA-125 levels by 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography, Cancer Biother Radiopharm, 2011. 26(2): p. 175-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21510748/>
31. Risum, S., Hogdall, C., Markova, E., Berthelsen, A. K., Loft, A., Jensen, F., et.al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery, Int J Gynecol Cancer, 2009. 19(4): p. 600-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509556/>
32. Salani, R., Axtell, A., Gerardi, M., Holschneider, C., Bristow, R. E., Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer, Gynecol Oncol, 2008. 108(2): p. 271-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164380/>

33. Takekuma, M., Maeda, M., Ozawa, T., Yasumi, K., Torizuka, T., Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer, *Int J Clin Oncol*, 2005. 10(3): p. 177-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990965/>
34. Torizuka, T., Nobezawa, S., Kanno, T., Futatsubashi, M., Yoshikawa, E., Okada, H., et.al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002. 29(6): p. 797-803., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029554/>
35. Yuan, Y., Gu, Z. X., Tao, X. F., Liu, S. Y., Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis, *Eur J Radiol*, 2012. 81(5): p. 1002-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349672/>
36. Bankhead, C. R., Kehoe, S. T., Austoker, J., Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review, *BJOG*, 2005. 112(7): p. 857-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15957984/>
37. IQWiG, Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom, 2011., [https://www.iqwig.de/download/d06-01i\\_vorbericht\\_pet\\_bei\\_ovarialkarzinom.pdf?rev=186471](https://www.iqwig.de/download/d06-01i_vorbericht_pet_bei_ovarialkarzinom.pdf?rev=186471)
38. Zhao, S. H., Qiang, J. W., Zhang, G. F., Ma, F. H., Cai, S. Q., Li, H. M., et.al. Diffusion-weighted MR imaging for differentiating borderline from malignant epithelial tumours of the ovary: pathological correlation, *Eur Radiol*, 2014. 24(9): p. 2292-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24871335/>
39. Michielsen, K., Vergote, I., Op de Beeck, K., Amant, F., Leunen, K., Moerman, P., et.al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT, *Eur Radiol*, 2014. 24(4): p. 889-901., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322510/>
40. Dauwen, H., Van Calster, B., Deroose, C. M., Op de Beeck, K., Amant, F., Neven, P., et.al. PET/CT in the staging of patients with a pelvic mass suspicious for ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2013. 131(3): p. 694-700., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23988417/>
41. IQWiG, Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom, 2012. 123:, [https://www.iqwig.de/download/d06-01i\\_abschlussbericht\\_pet\\_und\\_pet-ct\\_bei\\_ovarialkarzinom.pdf?rev=186472](https://www.iqwig.de/download/d06-01i_abschlussbericht_pet_und_pet-ct_bei_ovarialkarzinom.pdf?rev=186472)
42. Roze, J.F.et al., Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer, 2018., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298516/>
43. Borrelli, G.M. et al., Role of Imaging Tools for the Diagnosis of Borderline Ovarian Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027973/>

44. Kasper, S.M. et al., Imaging diagnostics in ovarian cancer: magnetic resonance imaging and a scoring system guiding choice of primary treatment, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27984747/>
45. Xu, B., et al., Diagnostic value of positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography in recurrent/metastatic ovarian cancer: A meta-analysis, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28150407/>
46. Rutten, M.J. et al., Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial., 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029317/>
47. Force, U.S.P.S.T., et al., Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement, 2018., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450531/>
48. Henderson, J.T., et al., Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force, 2018., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450530/>
49. Temkin, S.M., et al., Outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis and survival, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156299/>
50. Expert Panel on Women's, I., et al., ACR Appropriateness Criteria((R)) Ovarian Cancer Screening, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101987/>
51. Buhling, K.J., et al., The role of transvaginal ultrasonography for detecting ovarian cancer in an asymptomatic screening population: a systematic review, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28357559/>
52. Espada, M., Garcia-Flores, J. R., Jimenez, M., Alvarez-Moreno, E., De Haro, M., Gonzalez-Cortijo, L., et.al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma, Eur Radiol, 2013. 23(9): p. 2636-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23604800/>
53. Axtell, A. E., Lee, M. H., Bristow, R. E., Dowdy, S. C., Cliby, W. A., Raman, S., et.al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer, J Clin Oncol, 2007. 25(4): p. 384-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17264334/>
54. Rustin, G. J., van der Burg, M. E., Griffin, C. L., Guthrie, D., Lamont, A., Jayson, G. C., et.al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial, Lancet, 2010. 376(9747): p. 1155-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888993/>
55. ESMO, ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer, Ann Oncol, 2001. 12(9): p. 1205-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11697825/>
56. Gu, P., Pan, L. L., Wu, S. Q., Sun, L., Huang, G., CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and



- meta-analysis, *Eur J Radiol*, 2009. 71(1): p. 164-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378417/>
57. Jacobs, I., Bast, R. C., Jr., The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature, *Hum Reprod*, 1989. 4(1): p. 1-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2651469/>
58. Partridge, E. E., Barnes, M. N., Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment, *CA Cancer J Clin*, 1999. 49(5): p. 297-320., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11198956/>
59. Takekuma, M., Maeda, M., Ozawa, T., Yasumi, K., Torizuka, T., Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer, *Int J Clin Oncol*, 2005. 10(3): p. 177-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990965/>
60. Bristow, R. E., Lagasse, L. D., Karlan, B. Y., Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature, *Cancer*, 1996. 78(10): p. 2049-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918397/>
61. Gysels, M., Higginson, I. J., Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials, *Support Care Cancer*, 2007. 15(1): p. 7-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024500/>
62. Wofford, J. L., Smith, E. D., Miller, D. P., The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review, *Patient Educ Couns*, 2005. 59(2): p. 148-57., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16257619/>
63. NHS, Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer, NHS Centre for Reviews and Dissemination. Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd, 2000., <https://www.york.ac.uk/media/crd/ehc66.pdf>
64. Wright, E. B., Holcombe, C., Salmon, P., Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study, *BMJ*, 2004. 328(7444): p. 864., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15054034/>
65. Weis, J., Giesler, J. M., Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence, *Patient Educ Couns*, 2008. 73(3): p. 511-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18952394/>
66. Jansen, S. J., Otten, W., Baas-Thijssen, M. C., van de Velde, C. J., Nortier, J. W., Stiggelbout, A. M., Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients, *J Clin Oncol*, 2005. 23(27): p. 6623-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16170169/>
67. Katz, S. J., Lantz, P. M., Janz, N. K., Fagerlin, A., Schwartz, K., Liu, L., et.al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer, *J Clin Oncol*, 2005. 23(24): p. 5526-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16110013/>

68. Wagner, K., Koller, M., Keil, A., Strahlentherapie bei chirurgischen und nichtchirurgischen Patienten: Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzung, Chirurg, 1998. 69: p. 252-258.
69. Albert, U. S., Koller, M., Wagner, U., Schulz, K. D., Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer, Inflamm Res, 2004. 53 Suppl 2: p. S136-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338065/>
70. Chouliara, Z., Kearney, N., Stott, D., Molassiotis, A., Miller, M., Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature, Ann Oncol, 2004. 15(11): p. 1596-602., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520059/>
71. Hagerty, R. G., Butow, P. N., Ellis, P. M., Dimitry, S., Tattersall, M. H., Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature, Ann Oncol, 2005. 16(7): p. 1005-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939716/>
72. Albert, U. S., Schulz, K. D., Alt, D., Beck, V., Doherty, J., Holsteg, K., et.al. [A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information], Zentralbl Gynakol, 2003. 125(12): p. 484-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14755359/>
73. O'Connor, A. M., Rostom, A., Fiset, V., Tetroe, J., Entwistle, V., Llewellyn-Thomas, H., et.al. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review, BMJ, 1999. 319(7212): p. 731-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10487995/>
74. Bruera, E., Willey, J. S., Palmer, J. L., Rosales, M., Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions, Cancer, 2002. 94(7): p. 2076-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11932912/>
75. Butow, P., Harrison, J. D., Choy, E. T., Young, J. M., Spillane, A., Evans, A., Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan, Cancer, 2007. 110(9): p. 1937-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17823912/>
76. Elkin, E. B., Kim, S. H., Casper, E. S., Kissane, D. W., Schrag, D., Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions, J Clin Oncol, 2007. 25(33): p. 5275-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024875/>
77. Ford, S., Schofield, T., Hope, T., Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions?, Health Expect, 2006. 9(2): p. 130-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677192/>
78. Politi, M. C., Han, P. K., Col, N. F., Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions, Med Decis Making, 2007. 27(5): p. 681-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873256/>
79. Kinnersley, P., Edwards, A., Hood, K., Ryan, R., Prout, H., Cadbury, N., et.al. Interventions before consultations to help patients address their information needs by encouraging question asking: systematic review, BMJ, 2008. 337: p. a485., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18632672/>

80. Thomas, R., Richardson, A., The NICE guidance on supportive and palliative care-implications for oncology teams, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2004. 16(6): p. 420-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15487134/>
81. Zealand, Cancer Society of New, National stocktake and review of a selection of consumer cancer information resources, Cancer Society of New Zealand, Auckland, 2006.
82. van Oorschot, B., Hausmann, C., Kohler, N., Leppert, K., Schweitzer, S., Steinbach, K., et.al. [Patients as partners. Tumor patients and their participation in medical decisions], Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheits-schutz, 2004. 47(10): p. 992-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15543666/>
83. Crockett, R. A., Sutton, S., Walter, F. M., Clinch, M., Marteau, T. M., Benson, J., Impact on decisions to start or continue medicines of providing information to patients about possible benefits and/or harms: a systematic review and meta-analysis, Med Decis Making, 2011. 31(5): p. 767-77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21447731/>
84. Degner, L. F., Kristjanson, L. J., Bowman, D., Sloan, J. A., Carriere, K. C., O'Neil, J., et.al. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer, JAMA, 1997. 277(18): p. 1485-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145723/>
85. Leinster, S.J., Ashcroft, J.J., Slade, Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment, J Psychosoc Oncol, 1989. 1/2: p. 179-192., [https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J077v07n01\\_12](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J077v07n01_12)
86. Deutsche Krebsgesellschaft, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Aktualisierung 2012 Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., 2012., <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
87. Harter, P., Hauke, J., Heitz, F., Reuss, A., Kommoss, S., Marme, F., et.al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1), PLoS One, 2017. 12(10): p. e0186043., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053726>
88. Walsh, T., Casadei, S., Lee, M. K., Pennil, C. C., Nord, A. S., Thornton, A. M., et.al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing, Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(44): p. 18032-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006311/>
89. Soegaard, M., Kjaer, S. K., Cox, M., Wozniak, E., Hogdall, E., Hogdall, C., et.al. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark, Clin Cancer Res, 2008. 14(12): p. 3761-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559594/>
90. Malander, S., Ridderheim, M., Masback, A., Loman, N., Kristoffersson, U., Olsson, H., et.al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden, Eur J Cancer, 2004. 40(3): p. 422-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14746861/>

91. Alsop, K., Fereday, S., Meldrum, C., deFazio, A., Emmanuel, C., George, J., et.al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 2012. 30(21): p. 2654-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711857/>
92. Carver, T, Hartley, S, Lee, A, Cunningham, AP, Archer, S, Babb de Villiers, C, et.al. CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021. 30 (3)(3): p. 469-473., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33335023/>
93. Kast, K., Arnold, N., Gendiagnostik bei familiären Tumoren, *Der Gynäkologe*, 2012. 45(1): p. 28-34.
94. Yang, X, Leslie, G, Doroszuk, A, Schneider, S, Allen, J, Decker, B, et.al. Cancer Risks Associated With Germline , *J Clin Oncol*, 2020. 38 (7)(7): p. 674-685., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841383/>
95. Ficorella, L, Yang, X, Easton, DF, Antoniou, AC, BOADICEA model: updates to the , *BJC Rep*, 2024. 2 (1)(1): p. 53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39072245/>
96. Kuchenbaecker, KB, Hopper, JL, Barnes, DR, Phillips, KA, Mooij, TM, Roos-Blom, MJ, et.al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers., *JAMA*, 2017. 317 (23)(23): p. 2402-2416., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632866/>
97. Butow, P.N. et al., The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support, 1997., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9358935/>
98. Kirchhoff, T., Gaudet, M. M., Antoniou, A. C., McGuffog, L., Humphreys, M. K., Dunning, A. M., et.al. Breast cancer risk and 6q22.33: combined results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2, *PLoS One*, 2012. 7(6): p. e35706., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768030/>
99. Dareng, EO, Tyrer, JP, Barnes, DR, Jones, MR, Yang, X, Aben, KKH, et.al. Polygenic risk modeling for prediction of epithelial ovarian cancer risk., *Eur J Hum Genet*, 2022. 30 (3)(3): p. 349-362., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35027648/>
100. Dominguez-Valentin, M, Sampson, JR, Seppälä, TT, Ten Broeke, SW, Plazzer, JP, Nakken, S, et.al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database., *Genet Med*, 2020. 22 (1)(1): p. 15-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337882/>
101. Antoniou, A., Pharoah, P. D., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., et.al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies, *Am J Hum Genet*, 2003. 72(5): p. 1117-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12677558/>

102. King, M. C., Marks, J. H., Mandell, J. B., Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2, Science, 2003. 302(5645): p. 643-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14576434/>
103. Bonadona, V., Bonaiti, B., Olschwang, S., Grandjouan, S., Huiart, L., Longy, M., et.al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome, JAMA, 2011. 305(22): p. 2304-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642682/>
104. Chen, S., Iversen, E. S., Friebel, T., Finkelstein, D., Weber, B. L., Eisen, A., et.al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample, J Clin Oncol, 2006. 24(6): p. 863-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484695/>
105. Tinelli, A., Malvasi, A., Leo, G., Vergara, D., Pisano, M., Ciccarese, M., et.al. Hereditary ovarian cancers: from BRCA mutations to clinical management. A modern appraisal, Cancer Metastasis Rev, 2010. 29(2): p. 339-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20405170/>
106. Dreyer, G., Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. 26(2): p. 267-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22361688/>
107. Sjursen, W., Hyldebrandt, HK, Lavik, LAS, Haukanes, BI, Ariansen, S, Briskemyr, S, et.al. PMS2 mutation spectra in Norway and risk of cancer for carriers of pathogenic variants., Hered Cancer Clin Pract, 2024. 22 (1)(1): p. 20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39334433/>
108. Wang, Q, Leclerc, J, Bougeard, G, Olschwang, S, Vasseur, S, Cassinari, K, et.al. Characterisation of heterozygous , J Med Genet, 2020. 57 (7)(7): p. 487-499., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992580/>
109. Deutsche Krebshilfe, Familiärer Krebs, 2012. 2012:
110. Rebbeck, T. R., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., Narod, S. A., Van't Veer, L., Garber, J. E., et.al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations, N Engl J Med, 2002. 346(21): p. 1616-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023993/>
111. Kauff, N. D., Satagopan, J. M., Robson, M. E., Scheuer, L., Hensley, M., Hudis, C. A., et.al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation, N Engl J Med, 2002. 346(21): p. 1609-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023992/>
112. Haber, D., Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations, N Engl J Med, 2002. 346(21): p. 1660-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12024000/>
113. Finch, A., Beiner, M., Lubinski, J., Lynch, H. T., Moller, P., Rosen, B., et.al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation, JAMA, 2006. 296(2): p. 185-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16835424/>

114. Rebbeck, T. R., Friebel, T., Wagner, T., Lynch, H. T., Garber, J. E., Daly, M. B., et.al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group, 2005., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219936/>
115. Madalinska, J. B., van Beurden, M., Bleiker, E. M., Valdimarsdottir, H. B., Hollenstein, J., Massuger, L. F., et.al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy, 2006., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16877724/>
116. Parker, W. H., Broder, M. S., Chang, E., Feskanich, D., Farquhar, C., Liu, Z., et.al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study, *Obstet Gynecol*, 2009. 113(5): p. 1027-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384117/>
117. Madalinska, J. B., Hollenstein, J., Bleiker, E., van Beurden, M., Valdimarsdottir, H. B., Massuger, L. F., et.al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 2005. 23(28): p. 6890-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129845/>
118. Wagner, T. M., Moslinger, R., Langbauer, G., Ahner, R., Fleischmann, E., Auterith, A., et.al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counseling in families with BRCA mutations. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group, *Br J Cancer*, 2000. 82(7): p. 1249-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755396/>
119. Hallowell, N., A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy, *Psychooncology*, 2000. 9(6): p. 486-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180583/>
120. Fry, A., Busby-Earle, C., Rush, R., Cull, A., Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer, *Psychooncology*, 2001. 10(3): p. 231-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11351375/>
121. Finch, A. P., Lubinski, J., Moller, P., Singer, C. F., Karlan, B., Senter, L., et.al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation, *J Clin Oncol*, 2014. 32(15): p. 1547-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24567435/>
122. Marchetti, C., De Felice, F., Palaia, I., Perniola, G., Musella, A., Musio, D., et.al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers, *BMC Womens Health*, 2014. 14: p. 150., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25494812/>
123. Fry, A., Busby-Earle, C., Rush, R., Cull, A., Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer, *Psychooncology*, 2001. 10(3): p. 231-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11351375/>

124. Ingham, S. L., Warwick, J., Buchan, I., Sahin, S., O'Hara, C., Moran, A., et.al. Ovarian cancer among 8,005 women from a breast cancer family history clinic: no increased risk of invasive ovarian cancer in families testing negative for BRCA1 and BRCA2, *J Med Genet*, 2013. 50(6): p. 368-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23539753/>
125. Iodice, S., Barile, M., Rotmensz, N., Feroce, I., Bonanni, B., Radice, P., et.al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis, *Eur J Cancer*, 2010. 46(12): p. 2275-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537530/>
126. Cibula, D., Widschwendter, M., Majek, O., Dusek, L., Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis, *Hum Reprod Update*, 2011. 17(1): p. 55-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20634209/>
127. Lurie, G., Thompson, P., McDuffie, K. E., Carney, M. E., Terada, K. Y., Goodman, M. T., Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk, *Obstet Gynecol*, 2007. 109(3): p. 597-607., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329510/>
128. Moorman, P. G., Havrilesky, L. J., Gierisch, J. M., Coeytaux, R. R., Lowery, W. J., Peragallo Urrutia, R., et.al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis, *J Clin Oncol*, 2013. 31(33): p. 4188-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145348/>
129. The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre, Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW, 2004., [https://www.cancer-  
australia.gov.au/publications-and-resources/cancer-australia-publica-  
tions/clinical-practice-guidelines-management-women-epithelial-ovarian-cancer](https://www.cancer-australia.gov.au/publications-and-resources/cancer-australia-publications/clinical-practice-guidelines-management-women-epithelial-ovarian-cancer)
130. Madalinska, J. B., van Beurden, M., Bleiker, E. M., Valdimarsdottir, H. B., Hollenstein, J., Massuger, L. F., et.al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy, *J Clin Oncol*, 2006. 24(22): p. 3576-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16877724/>
131. Sherman, M. E., Piedmonte, M., Mai, P. L., Ioffe, O. B., Ronnett, B. M., Van Le, L., et.al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199, *J Clin Oncol*, 2014. 32(29): p. 3275-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199754/>
132. Polcher, M., Hauptmann, S., Fotopoulou, C., Schmalfeldt, B., Meinhold-Heerlein, I., Mustea, A., et.al. Should Fallopian Tubes Be Removed During Hysterectomy Procedures? A Statement by AGO Ovar, Geburtshilfe Und Frauenheilkunde, 2015. 75(4): p. 339-341., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028692/>
133. Antoniou, A. C., Rookus, M., Andrieu, N., Brohet, R., Chang-Claude, J., Peock, S., et.al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18(2): p. 601-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19190154/>



134. Falconer, H., Yin, L., Gronberg, H., Altman, D., Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study, *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(2):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628372/>
135. Polcher, M., Hauptmann, S., Fotopoulou, C., Schmalfeldt, B., Meinhold-Heerlein, I., Mustea, A., et.al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO, *Arch Gynecol Obstet*, 2015. 292(1): p. 231-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25914073/>
136. Falconer, H, Yin, L, Salehi, S, Altman, D, Association between pelvic inflammatory disease and subsequent salpingectomy on the risk for ovarian cancer., *Eur J Cancer*, 2021. 145 (1): p. 38-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33418235/>
137. Darelus, A, Kristjansdottir, B, Dahm-Kähler, P, Strandell, A, Risk of epithelial ovarian cancer Type I and II after hysterectomy, salpingectomy and tubal ligation-A nationwide case-control study., *Int J Cancer*, 2021. 149 (8)(8): p. 1544-1552., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34152012/>
138. Dilley, SE, Havrilesky, LJ, Bakkum-Gamez, J, Cohn, DE, Michael Straughn, J, Caughey, AB, et.al. Cost-effectiveness of opportunistic salpingectomy for ovarian cancer prevention., *Gynecol Oncol*, 2017. 146 (2)(2): p. 373-379., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577884/>
139. Subramaniam, A, Einerson, BD, Blanchard, CT, Erickson, BK, Szychowski, J, Leath, CA, et.al. The cost-effectiveness of opportunistic salpingectomy versus standard tubal ligation at the time of cesarean delivery for ovarian cancer risk reduction., *Gynecol Oncol*, 2019. 152 (1)(1): p. 127-132., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477808/>
140. Naumann, RW, Hughes, BN, Brown, J, Drury, LK, Herzog, TJ, The impact of opportunistic salpingectomy on ovarian cancer mortality and healthcare costs: a call for universal insurance coverage., *Am J Obstet Gynecol*, 2021. 225 (4)(4): p. 397.e1-397.e6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798477/>
141. Labidi-Galy, SI, Papp, E, Hallberg, D, Niknafs, N, Adleff, V, Noe, M, et.al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube., *Nat Commun*, 2017. 8 (1)(1): p. 1093., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061967/>
142. Kindelberger, DW, Lee, Y, Miron, A, Hirsch, MS, Feltmate, C, Medeiros, F, et.al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship., *Am J Surg Pathol*, 2007. 31 (2)(2): p. 161-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255760/>
143. Runnebaum, IB, Kather, A, Sehouli, J, Opportunistic Salpingectomy for the Primary Prevention of Ovarian Cancer., *Dtsch Arztebl Int*, 2022. 119 (49)(49): p. 846-847., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814422/>
144. Runnebaum, IB, Kather, A, Vorwergk, J, Cruz, JJ, Mothes, AR, Beteta, CR, et.al. Ovarian cancer prevention by opportunistic salpingectomy is a new de facto standard in Germany., *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023. 149 (10)(10): p. 6953-6966., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36847838/>



145. Vorwergk, J, Radosa, MP, Nicolaus, K, Baus, N, Jimenez Cruz, J, Rengsberger, M, et.al. Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate., *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014. 140 (5)(5): p. 859-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24573653/>
146. Kotlyar, A., Gingold, J., Shue, S., Falcone, T., The Effect of Salpingectomy on Ovarian Function, *J Minim Invasive Gynecol*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223181/>
147. Medeiros, F., Muto, M. G., Lee, Y., Elvin, J. A., Callahan, M. J., Feltmate, C., et.al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome, *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(2): p. 230-6., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>
148. Swanson, CL, Bakkum-Gamez, JN, Options in Prophylactic Surgery to Prevent Ovarian Cancer in High-Risk Women: How New Hypotheses of Fallopian Tube Origin Influence Recommendations., *Curr Treat Options Oncol*, 2016. 17 (5)(5): p. 20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032642/>
149. Potz, FL, Tomasch, G, Polterauer, S, Laky, R, Marth, C, Tamussino, K, Incidental (Prophylactic) Salpingectomy at Benign Gynecologic Surgery and Cesarean Section: a Survey of Practice in Austria., *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2016. 76 (12)(12): p. 1325-1329., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28017973/>
150. Pölcher, M, Wimberger, P, Meinhold-Heerlein, I, Runnebaum, I, Schüler-Toprak, S, Mahner, S, et.al. Intergroup statement: opportunistic salpingectomy-molecular pathology, clinical outcomes and implications for practice (German Ovarian Cancer Commission, the North-Eastern German Society of Gynecologic Oncology (NOGGO), AGO Austria and AGO Swiss)., *Arch Gynecol Obstet*, 2025. 311 (5)(5): p. 1451-1459., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40172609/>
151. WHO, IARC, HORMONAL CONTRACEPTION AND POST-MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY, 1999. 72:, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396191/>
152. Beral, V., Doll, R., Hermon, C., Peto, R., Reeves, G., Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls, *Lancet*, 2008. 371(9609): p. 303-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294997/>
153. Rice, M. S., Hankinson, S. E., Tworoger, S. S., Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies, *Fertil Steril*, 2014. 102(1): p. 192-198 e3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24825424/>
154. Anderson, G. L., Judd, H. L., Kaunitz, A. M., Barad, D. H., Beresford, S. A., Pettinger, M., et.al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial, *JAMA*, 2003. 290(13): p. 1739-48., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519708/>
155. Beral, V., Bull, D., Green, J., Reeves, G., Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet*, 2007. 369(9574): p. 1703-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17512855/>

156. Beral, V., Gaitskell, K., Hermon, C., Moser, K., Reeves, G., Peto, R., Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies, *Lancet*, 2015. 385(9980): p. 1835-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684585/>
157. Morch, L. S., Lokkegaard, E., Andreassen, A. H., Kruger-Kjaer, S., Lidegaard, O., Hormone therapy and ovarian cancer, *JAMA*, 2009. 302(3): p. 298-305., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19602689/>
158. Beral, V., Gaitskell, K., Hermon, C., Moser, K., Reeves, G., Peto, R., Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies, *Lancet*, 2015. 385(9980): p. 1835-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684585/>
159. Shi, L. F., Wu, Y., Li, C. Y., Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis, *Menopause*, 2016. 23(4): p. 417-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26506499/>
160. Whittemore, A. S., Harris, R., Itnyre, J., Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group, *Am J Epidemiol*, 1992. 136(10): p. 1184-203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1476141/>
161. Jordan, S. J., Green, A. C., Whiteman, D. C., Moore, S. P., Bain, C. J., Gertig, D. M., et.al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis, *Int J Cancer*, 2008. 122(7): p. 1598-603., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18058817/>
162. Cetin, I., Cozzi, V., Antonazzo, P., Infertility as a cancer risk factor - a review, *Placenta*, 2008. 29 Suppl B: p. 169-77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790330/>
163. Venn, A., Watson, L., Bruinsma, F., Giles, G., Healy, D., Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation, *Lancet*, 1999. 354(9190): p. 1586-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10560672/>
164. Brinton, L. A., Moghissi, K. S., Scoccia, B., Westhoff, C. L., Lamb, E. J., Ovulation induction and cancer risk, *Fertil Steril*, 2005. 83(2): p. 261-74; quiz 525-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705362/>
165. Jensen, A., Sharif, H., Frederiksen, K., Kjaer, S. K., Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study, *BMJ*, 2009. 338: p. b249., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196744/>
166. Olsen, C. M., Green, A. C., Whiteman, D. C., Sadeghi, S., Kolahdooz, F., Webb, P. M., Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Cancer*, 2007. 43(4): p. 690-709., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223544/>
167. Leitzmann, M. F., Koebnick, C., Danforth, K. N., Brinton, L. A., Moore, S. C., Hollenbeck, A. R., et.al. Body mass index and risk of ovarian cancer, *Cancer*, 2009. 115(4): p. 812-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19127552/>

168. Keum, N., Greenwood, D. C., Lee, D. H., Kim, R., Aune, D., Ju, W., et.al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies, *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(2):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25757865/>
169. Liu, Z., Zhang, T. T., Zhao, J. J., Qi, S. F., Du, P., Liu, D. W., et.al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis, *Jpn J Clin Oncol*, 2015. 45(12): p. 1107-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26491203/>
170. Bandera, E. V., Qin, B., Moorman, P. G., Alberg, A. J., Barnholtz-Sloan, J. S., Bondy, M., et.al. Obesity, weight gain, and ovarian cancer risk in African American women, *Int J Cancer*, 2016. 139(3): p. 593-600., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038123/>
171. Beavis, A. L., Smith, A. J., Fader, A. N., Lifestyle changes and the risk of developing endometrial and ovarian cancers: opportunities for prevention and management, *Int J Womens Health*, 2016. 8: p. 151-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27284267/>
172. Cirillo, P. M., Wang, E. T., Cedars, M. I., Chen, L. M., Cohn, B. A., Irregular menses predicts ovarian cancer: Prospective evidence from the Child Health and Development Studies, *Int J Cancer*, 2016. 139(5): p. 1009-17., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27082375>
173. DastranjTabrizi, A., MostafaGharabaghi, P., SheikhzadehHesari, F., Sadeghi, L., Zamanvandi, S., Sarbakhsh, P., et.al. Impact and mechanistic role of oral contraceptive pills on the number and epithelial type of ovarian cortical inclusion cysts; a clinicopathology and immunohistochemical study, *Diagn Pathol*, 2016. 11: p. 30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000861/>
174. Dixon, S. C., Nagle, C. M., Thrift, A. P., Pharoah, P. D., Pearce, C. L., Zheng, W., et.al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study, *Int J Epidemiol*, 2016. 45(3): p. 884-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401727/>
175. Fathalla, M. F., Non-hormonal interruption of incessant ovulation as a potential approach for ovarian cancer prevention, *Int J Gynaecol Obstet*, 2016. 132(3): p. 356-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26876699/>
176. Fernandes, G. C., Michelli, R. A., Galvao, H. C., Paula, A. E., Pereira, R., Andrade, C. E., et.al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry, *Oncotarget*, 2016. 7(49): p. 80465-80481., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27741520/>
177. Gaitskell, K., Coffey, K., Green, J., Pirie, K., Reeves, G. K., Ahmed, A. A., et.al. Tubal ligation and incidence of 26 site-specific cancers in the Million Women Study, *Br J Cancer*, 2016. 114(9): p. 1033-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115569/>
178. Gaitskell, K., Green, J., Pirie, K., Reeves, G., Beral, V., Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type, *Int J Cancer*, 2016. 138(5): p. 1076-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378908/>

179. Gong, L., Wang, C., Gao, Y., Wang, J., Decreased expression of microRNA-148a predicts poor prognosis in ovarian cancer and associates with tumor growth and metastasis, *Biomed Pharmacother*, 2016. 83: p. 58-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470550/>
180. Gu, F., Xiao, Q., Chu, L. W., Yu, K., Matthews, C. E., Hsing, A. W., et.al. Sleep Duration and Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort, *PLoS One*, 2016. 11(9): p. e0161561., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611440/>
181. Hartmann, L. C., Lindor, N. M., Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer, *N Engl J Med*, 2016. 374(24): p. 2404., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305204/>
182. Hibler, E. A., Kauderer, J., Greene, M. H., Rodriguez, G. C., Alberts, D. S., Bone loss after oophorectomy among high-risk women: an NRG oncology/gynecologic oncology group study, *Menopause*, 2016. 23(11): p. 1228-1232., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433858/>
183. Kar, S. P., Beesley, J., Amin Al Olama, A., Michailidou, K., Tyrer, J., Kote-Jarai, Z., et.al. Genome-Wide Meta-Analyses of Breast, Ovarian, and Prostate Cancer Association Studies Identify Multiple New Susceptibility Loci Shared by at Least Two Cancer Types, *Cancer Discov*, 2016. 6(9): p. 1052-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432226/>
184. Karam, A., Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer, *N Engl J Med*, 2016. 374(24): p. 2403., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305205/>
185. Kohler, L. N., Garcia, D. O., Harris, R. B., Oren, E., Roe, D. J., Jacobs, E. T., Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. 25(7): p. 1018-28., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340121/>
186. Lauretta, R., Lanzolla, G., Vici, P., Mariani, L., Moretti, C., Appetecchia, M., Insulin-Sensitizers, Polycystic Ovary Syndrome and Gynaecological Cancer Risk, *Int J Endocrinol*, 2016. 2016: p. 8671762., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725832/>
187. Lee, A. W., Ness, R. B., Roman, L. D., Terry, K. L., Schildkraut, J. M., Chang-Claude, J., et.al. Association Between Menopausal Estrogen-Only Therapy and Ovarian Carcinoma Risk, *Obstet Gynecol*, 2016. 127(5): p. 828-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27054934/>
188. Leung, A. C., Cook, L. S., Swenerton, K., Gilks, B., Gallagher, R. P., Magliocco, A., et.al. Tea, coffee, and caffeinated beverage consumption and risk of epithelial ovarian cancers, *Cancer Epidemiol*, 2016. 45: p. 119-125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810483/>
189. Licaj, I., Lukic, M., Jareid, M., Lund, E., Braaten, T., Gram, I. T., Epithelial ovarian cancer subtypes attributable to smoking in the Norwegian Women and Cancer Study, 2012, *Cancer Med*, 2016. 5(4): p. 720-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762486/>

190. MacInnis, R. J., Pike, M. C., Hopper, J. L., Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer, *N Engl J Med*, 2016. 374(24): p. 2403-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305206/>
191. Manchanda, R., Legood, R., Antoniou, A. C., Gordeev, V. S., Menon, U., Specifying the ovarian cancer risk threshold of 'premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy' for ovarian cancer prevention: a cost-effectiveness analysis, *J Med Genet*, 2016. 53(9): p. 591-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354448/>
192. Moorman, P. G., Alberg, A. J., Bandera, E. V., Barnholtz-Sloan, J., Bondy, M., Cote, M. L., et.al. Reproductive factors and ovarian cancer risk in African-American women, *Ann Epidemiol*, 2016. 26(9): p. 654-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528178/>
193. Norquist, B. M., Harrell, M. I., Brady, M. F., Walsh, T., Lee, M. K., Gulsuner, S., et.al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma, *JAMA Oncol*, 2016. 2(4): p. 482-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720728/>
194. Perez-Lopez, F. R., Chedraui, P., Surgical prevention of epithelial ovary cancer without oophorectomy: changing the future, *Climacteric*, 2016. 19(5): p. 417-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27404380/>
195. Schildkraut, J. M., Abbott, S. E., Alberg, A. J., Bandera, E. V., Barnholtz-Sloan, J. S., Bondy, M. L., et.al. Association between Body Powder Use and Ovarian Cancer: The African American Cancer Epidemiology Study (AACES), *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. 25(10): p. 1411-1417., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197282/>
196. Schorge, J. O., What Is New in Prevention of Ovarian Cancer?: Best Articles From the Past Year, *Obstet Gynecol*, 2016. 127(4): p. 795-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959218/>
197. Shivappa, N., Hebert, J. R., Rosato, V., Rossi, M., Montella, M., Serraino, D., et.al. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-control study, *Cancer Causes Control*, 2016. 27(7): p. 897-906., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27262447/>
198. Soini, T., Hurskainen, R., Grenman, S., Maenpaa, J., Paavonen, J., Pukkala, E., Impact of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on the cancer risk of the ovary and fallopian tube, *Acta Oncol*, 2016. 55(11): p. 1281-1284., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148621/>
199. Sun, Q., Huang, X., Zhang, Q., Qu, J., Shen, Y., Wang, X., et.al. SNAP23 promotes the malignant process of ovarian cancer, *J Ovarian Res*, 2016. 9(1): p. 80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27855700/>
200. Sun, W., Lu, J., Wu, S., Bi, Y., Mu, Y., Zhao, J., et.al. Association of insulin resistance with breast, ovarian, endometrial and cervical cancers in non-diabetic women, *Am J Cancer Res*, 2016. 6(10): p. 2334-2344., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822422/>

201. Sun, X. C., Zhang, A. C., Tong, L. L., Wang, K., Wang, X., Sun, Z. Q., et.al. miR-146a and miR-196a2 polymorphisms in ovarian cancer risk, *Genet Mol Res*, 2016. 15(3):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27706635/>
202. Sung, H. K., Ma, S. H., Choi, J. Y., Hwang, Y., Ahn, C., Kim, B. G., et.al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, *J Prev Med Public Health*, 2016. 49(6): p. 349-366., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27951628/>
203. Venturella, R., Rocca, M., Lico, D., Trapasso, S., Di Cello, A., Gizzo, S., et.al. Prophylactic bilateral salpingectomy for the prevention of ovarian cancers: What is happening in Italy?, *Eur J Cancer Prev*, 2016. 25(5): p. 410-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275007/>
204. Wentzensen, N., Poole, E. M., Trabert, B., White, E., Arslan, A. A., Patel, A. V., et.al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium, *J Clin Oncol*, 2016. 34(24): p. 2888-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325851/>
205. Yang, H. P., Murphy, K. R., Pfeiffer, R. M., George, N., Garcia-Closas, M., Lisowska, J., et.al. Lifetime Number of Ovulatory Cycles and Risks of Ovarian and Endometrial Cancer Among Postmenopausal Women, *Am J Epidemiol*, 2016. 183(9): p. 800-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190045/>
206. Yoon, S. H., Kim, S. N., Shim, S. H., Kang, S. B., Lee, S. J., Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis, *Eur J Cancer*, 2016. 55: p. 38-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773418/>
207. Chudecka-Glaz, A., Cymbaluk-Ploska, A., Strojna, A., Menkiszak, J., HE4 Serum Levels in Patients with BRCA1 Gene Mutation Undergoing Prophylactic Surgery as well as in Other Benign and Malignant Gynecological Diseases, *Dis Markers*, 2017. 2017: p. 9792756., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28182133/>
208. Brilhante, A. V., Augusto, K. L., Portela, M. C., Sucupira, L. C., Oliveira, L. A., Pouchaim, A. J., et.al. Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer), *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017. 18(1): p. 11-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240000/>
209. Berge, W., Mundt, K., Luu, H., Boffetta, P., Genital use of talc and risk of ovarian cancer: a meta-analysis, *Eur J Cancer Prev*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079603/>
210. Bayraktar, S., Arun, B., BRCA mutation genetic testing implications in the United States, *Breast*, 2017. 31: p. 224-232., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931006/>
211. Burghaus, S., Fasching, P. A., Haberle, L., Rubner, M., Buchner, K., Blum, S., et.al. Genetic risk factors for ovarian cancer and their role for endometriosis risk, *Gynecol Oncol*, 2017. 145(1): p. 142-147., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214017/>
212. Duncan, J. R., Schenone, M. H., Mari, G., Technique for bilateral salpingectomy at the time of Cesarean delivery: a case series, *Contraception*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263747/>

213. Darelius, A., Lycke, M., Kindblom, J. M., Kristjansdottir, B., Sundfeldt, K., Strandedell, A., Efficacy of salpingectomy at hysterectomy to reduce the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review, *BJOG*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190289/>
214. Crawford, B., Adams, S. B., Sittler, T., van den Akker, J., Chan, S., Leitner, O., et.al. Multi-gene panel testing for hereditary cancer predisposition in unsolved high-risk breast and ovarian cancer patients, *Breast Cancer Res Treat*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28281021/>
215. Corzo, C., Iniesta, M. D., Patrono, M. G., Lu, K. H., Ramirez, P. T., Role of Fallopian Tubes in the Development of Ovarian Cancer, *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. 24(2): p. 230-234., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007588/>
216. Cook, L. S., Pestak, C. R., Leung, A. C., Steed, H., Nation, J., Swenerton, K., et.al. Combined oral contraceptive use before the first birth and epithelial ovarian cancer risk, *Br J Cancer*, 2017. 116(2): p. 265-269., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959890/>
217. Egeberg, A., Fowler, J. F., Jr., Gislason, G. H., Thyssen, J. P., Rosacea and risk of cancer in Denmark, *Cancer Epidemiol*, 2017. 47: p. 76-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131793/>
218. Hanley, G. E., McAlpine, J. N., Pearce, C. L., Miller, D., The performance and safety of bilateral salpingectomy for ovarian cancer prevention in the United States, *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 216(3): p. 270 e1-270 e9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810554/>
219. Gorodetska, I., Serga, S., Lahuta, T., Ostapchenko, L., Demydov, S., Khranovska, N., et.al. Prevalence of two BRCA1 mutations, 5382insC and 300T > G, in ovarian cancer patients from Ukraine, *Fam Cancer*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285342/>
220. Ely, L. K., Truong, M., The Role of Opportunistic Bilateral Salpingectomy vs Tubal Occlusion or Ligation for Ovarian Cancer Prophylaxis, *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. 24(3): p. 371-378., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087480/>
221. Eliade, M., Skrzypski, J., Baurand, A., Jacquot, C., Bertolone, G., Loustalot, C., et.al. The transfer of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer to healthcare: What are the implications for the management of patients and families?, *Oncotarget*, 2017. 8(2): p. 1957-1971., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779110/>
222. Johansen, N., Liavaag, A. H., Iversen, O. E., Dorum, A., Braaten, T., Michelsen, T. M., Use of hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236297/>
223. He, L., Shen, Y., MTHFR C677T polymorphism and breast, ovarian cancer risk: a meta-analysis of 19,260 patients and 26,364 controls, *Onco Targets Ther*, 2017. 10: p. 227-238., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123304/>
224. Hassan, Z. K., Hafez, M. M., Kamel, M. M., Zekri, A. R., Human Papillomavirus Genotypes and Methylation of CADM1, PAX1, MAL and ADCYAP1 Genes in



- Epithelial Ovarian Cancer Patients, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017. 18(1): p. 169-176., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240513/>
225. Iversen, L., Sivasubramaniam, S., Lee, A. J., Fielding, S., Hannaford, P. C., Life-time cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study, *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 216(6): p. 580 e1-580 e9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188769/>
226. Kar, S. P., Adler, E., Tyrer, J., Hazelett, D., Anton-Culver, H., Bandera, E. V., et.al. Enrichment of putative PAX8 target genes at serous epithelial ovarian cancer susceptibility loci, *Br J Cancer*, 2017. 116(4): p. 524-535., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103614/>
227. Koushik, A., Grundy, A., Abrahamowicz, M., Arseneau, J., Gilbert, L., Gotlieb, W. H., et.al. Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer, *Cancer Causes Control*, 2017. 28(5): p. 393-403., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28102526/>
228. Kuo, H. H., Huang, C. Y., Ueng, S. H., Huang, K. G., Lee, C. L., Yen, C. F., Unexpected epithelial ovarian cancers arising from presumed endometrioma: A 10-year retrospective analysis, *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017. 56(1): p. 55-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254227/>
229. Kyrgiou, M., Kalliala, I., Markozannes, G., Gunter, M. J., Paraskevidis, E., Gabra, H., et.al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature, *BMJ*, 2017. 356: p. j477., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28246088/>
230. Long Roche, K. C., Abu-Rustum, N. R., Nourmoussavi, M., Zivanovic, O., Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic, *Cancer*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334425/>
231. Lin, S. F., Gerry, E., Shih, I. M., Tubal origin of ovarian cancer - the double-edged sword of haemoglobin, *J Pathol*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28054715/>
232. Miller, H., Pipkin, L. S., Tung, C., Hall, T. R., Masand, R. P., Anderson, M. L., The role of routine peritoneal and omental biopsies at risk reducing salpingo-oophorectomy, *J Minim Invasive Gynecol*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285055/>
233. Manchanda, R., Opportunistic salpingectomy for prevention of ovarian cancer, *BJOG*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334492/>
234. Mai, P. L., Piedmonte, M., Han, P. K., Moser, R. P., Walker, J. L., Rodriguez, G., et.al. Factors associated with deciding between risk-reducing salpingo-oophorectomy and ovarian cancer screening among high-risk women enrolled in GOG-0199: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol*, 2017. 145(1): p. 122-129., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190649/>
235. Nunez, C., Bauman, A., Egger, S., Sitas, F., Nair-Shalliker, V., Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR), *Cancer Epidemiol*, 2017. 47: p. 56-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126584/>



236. Minlikeeva, A. N., Freudenheim, J. L., Cannioto, R. A., Szender, J. B., Eng, K. H., Modugno, F., et.al. History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium, Cancer Causes Control, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293802/>
237. Ma, L., Zhang, W., Ding, Z., Wu, S. G., Jin, Y., Jiang, N., et.al. Association of a common variant of SYNPO2 gene with increased risk of serous epithelial ovarian cancer, Tumour Biol, 2017. 39(2): p. 1010428317691185., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231729/>
238. Mytton, J., Evison, F., Chilton, P. J., Lilford, R. J., Removal of all ovarian tissue versus conserving ovarian tissue at time of hysterectomy in premenopausal patients with benign disease: study using routine data and data linkage, BMJ, 2017. 356: p. j372., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28167486/>
239. Ose, J., Schock, H., Poole, E. M., Lehtinen, M., Visvanathan, K., Helzlsouer, K., et.al. Pre-diagnosis insulin-like growth factor-I and risk of epithelial invasive ovarian cancer by histological subtypes: A collaborative re-analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium, Cancer Causes Control, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28205047/>
240. Peres, L. C., Bandera, E. V., Qin, B., Guertin, K. A., Shivappa, N., Hebert, J. R., et.al. Dietary inflammatory index and risk of epithelial ovarian cancer in African American women, Int J Cancer, 2017. 140(3): p. 535-543., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727481/>
241. Peres, L. C., Moorman, P. G., Alberg, A. J., Bandera, E. V., Barnholtz-Sloan, J., Bondy, M., et.al. Lifetime number of ovulatory cycles and epithelial ovarian cancer risk in African American women, Cancer Causes Control, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28251458/>
242. Piek, J., From paradigm shift towards ovarian cancer prevention, BJOG, 2017. 124(2): p. 321., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27561362/>
243. Praestegaard, C., Jensen, A., Jensen, S. M., Nielsen, T. S., Webb, P. M., Nagle, C. M., et.al. Cigarette smoking is associated with adverse survival among women with ovarian cancer: Results from a pooled analysis of 19 studies, Int J Cancer, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063166/>
244. Qiu, H., Wang, X., Guo, R., Liu, Q., Wang, Y., Yuan, Z., et.al. HOTAIR rs920778 polymorphism is associated with ovarian cancer susceptibility and poor prognosis in a Chinese population, Future Oncol, 2017. 13(4): p. 347-355., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27690631/>
245. Rahman, B., Side, L., Gibbon, S., Meisel, S. F., Fraser, L., Gessler, S., et.al. Moving towards population-based genetic risk prediction for ovarian cancer, BJOG, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28217902/>
246. Rasmussen, C. B., Kjaer, S. K., Albieri, V., Bandera, E. V., Doherty, J. A., Hogdall, E., et.al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies, Am J Epidemiol, 2017. 185(1): p. 8-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941069/>

247. Rasmussen, E. L., Hannibal, C. G., Dehlendorff, C., Baandrup, L., Junge, J., Vang, R., et.al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study, *Gynecol Oncol*, 2017. 144(3): p. 571-576., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108026/>
248. Samimi, G., Minasian, L. M., Opportunistic salpingectomy: What about the role of the ovary in ovarian cancer?, *Cancer*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334415/>
249. Setubal, A. G., Alves, J. S., Lavado, O., Faria, J., Mini-Laparoscopy for Removal (Partial) of Adnexae at the Time of Hysterectomy, *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. 24(2): p. 201-202., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856389/>
250. Shafrir, A. L., Schock, H., Poole, E. M., Terry, K. L., Tamimi, R. M., Hankinson, S. E., et.al. A prospective cohort study of oral contraceptive use and ovarian cancer among women in the United States born from 1947 to 1964, *Cancer Causes Control*, 2017. 28(5): p. 371-383., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290016/>
251. Stuparich, M. A., Lee, T. T., Tips and Tricks for Performing Salpingectomy at the Time of Laparoscopic Hysterectomy, *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. 24(2): p. 205., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956107/>
252. Terry, P. D., Qin, B., Camacho, F., Moorman, P. G., Alberg, A. J., Barnholtz-Sloan, J. S., et.al. Supplemental Selenium May Decrease Ovarian Cancer Risk in African-American Women, *J Nutr*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202637/>
253. Tschernichovsky, R., Goodman, A., Risk-Reducing Strategies for Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Balancing Act, *Oncologist*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314837/>
254. Tucker, P. E., Cohen, P. A., Review Article: Sexuality and Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy, *Int J Gynecol Cancer*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333842/>
255. Venturella, R., Lico, D., Borelli, M., Imbrogno, M. G., Cevenini, G., Zupi, E., et.al. 3 to 5 Years Later: Long-term Effects of Prophylactic Bilateral Salpingectomy on Ovarian Function, *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. 24(1): p. 145-150., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621194/>
256. Yang, M., Prescott, J., Poole, E. M., Rice, M. S., Kubzansky, L. D., Idahl, A., et.al. Prediagnosis Leukocyte Telomere Length and Risk of Ovarian Cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. 26(3): p. 339-345., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209595/>
257. Zuntini, R., Cortesi, L., Calistri, D., Pippucci, T., Luigi Martelli, P., Casadio, R., et.al. BRCA1 p.His1673del is a pathogenic mutation associated with a predominant ovarian cancer phenotype, *Oncotarget*, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186987/>
258. Female genital tumors International Agency for Research on Cancer, WHO Classification of tumours. 5th edition Volume 4, 2020.

259. Kurman, RJ, Shih, IeM, The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded., Am J Pathol, 2016. 186 (4)(4): p. 733-47., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27012190/>
260. Taylor, J., McCluggage, W. G., Ovarian Seromucinous Carcinoma: Report of a Series of a Newly Categorized and Uncommon Neoplasm, Am J Surg Pathol, 2015. 39(7): p. 983-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25723110/>
261. Kobel, M., Rahimi, K., Rambau, P. F., Naugler, C., Le Page, C., Meunier, L., et.al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing, Int J Gynecol Pathol, 2016., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974996/>
262. Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract IARC Press, 2014. p. 169-206., <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014>
263. Cohen, PA, Powell, A, Böhm, S, Gilks, CB, Stewart, CJR, Meniawy, TM, et.al. Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data., Gynecol Oncol, 2019. 154 (2)(2): p. 441-448., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118141/>
264. Böhm, S, Faruqi, A, Said, I, Lockley, M, Brockbank, E, Jeyarajah, A, et.al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serosus Carcinoma., J Clin Oncol, 2015. 33 (22)(22): p. 2457-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26124480/>
265. Böhm, S, Le, N, Lockley, M, Brockbank, E, Faruqi, A, Said, I, et.al. Histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy as a prognostic biomarker in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: updated Chemotherapy Response Score (CRS) results., Int J Gynecol Cancer, 2019. 29 (2)(2): p. 353-356., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683759/>
266. Singh, N, Gilks, CB, Wilkinson, N, McCluggage, WG, Assessment of a new system for primary site assignment in high-grade serous carcinoma of the fallopian tube, ovary, and peritoneum., Histopathology, 2015. 67 (3)(3): p. 331-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640750/>
267. Colombo, N, Sessa, C, du Bois, A, Ledermann, J, McCluggage, WG, McNeish, I, et.al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†., Ann Oncol, 2019. 30 (5)(5): p. 672-705., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046081/>
268. McCluggage, W. G., Judge, M. J., Clarke, B. A., Davidson, B., Gilks, C. B., Hollema, H., et.al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), Mod Pathol, 2015. 28(8): p. 1101-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26089092/>
269. Verhaak, R. G., Tamayo, P., Yang, J. Y., Hubbard, D., Zhang, H., Creighton, C. J., et.al. Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian

- carcinoma, J Clin Invest, 2013. 123(1): p. 517-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257362/>
270. Waldron, L., Haibe-Kains, B., Culhane, A. C., Riester, M., Ding, J., Wang, X. V., et.al. Comparative meta-analysis of prognostic gene signatures for late-stage ovarian cancer, J Natl Cancer Inst, 2014. 106(5):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700801/>
271. Yoshihara, K., Tsunoda, T., Shigemizu, D., Fujiwara, H., Hatae, M., Masuzaki, H., et.al. High-Risk Ovarian Cancer Based on 126-Gene Expression Signature Is Uniquely Characterized by Downregulation of Antigen Presentation Pathway, Clin Cancer Res, 2012. 18(5): p. 1374-1385., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241791/>
272. Hwang, W. T., Adams, S. F., Tahirovic, E., Hagemann, I. S., Coukos, G., Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis, Gynecol Oncol, 2012. 124(2): p. 192-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22040834/>
273. Li, J., Wang, J., Chen, R., Bai, Y., Lu, X., The prognostic value of tumor-infiltrating T lymphocytes in ovarian cancer, Oncotarget, 2017. 8(9): p. 15621-15631., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28152503/>
274. Ovarian Tumor Tissue Analysis, Consortium, Goode, E. L., Block, M. S., Kalli, K. R., Vierkant, R. A., Chen, W., et.al. Dose-Response Association of CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Survival Time in High-Grade Serous Ovarian Cancer, JAMA Oncol, 2017. p. e173290., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049607/>
275. Kommoss, S., du Bois, A., Ridder, R., Trunk, M. J., Schmidt, D., Pfisterer, J., et.al. Independent prognostic significance of cell cycle regulator proteins p16(INK4a) and pRb in advanced-stage ovarian carcinoma including optimally debulked patients: a translational research subprotocol of a randomised study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group, Br J Cancer, 2007. 96(2): p. 306-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242700/>
276. Miller, RE, Leary, A, Scott, CL, Serra, V, Lord, CJ, Bowtell, D, et.al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer., Ann Oncol, 2020. 31(12)(12): p. 1606-1622., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004253/>
277. D'Angelo, E., Mozos, A., Nakayama, D., Espinosa, I., Catusus, L., Munoz, J., et.al. Prognostic significance of FOXL2 mutation and mRNA expression in adult and juvenile granulosa cell tumors of the ovary, Mod Pathol, 2011. 24(10): p. 1360-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21623383/>
278. Kommoss, S., Anglesio, M. S., Mackenzie, R., Yang, W., Senz, J., Ho, J., et.al. FOXL2 molecular testing in ovarian neoplasms: diagnostic approach and procedural guidelines, Mod Pathol, 2013. 26(6): p. 860-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348906/>
279. de Kock, L., Terzic, T., McCluggage, W. G., Stewart, C. J. R., Shaw, P., Foulkes, W. D., et.al. DICER1 Mutations Are Consistently Present in Moderately and Poorly Differentiated Sertoli-Leydig Cell Tumors, Am J Surg Pathol, 2017. 41(9): p. 1178-1187., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654427/>

280. Heravi-Moussavi, A., Anglesio, M. S., Cheng, S. W., Senz, J., Yang, W., Prentice, L., et.al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers, *N Engl J Med*, 2012. 366(3): p. 234-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187960/>
281. Kommoss, F., Lehr, H. A., [Sex cord-stromal tumors of the ovary : Current aspects with a focus on granulosa cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors, and gynandroblastomas], *Pathologe*, 2019. 40(1): p. 61-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659330/>
282. UICC, TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley Blackwell, 2017.
283. Young, R. H., Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: Reflections on a 40-Year Experience With a Fascinating Group of Tumors, Including Comments on the Seminal Observations of Robert E. Scully, MD, *Arch Pathol Lab Med*, 2018. 142(12): p. 1459-1484., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500284/>
284. Young, R. H., Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics, *Pathology*, 2018. 50(1): p. 5-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132723/>
285. Young, RH, Ovarian tumors and tumor-like lesions in the first three decades., *Semin Diagn Pathol*, 2014. 31 (5)(5): p. 382-426., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440719/>
286. Lim, D., Oliva, E., Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances, *Pathology*, 2018. 50(2): p. 178-189., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275930/>
287. Vougiouklakis, T, Zhu, K, Vasudevaraja, V, Serrano, J, Shen, G, Linn, RL, et.al. Integrated Analysis of Ovarian Juvenile Granulosa Cell Tumors Reveals Distinct Epigenetic Signatures and Recurrent TERT Rearrangements., *Clin Cancer Res*, 2022. 28 (8)(8): p. 1724-1733., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031544/>
288. A L Husaini, H, Soudy, H, El Din Darwish, A, Ahmed, M, Eltigani, A, A L Mubarak, M, et.al. Pure dysgerminoma of the ovary: a single institutional experience of 65 patients., *Med Oncol*, 2012. 29 (4)(4): p. 2944-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22407668/>
289. Safdar, NS, Stall, JN, Young, RH, Malignant Mixed Germ Cell Tumors of the Ovary: An Analysis of 100 Cases Emphasizing the Frequency and Interrelationships of Their Tumor Types., *Am J Surg Pathol*, 2021. 45 (6)(6): p. 727-741., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284192/>
290. Song, Z, Wang, Y, Zhou, Y, Zhang, D, Nomograms to predict the prognosis in malignant ovarian germ cell tumors: a large cohort study., *BMC Cancer*, 2022. 22 (1)(1): p. 257., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272629/>
291. Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., Young, R. H. (Eds.), *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs* IARC, 2014.
292. Tischkowitz, M, Huang, S, Banerjee, S, Hague, J, Hendricks, WPD, Huntsman, DG, et.al. Small-Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type-Genetics, New Treatment Targets, and Current Management Guidelines., *Clin Cancer Res*, 2020. 26 (15)(15): p. 3908-3917., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156746/>

293. Berek, J. S., Kehoe, S. T., Kumar, L., Friedlander, M., Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, *Int J Gynaecol Obstet*, 2018. 143 Suppl 2: p. 59-78., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306591/>
294. Wittekind, Christian, TNM - Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage Wiley-VCH, TNM Klassifikation maligner Tumoren, 2020.
295. Chay, W. Y., McCluggage, W. G., Lee, C. H., Kobel, M., Irving, J., Millar, J., et.al. Outcomes of Incidental Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma and Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma in Women at Low Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer, *Int J Gynecol Cancer*, 2016. 26(3): p. 431-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26807643/>
296. Steenbeek, MP, van Bommel, MHD, Bulten, J, Hulsmann, JA, Bogaerts, J, Garcia, C, et.al. Risk of Peritoneal Carcinomatosis After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (17)(17): p. 1879-1891., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35302882/>
297. Gershenson, DM, Miller, A, Brady, WE, Paul, J, Carty, K, Rodgers, W, et.al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial., *Lancet*, 2022. 399 (10324)(10324): p. 541-553., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123694/>
298. Singer, G, Oldt, R, Cohen, Y, Wang, BG, Sidransky, D, Kurman, RJ, et.al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma., *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95 (6)(6): p. 484-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12644542/>
299. Grabowski, JP, Harter, P, Heitz, F, Pujade-Lauraine, E, Reuss, A, Kristensen, G, et.al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase., *Gynecol Oncol*, 2016. 140 (3)(3): p. 457-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26807488/>
300. Trimbos, B., Timmers, P., Pecorelli, S., Coens, C., Ven, K., van der Burg, M., et.al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial, *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(13): p. 982-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20445161/>
301. Harter, P, Sehouli, J, Lorusso, D, Reuss, A, Vergote, I, Marth, C, et.al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms., *N Engl J Med*, 2019. 380 (9)(9): p. 822-832., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811909/>
302. Stier, E. A., Barakat, R. R., Curtin, J. P., Brown, C. L., Jones, W. B., Hoskins, W. J., Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer, *Obstet Gynecol*, 1996. 87(5 Pt 1): p. 737-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677077/>
303. Soper, J. T., Johnson, P., Johnson, V., Berchuck, A., Clarke-Pearson, D. L., Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma, *Obstet Gynecol*, 1992. 80(6): p. 949-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1333065/>

304. Young, R. C., Decker, D. G., Wharton, J. T., Piver, M. S., Sindelar, W. F., Edwards, B. K., et.al. Staging laparotomy in early ovarian cancer, JAMA, 1983. 250(22): p. 3072-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6358558/>
305. Grabowski, J. P., Harter, P., Buhrmann, C., Lorenz, D., Hils, R., Kommoss, S., et.al. Re-operation outcome in patients referred to a gynecologic oncology center with presumed ovarian cancer FIGO I-IIIa after sub-standard initial surgery, Surg Oncol, 2012. 21(1): p. 31-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875732/>
306. Shaw, M. C., Wolfe, C. D., Devaja, O., Raju, K. S., Development of an evidence-based algorithm for the management of ovarian cancer, Eur J Gynaecol Oncol, 2003. 24(2): p. 117-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14584646/>
307. Ayhan, A., Celik, H., Taskiran, C., Bozdog, G., Aksu, T., Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer, Eur J Gynaecol Oncol, 2003. 24(3-4): p. 223-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807228/>
308. Gershenson, D. M., Fertility-sparing surgery for malignancies in women, J Natl Cancer Inst Monogr, 2005. p. 43-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784822/>
309. Morice, P., Leblanc, E., Rey, A., Baron, M., Querleu, D., Blanchot, J., et.al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique), Hum Reprod, 2005. 20(5): p. 1379-85., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817592/>
310. Leitao, M. M., Jr., Chi, D. S., Fertility-sparing options for patients with gynecologic malignancies, Oncologist, 2005. 10(8): p. 613-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16177285/>
311. Dexeus, S., Labastida, R., Dexeus, D., Conservative management of epithelial ovarian cancer, Eur J Gynaecol Oncol, 2005. 26(5): p. 473-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16285560/>
312. Monk, B. J., Disaia, P. J., What is the role of conservative primary surgical management of epithelial ovarian cancer: the United States experience and debate, Int J Gynecol Cancer, 2005. 15 Suppl 3: p. 199-205., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343231/>
313. Colombo, N., Parma, G., Lapresa, M. T., Maggi, F., Piantanida, P., Maggioni, A., Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience, Int J Gynecol Cancer, 2005. 15 Suppl 3: p. 206-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343232/>
314. Marhhom, E., Cohen, I., Fertility preservation options for women with malignancies, Obstet Gynecol Surv, 2007. 62(1): p. 58-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17176489/>
315. Denschlag, D., von Wolff, M., Amant, F., Kesic, V., Reed, N., Schneider, A., et.al. Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery, Gynecol Obstet Invest, 2010. 70(3): p. 160-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558989/>



316. Sarnacki, S., Brisse, H., Surgery of ovarian tumors in children, *Horm Res Paediatr*, 2011. 75(3): p. 220-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160172/>
317. Zanetta, G., Chiari, S., Rota, S., Bratina, G., Maneo, A., Torri, V., et.al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age, *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. 104(9): p. 1030-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9307530/>
318. Schilder, J. M., Thompson, A. M., DePriest, P. D., Ueland, F. R., Cibull, M. L., Kryscio, R. J., et.al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy, *Gynecol Oncol*, 2002. 87(1): p. 1-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12468335/>
319. Morice, P., Camatte, S., Wicart-Poque, F., Atallah, D., Rouzier, R., Pautier, P., et.al. Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours, *Hum Reprod Update*, 2003. 9(2): p. 185-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12751780/>
320. Duska, L. R., Chang, Y. C., Flynn, C. E., Chen, A. H., Goodman, A., Fuller, A. F., et.al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group, *Cancer*, 1999. 85(12): p. 2623-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10375111/>
321. Denschlag, D., von Wolff, M., Amant, F., Kesic, V., Reed, N., Schneider, A., et.al. Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery, *Gynecol Obstet Invest*, 2010. 70(3): p. 160-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558989/>
322. Ditto, A., Martinelli, F., Bogani, G., Lorusso, D., Carcangiu, M., Chiappa, V., et.al. Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures, *Gynecol Oncol*, 2015. 138(1): p. 78-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25969349/>
323. Medeiros, L. R., Rosa, D. D., Bozzetti, M. C., Rosa, M. I., Edelweiss, M. I., Stein, A. T., et.al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD005344., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18843688/>
324. Trope, C., Kaern, J., Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature, *J Clin Oncol*, 2007. 25(20): p. 2909-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617522/>
325. Panici, P. B., Palaia, I., Bellati, F., Pernice, M., Angioli, R., Muzii, L., Laparoscopy compared with laparoscopically guided minilaparotomy for large adnexal masses: a randomized controlled trial, *Obstet Gynecol*, 2007. 110(2 Pt 1): p. 241-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666596/>
326. Ghezzi, F., Cromi, A., Bergamini, V., Uccella, S., Siesto, G., Franchi, M., et.al. Should adnexal mass size influence surgical approach? A series of 186 laparoscopically managed large adnexal masses, *BJOG*, 2008. 115(8): p. 1020-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18651883/>
327. Fagotti, A., Fanfani, F., Vizzielli, G., Gallotta, V., Ercoli, A., Paglia, A., et.al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer



- patients attempting interval debulking surgery?, *Gynecol Oncol*, 2010. 116(1): p. 72-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846211/>
328. Kindermann G, Massen V, W, Kuhn, Laparoscopic management of ovarian tumours subsequently diagnosed as malignant., *Lournal Pelvic Surgery*, 1996. 2: p. 245-251., [https://journals.lww.com/fpmrs/Abstract/1996/09000/Laparoscopic\\_Management\\_of\\_Ovarian\\_Tumors.5.aspx](https://journals.lww.com/fpmrs/Abstract/1996/09000/Laparoscopic_Management_of_Ovarian_Tumors.5.aspx)
329. Canis, M., Rabischong, B., Houille, C., Botchorishvili, R., Jardon, K., Safi, A., et.al. Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard?, *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2002. 14(4): p. 423-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151833/>
330. Medeiros, L. R., Rosa, D. D., Bozzetti, M. C., Rosa, M. I., Edelweiss, M. I., Stein, A. T., et.al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD005344., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18843688/>
331. du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I., Pfisterer, J., Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO), *Cancer*, 2009. 115(6): p. 1234-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189349/>
332. Ataseven, B, Grimm, C, Harter, P, Heitz, F, Traut, A, Prader, S, et.al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV., *Gynecol Oncol*, 2016. 140 (2)(2): p. 215-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691222/>
333. Chang, S. J., Hodeib, M., Chang, J., Bristow, R. E., Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis, *Gynecol Oncol*, 2013. 130(3): p. 493-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747291/>
334. Horowitz, N. S., Miller, A., Rungruang, B., Richard, S. D., Rodriguez, N., Bookman, M. A., et.al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182, *J Clin Oncol*, 2015. 33(8): p. 937-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667285/>
335. du Bois, A., Rochon, J., Pfisterer, J., Hoskins, W. J., Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review, *Gynecol Oncol*, 2009. 112(2): p. 422-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990435/>
336. Harter, P, Sehouli, J, Vergote, I, Ferron, G, Reuss, A, Meier, W, et.al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer., *N Engl J Med*, 2021. 385 (23)(23): p. 2123-2131., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874631/>
337. du Bois, A., Reuss, A., Harter, P., Pujade-Lauraine, E., Ray-Coquard, I., Pfisterer, J., Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter

- trials, J Clin Oncol, 2010. 28(10): p. 1733-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194855/>
338. Harter, P., Gnaert, K., Hils, R., Lehmann, T. G., Fisseler-Eckhoff, A., Traut, A., et.al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer, Int J Gynecol Cancer, 2007. 17(6): p. 1238-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433064/>
339. Bristow, RE, Tomacruz, RS, Armstrong, DK, Trimble, EL, Montz, FJ, Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis., J Clin Oncol, 2002. 20 (5)(5): p. 1248-59., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870167/>
340. du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I., Pfisterer, J., Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO), Cancer, 2009. 115(6): p. 1234-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189349/>
341. du Bois, A., Rochon, J., Pfisterer, J., Hoskins, W. J., Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review, Gynecol Oncol, 2009. 112(2): p. 422-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990435/>
342. Randall, T. C., Rubin, S. C., Surgical management of ovarian cancer, Semin Surg Oncol, 1999. 17(3): p. 173-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10504665/>
343. Wimberger, P., Wehling, M., Lehmann, N., Kimmig, R., Schmalfeldt, B., Burges, A., et.al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group), Ann Surg Oncol, 2010. 17(6): p. 1642-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20165986/>
344. Gadducci, A., Sartori, E., Landoni, F., Zola, P., Maggino, T., Maggioni, A., et.al. Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane-plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study, J Clin Oncol, 2005. 23(4): p. 751-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613698/>
345. Trope, C., Kaern, J., Primary surgery for ovarian cancer, Eur J Surg Oncol, 2006. 32(8): p. 844-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677797/>
346. Bristow, R. E., Eisenhauer, E. L., Santillan, A., Chi, D. S., Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction, Gynecol Oncol, 2007. 104(2): p. 480-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17166564/>
347. Wimberger, P., Lehmann, N., Kimmig, R., Burges, A., Meier, W., Du Bois, A., Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer

- Study Group (AGO-OVAR), *Gynecol Oncol*, 2007. 106(1): p. 69-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17397910/>
348. Vernooij, F., Heintz, P., Witteveen, E., van der Graaf, Y., The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review, *Gynecol Oncol*, 2007. 105(3): p. 801-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433422/>
349. Elit, L. M., Bondy, S. J., Paszat, L. P., Holowaty, E. J., Thomas, G. M., Stukel, T. A., et.al. Surgical outcomes in women with ovarian cancer, *Can J Surg*, 2008. 51(5): p. 346-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18841223/>
350. Gerestein, C. G., Eijkemans, M. J., de Jong, D., van der Burg, M. E., Dykgraaf, R. H., Kooi, G. S., et.al. The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma, *BJOG*, 2009. 116(3): p. 372-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187369/>
351. Gerestein, C. G., Damhuis, R. A., de Vries, M., Reedijk, A., Burger, C. W., Kooi, G. S., Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer, *Eur J Cancer*, 2009. 45(16): p. 2799-803., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615887/>
352. Einenkel, J., Ott, R., Handzel, R., Braumann, U. D., Horn, L. C., Characteristics and management of diaphragm involvement in patients with primary advanced-stage ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer, *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(7): p. 1288-97., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19823067/>
353. Tixier, H., Fraise, J., Chauffert, B., Mayer, F., Causeret, S., Loustalot, C., et.al. Evaluation of pelvic posterior exenteration in the management of advanced-stage ovarian cancer, *Arch Gynecol Obstet*, 2010. 281(3): p. 505-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847452/>
354. Gerestein, C. G., van der Spek, D. W., Eijkemans, M. J., Bakker, J., Kooi, G. S., Burger, C. W., Prediction of residual disease after primary cytoreductive surgery for advanced-stage ovarian cancer: accuracy of clinical judgment, *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(9): p. 1511-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955927/>
355. Aletti, G. D., Eisenhauer, E. L., Santillan, A., Axtell, A., Aletti, G., Holschneider, C., et.al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment, *Gynecol Oncol*, 2011. 120(1): p. 23-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933255/>
356. Vergote, I., Trope, C. G., Amant, F., Kristensen, G. B., Ehlen, T., Johnson, N., et.al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer, *N Engl J Med*, 2010. 363(10): p. 943-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818904/>
357. Schwartz, P. E., Rutherford, T. J., Chambers, J. T., Kohorn, E. I., Thiel, R. P., Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival, *Gynecol Oncol*, 1999. 72(1): p. 93-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9889037/>
358. van der Burg, M. E., van Lent, M., Buyse, M., Kobierska, A., Colombo, N., Favalli, G., et.al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer,

- N Engl J Med, 1995. 332(10): p. 629-34., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/7845426/>
359. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, SC, Rubin, A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study, American Society of Clinical Oncology, 2002.
360. Redman, C. W., Warwick, J., Luesley, D. M., Varma, R., Lawton, F. G., Blackledge, G. R., Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer, Br J Obstet Gynaecol, 1994. 101(2): p. 142-6., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/8305389/>
361. Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Laopaiboon, M., Lumbiganon, P., Bryant, A., Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. CD006014., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/20927744/>
362. Vergote, I., Trope, C. G., Amant, F., Kristensen, G. B., Ehlen, T., Johnson, N., et.al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer, N Engl J Med, 2010. 363(10): p. 943-53., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/20818904/>
363. van der Burg, M. E., van Lent, M., Buyse, M., Kobierska, A., Colombo, N., Favalli, G., et.al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, N Engl J Med, 1995. 332(10): p. 629-34., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/7845426/>
364. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, SC, Rubin, A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study, American Society of Clinical Oncology, 2002.
365. Redman, C. W., Warwick, J., Luesley, D. M., Varma, R., Lawton, F. G., Blackledge, G. R., Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer, Br J Obstet Gynaecol, 1994. 101(2): p. 142-6., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/8305389/>
366. Greimel, E., Kristensen, G. B., van der Burg, M. E., Coronado, P., Rustin, G., del Rio, A. S., et.al. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy, Gynecol Oncol, 2013. 131(2): p. 437-44., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/23994107/>
367. Vergote, I, Coens, C, Nankivell, M, Kristensen, GB, Parmar, MKB, Ehlen, T, et.al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials., Lancet Oncol, 2018. 19 (12)(12): p. 1680-1687., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/30413383/>
368. Kehoe, S, Hook, J, Nankivell, M, Jayson, GC, Kitchener, H, Lopes, T, et.al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian

- cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial., *Lancet*, 2015. 386 (9990)(9990): p. 249-57., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26002111/>
369. Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Laopaiboon, M., Lumbiganon, P., Bryant, A., Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. p. CD006014., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633332/>
370. Williams, L., Brunetto, V. L., Yordan, E., DiSaia, P. J., Creasman, W. T., Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study, *Gynecol Oncol*, 1997. 66(2): p. 171-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9264559/>
371. Tuxen, M. K., Lund, B., Hansen, O. P., Hansen, M., Second-look laparotomy in the management of patients after radical surgery for ovarian cancer, *Ann Oncol*, 1993. 4(2): p. 169-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8448085/>
372. Sorbe, B., Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment, *Int J Gynecol Cancer*, 2003. 13(3): p. 278-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12801256/>
373. Nicoletto, M. O., Tumolo, S., Talamini, R., Salvagno, L., Franceschi, S., Visona, E., et.al. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission--a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study, *J Clin Oncol*, 1997. 15(3): p. 994-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060538/>
374. Lawton, F. G., Redman, C. W., Luesley, D. M., Chan, K. K., Blackledge, G., Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer, *Obstet Gynecol*, 1989. 73(1): p. 61-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2462202/>
375. Friedman, R. L., Eisenkop, S. M., Wang, H. J., Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival, *Gynecol Oncol*, 1997. 67(1): p. 88-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9345362/>
376. Clough, K. B., Ladonne, J. M., Nos, C., Renolleau, C., Validire, P., Durand, J. C., Second look for ovarian cancer: laparoscopy or Laparotomy? A prospective comparative study, *Gynecol Oncol*, 1999. 72(3): p. 411-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10053115/>
377. Casey, A. C., Farias-Eisner, R., Pisani, A. L., Cirisano, F. D., Kim, Y. B., Mudererspach, L., et.al. What is the role of reassessment laparoscopy in the management of gynecologic cancers in 1995?, *Gynecol Oncol*, 1996. 60(3): p. 454-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774657/>
378. Bar-Am, A., Kovner, F., Lessing, J. B., Inbar, M., Chaitchik, S., Azem, F., et.al. A second thought on second look laparotomy, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1993. 72(5): p. 386-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8392272/>

379. Abu-Rustum, N. R., Barakat, R. R., Siegel, P. L., Venkatraman, E., Curtin, J. P., Hoskins, W. J., Second-look operation for epithelial ovarian cancer: laparoscopy or laparotomy?, *Obstet Gynecol*, 1996. 88(4 Pt 1): p. 549-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841216/>
380. Varia, M. A., Stehman, F. B., Bundy, B. N., Benda, J. A., Clarke-Pearson, D. L., Alvarez, R. D., et.al. Intraperitoneal radioactive phosphorus (32P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group, *J Clin Oncol*, 2003. 21(15): p. 2849-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12885800/>
381. Berman, M. L., Future directions in the surgical management of ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2003. 90(2 Pt 2): p. S33-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12928004/>
382. Sorbe, B., Consolidation treatment of advanced ovarian carcinoma with radiotherapy after induction chemotherapy, *Int J Gynecol Cancer*, 2003. 13 Suppl 2: p. 192-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14656279/>
383. Piccart, M. J., Floquet, A., Scarfone, G., Willemse, P. H., Emerich, J., Vergote, I., et.al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy, *Int J Gynecol Cancer*, 2003. 13 Suppl 2: p. 196-203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14656280/>
384. Topuz, E., Eralp, Y., Saglam, S., Saip, P., Aydiner, A., Berkman, S., et.al. Efficacy of intraperitoneal cisplatin as consolidation therapy in patients with pathologic complete remission following front-line therapy for epithelial ovarian cancer. Consolidative intraperitoneal cisplatin in ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2004. 92(1): p. 147-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14751150/>
385. Morice, P., Joulie, F., Rey, A., Atallah, D., Camatte, S., Pautier, P., et.al. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy, *Eur J Gynaecol Oncol*, 2004. 25(2): p. 169-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15032274/>
386. Greer, B. E., Bundy, B. N., Ozols, R. F., Fowler, J. M., Clarke-Pearson, D., Burger, R. A., et.al. Implications of second-look laparotomy in the context of optimally resected stage III ovarian cancer: a non-randomized comparison using an explanatory analysis: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol*, 2005. 99(1): p. 71-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039699/>
387. Alberts, D. S., Hannigan, E. V., Liu, P. Y., Jiang, C., Wilczynski, S., Copeland, L., et.al. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: An intergroup study, *Gynecol Oncol*, 2006. 100(1): p. 133-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16153694/>
388. Hensley, M. L., Correa, D. D., Thaler, H., Wilton, A., Venkatraman, E., Sabbatini, P., et.al. Phase I/II study of weekly paclitaxel plus carboplatin and gemcitabine as first-line treatment of advanced-stage ovarian cancer: pathologic complete response and longitudinal assessment of impact on cognitive functioning,

- Gynecol Oncol, 2006. 102(2): p. 270-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490239/>
389. Bolis, G., Danese, S., Tateo, S., Rabaiotti, E., D'Agostino, G., Merisio, C., et.al. Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study, Int J Gynecol Cancer, 2006. 16 Suppl 1: p. 74-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515571/>
390. Petit, T., Velten, M., d'Hombres, A., Marchal, C., Montbarbon, X., Mornex, F., et.al. Long-term survival of 106 stage III ovarian cancer patients with minimal residual disease after second-look laparotomy and consolidation radiotherapy, Gynecol Oncol, 2007. 104(1): p. 104-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16987544/>
391. Trimbos, B., Timmers, P., Pecorelli, S., Coens, C., Ven, K., van der Burg, M., et.al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial, J Natl Cancer Inst, 2010. 102(13): p. 982-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20445161/>
392. Winter-Roach, B. A., Kitchener, H. C., Dickinson, H. O., Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2009. p. CD004706., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588360/>
393. Young, R. C., Walton, L. A., Ellenberg, S. S., Homesley, H. D., Wilbanks, G. D., Decker, D. G., et.al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials, N Engl J Med, 1990. 322(15): p. 1021-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2181310/>
394. Trope, C., Kaern, J., Vergote, I. B., Kristensen, G., Abeler, V., 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(2): p. 236-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8276300/>
395. Trimbos, J. B., Vergote, I., Bolis, G., Vermorken, J. B., Mangioni, C., Madronal, C., et.al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial, J Natl Cancer Inst, 2003. 95(2): p. 113-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529344/>
396. Timmers, P. J., Zwinderman, A. H., Teodorovic, I., Vergote, I., Trimbos, J. B., Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial, Int J Gynecol Cancer, 2009. 19(1): p. 88-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19258948/>
397. Adams, G., Zekri, J., Wong, H., Walking, J., Green, J. A., Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy?, BJOG, 2010. 117(12): p. 1459-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20560942/>
398. Takano, M., Sugiyama, T., Yaegashi, N., Sagae, S., Kuzuya, K., Udagawa, Y., et.al. Less impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study, Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(9): p. 1506-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119366/>



399. Garcia-Saenz, J. A., Custodio, A., Casado, A., Vidart, J. A., Coronado, P. J., Martin, M., et.al. Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelial ovarian cancer patients. Long-term single institution experience and literature review, *Clin Transl Oncol*, 2011. 13(2): p. 121-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324801/>
400. Trimbos, J. B., Vergote, I., Bolis, G., Vermorken, J. B., Mangioni, C., Madronal, C., et.al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial, *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(2): p. 113-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529344/>
401. Winter-Roach, B. A., Kitchener, H. C., Dickinson, H. O., Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009. p. CD004706., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588360/>
402. Trimbos, J. B., Parmar, M., Vergote, I., Guthrie, D., Bolis, G., Colombo, N., et.al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma, *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(2): p. 105-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529343/>
403. Colombo, N., Guthrie, D., Chiari, S., Parmar, M., Qian, W., Swart, A. M., et.al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer, *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(2): p. 125-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529345/>
404. Vergote, I., De Brabanter, J., Fyles, A., Bertelsen, K., Einhorn, N., Sevelde, P., et.al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma, *Lancet*, 2001. 357(9251): p. 176-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213094/>
405. Ho, C. M., Chien, T. Y., Shih, B. Y., Huang, S. H., Evaluation of complete surgical staging with pelvic and para-aortic lymphadenectomy and paclitaxel plus carboplatin chemotherapy for improvement of survival in stage I ovarian clear cell carcinoma, *Gynecol Oncol*, 2003. 88(3): p. 394-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12648592/>
406. Kitchener, H. C., Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of stage 1 ovarian cancer, *Cancer Treat Rev*, 2005. 31(4): p. 323-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15905036/>
407. Shimada, M., Kigawa, J., Kanamori, Y., Itamochi, H., Oishi, T., Minagawa, Y., et.al. Outcome of patients with early ovarian cancer undergoing three courses of adjuvant chemotherapy following complete surgical staging, *Int J Gynecol Cancer*, 2005. 15(4): p. 601-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16014112/>
408. Bell, J., Brady, M. F., Young, R. C., Lage, J., Walker, J. L., Look, K. Y., et.al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol*, 2006. 102(3): p. 432-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860852/>



409. Obermair, A., Fuller, A., Lopez-Varela, E., van Gorp, T., Vergote, I., Eaton, L., et.al. A new prognostic model for FIGO stage 1 epithelial ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2007. 104(3): p. 607-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17092548/>
410. Skirnisdottir, I., Sorbe, B., Survival and prognostic factors in early-stage epithelial ovarian carcinoma treated with taxane-based adjuvant chemotherapy, *Int J Gynecol Cancer*, 2007. 17(6): p. 1231-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17425681/>
411. Chan, J. K., Tian, C., Monk, B. J., Herzog, T., Kapp, D. S., Bell, J., et.al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study, *Cancer*, 2008. 112(10): p. 2202-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18348296/>
412. Takano, M., Kikuchi, Y., Yaegashi, N., Kuzuya, K., Ueki, M., Tsuda, H., et.al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging, *Br J Cancer*, 2006. 94(10): p. 1369-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641903/>
413. Chan, J. K., Tian, C., Fleming, G. F., Monk, B. J., Herzog, T. J., Kapp, D. S., et.al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 301-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945740/>
414. Mannel, R. S., Brady, M. F., Kohn, E. C., Hanjani, P., Hiura, M., Lee, R., et.al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study, *Gynecol Oncol*, 2011. 122(1): p. 89-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529904/>
415. Bell, J., Brady, M. F., Young, R. C., Lage, J., Walker, J. L., Look, K. Y., et.al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol*, 2006. 102(3): p. 432-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860852/>
416. NHS National Institute for Health and Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance 91 Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer, 2005. 2012:, <http://www.nice.org.uk/TA091>
417. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer Scottish Intercollegiate Guidelines Network,, 2013. 135:, [https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135\\_oct2018.pdf](https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf)
418. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study, *Lancet*, 1998. 352(9140): p. 1571-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9843101/>
419. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women

- with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial, *Lancet*, 2002. 360(9332): p. 505-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12241653/>
420. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F., Kucera, P. R., Partridge, E. E., Look, K. Y., et.al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer, *N Engl J Med*, 1996. 334(1): p. 1-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7494563/>
421. Muggia, F. M., Braly, P. S., Brady, M. F., Sutton, G., Niemann, T. H., Lentz, S. L., et.al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study, *J Clin Oncol*, 2000. 18(1): p. 106-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10623700/>
422. Neijt, J. P., Engelholm, S. A., Tuxen, M. K., Sorensen, P. G., Hansen, M., Sessa, C., et.al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 2000. 18(17): p. 3084-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963636/>
423. Piccart, M. J., Bertelsen, K., James, K., Cassidy, J., Mangioni, C., Simonsen, E., et.al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results, *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(9): p. 699-708., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10793106/>
424. West, R. J., Zweig, S. F., Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide, *Eur J Gynaecol Oncol*, 1997. 18(5): p. 343-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9378150/>
425. Ozols, R. F., Chemotherapy for ovarian cancer, *Semin Oncol*, 1999. 26(6 Suppl 18): p. 34-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10892576/>
426. du Bois, A., Neijt, J. P., Thigpen, J. T., First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care?, *Ann Oncol*, 1999. 10 Suppl 1: p. 35-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10219451/>
427. Aabo, K., Adams, M., Adnitt, P., Alberts, D. S., Athanazziou, A., Barley, V., et.al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group, *Br J Cancer*, 1998. 78(11): p. 1479-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9836481/>
428. du Bois, A., Lück, H.J., Meier, W., Adams, H.P., Möbus, V., Costa, S., et.al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(17): p. 1320-1329., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12953086/>
429. Ozols, R. F., Bundy, B. N., Greer, B. E., Fowler, J. M., Clarke-Pearson, D., Burger, R. A., et.al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study, *J Clin Oncol*, 2003. 21(17): p. 3194-200., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860964/>

430. NICE, NICE Clinical Guideline 122. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer., 2011. 2012.; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122>
431. NICE, NICE Clinical Guideline 122. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer., 2011. 2012.; <http://guidance.nice.org.uk/CG122>
432. Burger, R. A., Brady, M. F., Bookman, M. A., Fleming, G. F., Monk, B. J., Huang, H., et.al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer, N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2473-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204724/>
433. Perren, T. J., Swart, A. M., Pfisterer, J., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., et.al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer, N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2484-96., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204725/>
434. Oza, A. M., Cook, A. D., Pfisterer, J., Embleton, A., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., et.al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial, Lancet Oncol, 2015. 16(8): p. 928-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115797/>
435. Tewari, K. S., Burger, R. A., Enserro, D., Norquist, B. M., Swisher, E. M., Brady, M. F., et.al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer, J Clin Oncol, 2019. 37(26): p. 2317-2328., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216226/>
436. Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., Perol, D., Gonzalez-Martin, A., Berger, R., et.al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer, N Engl J Med, 2019. 381(25): p. 2416-2428., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851799/>
437. Gonzalez-Martin, A., Pothuri, B., Vergote, I., DePont Christensen, R., Graybill, W., Mirza, M. R., et.al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer, N Engl J Med, 2019. 381(25): p. 2391-2402., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562799/>
438. Coleman, R. L., Fleming, G. F., Brady, M. F., Swisher, E. M., Steffensen, K. D., Friedlander, M., et.al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer, N Engl J Med, 2019. 381(25): p. 2403-2415., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562800/>
439. DiSilvestro, P., Banerjee, S., Colombo, N., Scambia, G., Kim, BG, Oaknin, A, et.al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial., J Clin Oncol, 2023. 41 (3)(3): p. 609-617., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36082969/>
440. Ray-Coquard, I, Leary, A, Pignata, S, Cropet, C, González-Martín, A, Marth, C, et.al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial., Ann Oncol, 2023. 34 (8)(8): p. 681-692., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37211045/>
441. Moore, K, Colombo, N, Scambia, G, Kim, BG, Oaknin, A, Friedlander, M, et.al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian

- Cancer., N Engl J Med, 2018. 379 (26)(26): p. 2495-2505., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345884/>
442. du Bois, A., Neijt, J. P., Thigpen, J. T., First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care?, Ann Oncol, 1999. 10 Suppl 1: p. 35-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10219451/>
443. Vasey, P. A., Jayson, G. C., Gordon, A., Gabra, H., Coleman, R., Atkinson, R., et.al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma, J Natl Cancer Inst, 2004. 96(22): p. 1682-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15547181/>
444. du Bois, A., Lück, H.J., Meier, W., Adams, H.P., Möbus, V., Costa, S., et.al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer, Journal of the National Cancer Institute, 2003. 95(17): p. 1320-1329., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12953086/>
445. Katsumata, N, Yasuda, M, Isonishi, S, Takahashi, F, Michimae, H, Kimura, E, et.al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial., Lancet Oncol, 2013. 14 (10)(10): p. 1020-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948349/>
446. Pignata, S., Scambia, G., Katsaros, D., Gallo, C., Pujade-Lauraine, E., De Placido, S., et.al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol, 2014. 15(4): p. 396-405., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582486/>
447. Clamp, A. R., James, E. C., McNeish, I. A., Dean, A., Kim, J. W., O'Donnell, D. M., et.al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCG phase 3 randomised controlled trial, Lancet, 2019. 394(10214): p. 2084-2095., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31791688/>
448. Chan, JK, Brady, MF, Penson, RT, Huang, H, Birrer, MJ, Walker, JL, et.al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer., N Engl J Med, 2016. 374 (8)(8): p. 738-48., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26933849/>
449. Blagden, SP, Cook, AD, Poole, C, Howells, L, McNeish, IA, Dean, A, et.al. Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8): quality-of-life results of a phase 3, randomised, controlled trial., Lancet Oncol, 2020. 21 (7)(7): p. 969-977., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615110/>
450. Burger, R. A., Brady, M. F., Bookman, M. A., Fleming, G. F., Monk, B. J., Huang, H., et.al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer, N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2473-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204724/>

451. Perren, T. J., Swart, A. M., Pfisterer, J., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., et.al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer, *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204725/>
452. Oza, A. M., Cook, A. D., Pfisterer, J., Embleton, A., Ledermann, J. A., Pujade-Lauraine, E., et.al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial, *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 928-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115797/>
453. Burger, R. A., Brady, M. F., Rhee, J., Sovak, M. A., Kong, G., Nguyen, H. P., et.al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer, *Gynecol Oncol*, 2013. 131(1): p. 21-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906656/>
454. Stark, D., Nankivell, M., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., Elit, L., Stockler, M., et.al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial, *Lancet Oncol*, 2013. 14(3): p. 236-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333117/>
455. Monk, BJ, Barretina-Ginesta, MP, Pothuri, B, Vergote, I, Graybill, W, Mirza, MR, et.al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial., *Ann Oncol*, 2024. 35 (11)(11): p. 981-992., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39284381/>
456. Monk, BJ, Parkinson, C, Lim, MC, O'Malley, DM, Oaknin, A, Wilson, MK, et.al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45)., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (34)(34): p. 3952-3964., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658487/>
457. Li, N, Zhu, J, Yin, R, Wang, J, Pan, L, Kong, B, et.al. Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial., *JAMA Oncol*, 2023. 9 (9)(9): p. 1230-1237., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440217/>
458. du Bois, A., Floquet, A., Kim, J. W., Rau, J., del Campo, J. M., Friedlander, M., et.al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 2014. 32(30): p. 3374-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25225436/>
459. du Bois, A., Kristensen, G., Ray-Coquard, I., Reuss, A., Pignata, S., Colombo, N., et.al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 78-89., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590673/>
460. Floquet, A., Vergote, I., Colombo, N., Fiane, B., Monk, B. J., Reinthaller, A., et.al. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial, *Gynecol Oncol*, 2015. 136(1): p. 37-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434635/>

461. Vergote, I., du Bois, A., Floquet, A., Rau, J., Kim, J. W., Del Campo, J. M., et.al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2019. 155(2): p. 186-191., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519320/>
462. Ray-Coquard, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Reuss, A., Ricci, C., Colombo, N., et.al. Final results from GCIG/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer, *Int J Cancer*, 2020. 146(2): p. 439-448., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381147/>
463. Alberts, D. S., Markman, M., Armstrong, D., Rothenberg, M. L., Muggia, F., Howell, S. B., Intraperitoneal therapy for stage III ovarian cancer: a therapy whose time has come!, *J Clin Oncol*, 2002. 20(19): p. 3944-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351590/>
464. van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J. H., Schreuder, H. W. R., Hermans, R. H. M., et.al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer, *N Engl J Med*, 2018. 378(3): p. 230-240., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342393/>
465. Aronson, SL, Lopez-Yurda, M, Koole, SN, Schagen van Leeuwen, JH, Schreuder, HWR, Hermans, RHM, et.al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial., *Lancet Oncol*, 2023. 24 (10)(10): p. 1109-1118., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37708912/>
466. van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J. H., Schreuder, H. W. R., Hermans, R. H. M., et.al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer, *N Engl J Med*, 2018. 378(3): p. 230-240., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342393/>
467. Vergote, I., Chiva, L., du Bois, A., Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer, *N Engl J Med*, 2018. 378(14): p. 1362-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619815/>
468. Fotopoulou, C., Sehouli, J., Mahner, S., Harter, P., Van Nieuwenhuysen, E., Gonzalez-Martin, A., et.al. HIPEC: HOPE or HYPE in the fight against advanced ovarian cancer?, *Ann Oncol*, 2018. 29(8): p. 1610-1613., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29873689/>
469. McGuire, W. P., 3rd, High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management, *Semin Oncol*, 2000. 27(3 Suppl 7): p. 41-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952126/>
470. Mobus, V., Wandt, H., Frickhofen, N., Bengala, C., Champion, K., Kimmig, R., et.al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT, *J Clin Oncol*, 2007. 25(27): p. 4187-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698804/>

471. Katsumata, N., Yasuda, M., Takahashi, F., Isonishi, S., Jobo, T., Aoki, D., et.al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, 2009. 374(9698): p. 1331-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767092/>
472. Hoskins, P., Vergote, I., Cervantes, A., Tu, D., Stuart, G., Zola, P., et.al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel, *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(20): p. 1547-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20937992/>
473. Jaaback, K., Johnson, N., Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. p. CD005340., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437527/>
474. Buyse, M., Burzykowski, T., Parmar, M., Torri, V., Omura, G., Colombo, N., et.al. Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 2003. 21(9): p. 1682-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12721242/>
475. Aravantinos, G., Fountzilas, G., Kosmidis, P., Dimopoulos, M. A., Stathopoulos, G. P., Pavlidis, N., et.al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study, *Ann Oncol*, 2005. 16(7): p. 1116-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928071/>
476. Dizon, D. S., Weitzen, S., Rojan, A., Schwartz, J., Miller, J., Disilvestro, P., et.al. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2006. 100(2): p. 417-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336992/>
477. Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., Baergen, R., Lele, S., et.al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer, *N Engl J Med*, 2006. 354(1): p. 34-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394300/>
478. Grenman, S., Wiklund, T., Jalkanen, J., Kuoppala, T., Maenpaa, J., Kuronen, A., et.al. A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study, *Eur J Cancer*, 2006. 42(14): p. 2196-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16893642/>
479. Spriggs, D. R., Brady, M. F., Vaccarello, L., Clarke-Pearson, D. L., Burger, R. A., Mannel, R., et.al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study, *J Clin Oncol*, 2007. 25(28): p. 4466-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906207/>
480. Lhomme, C., Joly, F., Walker, J. L., Lissoni, A. A., Nicoletto, M. O., Manikhas, G. M., et.al. Phase III study of valspodar (PSC 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer, *J Clin Oncol*, 2008. 26(16): p. 2674-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509179/>



481. Safra, T., Menczer, J., Bernstein, R. M., Shpigel, S., Matcejevsky, D., Inbar, M. J., et.al. Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma, *Gynecol Oncol*, 2009. 114(2): p. 215-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446318/>
482. McGuire, W. P., 3rd, High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management, *Semin Oncol*, 2000. 27(3 Suppl 7): p. 41-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952126/>
483. Mobus, V., Wandt, H., Frickhofen, N., Bengala, C., Champion, K., Kimmig, R., et.al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT, *J Clin Oncol*, 2007. 25(27): p. 4187-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698804/>
484. Katsumata, N., Yasuda, M., Takahashi, F., Isonishi, S., Jobo, T., Aoki, D., et.al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, 2009. 374(9698): p. 1331-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767092/>
485. Hoskins, P., Vergote, I., Cervantes, A., Tu, D., Stuart, G., Zola, P., et.al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel, *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(20): p. 1547-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20937992/>
486. Jaaback, K., Johnson, N., Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. p. CD005340., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437527/>
487. Buyse, M., Burzykowski, T., Parmar, M., Torri, V., Omura, G., Colombo, N., et.al. Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 2003. 21(9): p. 1682-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12721242/>
488. Aravantinos, G., Fountzilas, G., Kosmidis, P., Dimopoulos, M. A., Stathopoulos, G. P., Pavlidis, N., et.al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study, *Ann Oncol*, 2005. 16(7): p. 1116-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928071/>
489. Dizon, D. S., Weitzen, S., Rojan, A., Schwartz, J., Miller, J., Disilvestro, P., et.al. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2006. 100(2): p. 417-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336992/>
490. Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., Baergen, R., Lele, S., et.al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer, *N Engl J Med*, 2006. 354(1): p. 34-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394300/>
491. Grenman, S., Wiklund, T., Jalkanen, J., Kuoppala, T., Maenpaa, J., Kuronen, A., et.al. A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to



- conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study, *Eur J Cancer*, 2006. 42(14): p. 2196-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16893642/>
492. Spriggs, D. R., Brady, M. F., Vaccarello, L., Clarke-Pearson, D. L., Burger, R. A., Mannel, R., et.al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study, *J Clin Oncol*, 2007. 25(28): p. 4466-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906207/>
493. Lhomme, C., Joly, F., Walker, J. L., Lissoni, A. A., Nicoletto, M. O., Manikhas, G. M., et.al. Phase III study of valspodar (PSC 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer, *J Clin Oncol*, 2008. 26(16): p. 2674-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509179/>
494. Safra, T., Menczer, J., Bernstein, R. M., Shpigel, S., Matcejevsky, D., Inbar, M. J., et.al. Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma, *Gynecol Oncol*, 2009. 114(2): p. 215-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446318/>
495. van der Burg, M. E., Onstenk, W., Boere, I. A., Look, M., Ottevanger, P. B., de Gooyer, D., et.al. Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer, *Eur J Cancer*, 2014. 50(15): p. 2592-601., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096168/>
496. Harano, K., Terauchi, F., Katsumata, N., Takahashi, F., Yasuda, M., Takakura, S., et.al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016), *Ann Oncol*, 2014. 25(1): p. 251-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356636/>
497. Lambert, H. E., Rustin, G. J., Gregory, W. M., Nelstrop, A. E., A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study, *Ann Oncol*, 1997. 8(4): p. 327-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9209661/>
498. Sorbe, B., Trope, C., Nordal, Himmelmann, Simonsen, E., Hogberg, et.al. Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy, *ASCO*, 1996.
499. Mei, L., Chen, H., Wei, D. M., Fang, F., Liu, G. J., Xie, H. Y., et.al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. CD007414., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824860/>
500. Berek, J., Taylor, P., McGuire, W., Smith, L. M., Schultes, B., Nicodemus, C. F., Or-govomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 2009. 27(3): p. 418-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075271/>

501. Pecorelli, S., Favalli, G., Gadducci, A., Katsaros, D., Panici, P. B., Carpi, A., et.al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1, J Clin Oncol, 2009. 27(28): p. 4642-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19704064/>
502. Penson, R. T., Dizon, D. S., Cannistra, S. A., Roche, M. R., Krasner, C. N., Berlin, S. T., et.al. Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors, J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 154-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917843/>
503. Pomel, C., Ferron, G., Lorimier, G., Rey, A., Lhomme, C., Classe, J. M., et.al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study, Eur J Surg Oncol, 2010. 36(6): p. 589-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20466507/>
504. Hess, L. M., Rong, N., Monahan, P. O., Gupta, P., Thomaskutty, C., Matei, D., Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis, Cancer, 2010. 116(22): p. 5251-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665885/>
505. Lambert, H. E., Rustin, G. J., Gregory, W. M., Nelstrop, A. E., A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study, Ann Oncol, 1997. 8(4): p. 327-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9209661/>
506. Sorbe, B., Trope, C., Nordal, Himmelmann, Simonsen, E., Hogberg, et.al. Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy, ASCO, 1996.
507. Mei, L., Chen, H., Wei, D. M., Fang, F., Liu, G. J., Xie, H. Y., et.al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. CD007414., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824860/>
508. Berek, J., Taylor, P., McGuire, W., Smith, L. M., Schultes, B., Nicodemus, C. F., Or-govomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer, J Clin Oncol, 2009. 27(3): p. 418-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075271/>
509. Pecorelli, S., Favalli, G., Gadducci, A., Katsaros, D., Panici, P. B., Carpi, A., et.al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1, J Clin Oncol, 2009. 27(28): p. 4642-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19704064/>
510. Penson, R. T., Dizon, D. S., Cannistra, S. A., Roche, M. R., Krasner, C. N., Berlin, S. T., et.al. Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors, J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 154-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917843/>

511. Pomel, C., Ferron, G., Lorimier, G., Rey, A., Lhomme, C., Classe, J. M., et.al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study, Eur J Surg Oncol, 2010. 36(6): p. 589-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20466507/>
512. Hess, L. M., Rong, N., Monahan, P. O., Gupta, P., Thomaskutty, C., Matei, D., Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis, Cancer, 2010. 116(22): p. 5251-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665885/>
513. du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I., Pfisterer, J., Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO), Cancer, 2009. 115(6): p. 1234-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189349/>
514. Wimberger, P., Lehmann, N., Kimmig, R., Burges, A., Meier, W., Du Bois, A., Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR), Gynecol Oncol, 2007. 106(1): p. 69-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17397910/>
515. Aletti, G. D., Eisenhauer, E. L., Santillan, A., Axtell, A., Aletti, G., Holschneider, C., et.al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment, Gynecol Oncol, 2011. 120(1): p. 23-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933255/>
516. Voest, E. E., van Houwelingen, J. C., Neijt, J. P., A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk)) as main objectives, Eur J Cancer Clin Oncol, 1989. 25(4): p. 711-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2714347/>
517. van Houwelingen, J. C., ten Bokkel Huinink, W. W., van der Burg, M. E., van Oosterom, A. T., Neijt, J. P., Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer, J Clin Oncol, 1989. 7(6): p. 769-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2654332/>
518. Silvestrini, R., Daidone, M. G., Bolis, G., Fontanelli, R., Landoni, F., Andreola, S., et.al. Cell kinetics: a prognostic marker in epithelial ovarian cancer, Gynecol Oncol, 1989. 35(1): p. 15-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2676750/>
519. Schneider, J., Edler, L., Kleine, W., Volm, M., DNA analysis, chemoresistance testing and hormone receptor levels as prognostic factors in advanced ovarian carcinoma, Arch Gynecol Obstet, 1990. 248(1): p. 45-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2256719/>
520. Lund, B., Williamson, P., Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma, Ann Oncol, 1991. 2(4): p. 281-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1868024/>

521. Omura, G. A., Brady, M. F., Homesley, H. D., Yordan, E., Major, F. J., Buchsbaum, H. J., et.al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience, *J Clin Oncol*, 1991. 9(7): p. 1138-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1904477/>
522. Gadducci, A., Zola, P., Landoni, F., Maggino, T., Sartori, E., Bergamino, T., et.al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study, *Gynecol Oncol*, 1995. 58(1): p. 42-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7789889/>
523. Baekelandt, M. M., Holm, R., Nesland, J. M., Trope, C. G., Kristensen, G. B., P-glycoprotein expression is a marker for chemotherapy resistance and prognosis in advanced ovarian cancer, *Anticancer Res*, 2000. 20(2B): p. 1061-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10810398/>
524. Sugiyama, T., Kamura, T., Kigawa, J., Terakawa, N., Kikuchi, Y., Kita, T., et.al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy, *Cancer*, 2000. 88(11): p. 2584-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10861437/>
525. van Dalen, A., Favier, J., Burges, A., Hasholzner, U., de Bruijn, H. W., Dobler-Girdziunaite, D., et.al. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients, *Gynecol Oncol*, 2000. 79(3): p. 444-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104617/>
526. Camilleri-Broet, S., Hardy-Bessard, A. C., Le Tourneau, A., Paraiso, D., Levrel, O., Leduc, B., et.al. HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group, *Ann Oncol*, 2004. 15(1): p. 104-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679128/>
527. Riener, E. K., Arnold, N., Kommoss, F., Lauinger, S., Pfisterer, J., The prognostic and predictive value of immunohistochemically detected HER-2/neu overexpression in 361 patients with ovarian cancer: a multicenter study, *Gynecol Oncol*, 2004. 95(1): p. 89-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15385115/>
528. Green, J. A., Berns, E. M., Coens, C., van Luijk, I., Thompson-Hehir, J., van Diest, P., et.al. Alterations in the p53 pathway and prognosis in advanced ovarian cancer: a multi-factorial analysis of the EORTC Gynaecological Cancer group (study 55865), *Eur J Cancer*, 2006. 42(15): p. 2539-48., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16965910/>
529. Secord, A. A., Darcy, K. M., Hutson, A., Lee, P. S., Havrilesky, L. J., Grace, L. A., et.al. Co-expression of angiogenic markers and associations with prognosis in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol*, 2007. 106(1): p. 221-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17481705/>
530. Kommoss, S., Schmidt, D., Kommoss, F., Hedderich, J., Harter, P., Pfisterer, J., et.al. Histological grading in a large series of advanced stage ovarian carcinomas by three widely used grading systems: consistent lack of prognostic significance. A translational research subprotocol of a prospective randomized phase III study

- (AGO-OVAR 3 protocol), Virchows Arch, 2009. 454(3): p. 249-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172293/>
531. Ferron, J. G., Uzan, C., Rey, A., Gouy, S., Pautier, P., Lhomme, C., et.al. Histological response is not a prognostic factor after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer with no residual disease, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. 147(1): p. 101-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19740592/>
532. Mackay, H. J., Brady, M. F., Oza, A. M., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Swart, A. M., et.al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer, Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(6): p. 945-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20683400/>
533. Sugiyama, T., Okamoto, A., Enomoto, T., Hamano, T., Aotani, E., Terao, Y., et.al. Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial, J Clin Oncol, 2016. 34(24): p. 2881-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400948/>
534. Colombo, N, Gadducci, A, Landoni, F, Lorusso, D, Sabbatini, R, Artioli, G, et.al. Consensus statements and treatment algorithm to guide clinicians in the selection of maintenance therapy for patients with newly diagnosed, advanced ovarian carcinoma: Results of a Delphi study., Gynecol Oncol, 2023. 175 (): p. 182-189., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37355448/>
535. Perez-Fidalgo, A, Schmalfeldt, B, George, A, Gourley, C, Pignata, S, Lorusso, D, et.al. Consensus on drivers of maintenance treatment choice and patterns of care in advanced ovarian cancer., Int J Gynecol Cancer, 2025. 35 (7)(7): p. 101863., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39448084/>
536. Charkhchi, P, Cybulski, C, Gronwald, J, Wong, FO, Narod, SA, Akbari, MR, CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review., Cancers (Basel), 2020. 12 (12)(12):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33322519/>
537. Rustin, G. J., Vergote, I., Eisenhauer, E., Pujade-Lauraine, E., Quinn, M., Thigpen, T., et.al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Inter-group (GCIG), Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(2): p. 419-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270624/>
538. You, B, Purdy, C, Copeland, LJ, Swisher, EM, Bookman, MA, Fleming, G, et.al. Identification of Patients With Ovarian Cancer Experiencing the Highest Benefit From Bevacizumab in the First-Line Setting on the Basis of Their Tumor-Intrinsic Chemosensitivity (KELIM): The GOG-0218 Validation Study., J Clin Oncol, 2022. 40 (34)(34): p. 3965-3974., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36252167/>
539. Colombari, O, Tod, M, Peron, J, Perren, TJ, Leary, A, Cook, AD, et.al. Bevacizumab for Newly Diagnosed Ovarian Cancers: Best Candidates Among High-Risk Disease Patients (ICON-7)., JNCI Cancer Spectr, 2020. 4 (3)(3): p. pkaa026., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596636/>
540. Zouzoulas, D, Tsalakidis, D, Tzitzis, P, Chatzistamatiou, K, Theodoulidis, V, Sofianou, I, et.al. CA-125 KELIM as an Alternative Predictive Tool to Identify Which Patients Can Benefit from PARPi in High-Grade Serous Advanced Ovarian Cancer:

- A Retrospective Pilot Diagnostic Accuracy Study., Int J Mol Sci, 2024. 25 (10)(10):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38791269/>
541. Marchetti, C, Ergasti, R, Capomacchia, FM, Giannarelli, D, Mastrantoni, L, Pepe, F, et.al. Integrating clinical-molecular data to predict PARP inhibitors efficacy in advanced ovarian cancer patients after interval cytoreductive surgery., Gynecol Oncol, 2025. 195 (1): p. 16-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40048982/>
542. Williams, C., Simera, I., Bryant, A., Tamoxifen for relapse of ovarian cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. CD001034., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238312/>
543. ten Bokkel Huinink, W., Gore, M., Carmichael, J., Gordon, A., Malfetano, J., Hudson, I., et.al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer, J Clin Oncol, 1997. 15(6): p. 2183-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196130/>
544. Parmar, M. K., Ledermann, J. A., Colombo, N., du Bois, A., Delaloye, J. F., Kristensen, G. B., et.al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial, Lancet, 2003. 361(9375): p. 2099-106., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826431/>
545. Gordon, A. N., Fleagle, J. T., Guthrie, D., Parkin, D. E., Gore, M. E., Lacave, A. J., Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan, J Clin Oncol, 2001. 19(14): p. 3312-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11454878/>
546. Cantu, M. G., Buda, A., Parma, G., Rossi, R., Floriani, I., Bonazzi, C., et.al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens, J Clin Oncol, 2002. 20(5): p. 1232-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870165/>
547. Blackledge, G., Lawton, F., Redman, C., Kelly, K., Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials, Br J Cancer, 1989. 59(4): p. 650-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2713253/>
548. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., et.al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), 2009., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
549. Rustin, G. J., Vergote, I., Eisenhauer, E., Pujade-Lauraine, E., Quinn, M., Thigpen, T., et.al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Inter-group (GCIG), Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(2): p. 419-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270624/>
550. Friedlander, M., Trimble, E., Tinker, A., Alberts, D., Avall-Lundqvist, E., Brady, M., et.al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer, 2011., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543939/>

551. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., et.al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), Eur J Cancer, 2009. 45(2): p. 228-47., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
552. NHS National Institute for Health and Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance 91 Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer, 2005. 2012:, <http://www.nice.org.uk/TA091>
553. Meier, W., du Bois, A., Reuss, A., Kuhn, W., Olbricht, S., Gropp, M., et.al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR), Gynecol Oncol, 2009. 114(2): p. 199-205., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446314/>
554. ten Bokkel Huinink, W., Lane, S. R., Ross, G. A., Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma, Ann Oncol, 2004. 15(1): p. 100-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679127/>
555. Vergote, I., Finkler, N., del Campo, J., Lohr, A., Hunter, J., Matei, D., et.al. Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer, 2009., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515553/>
556. Ferrandina, G., Ludovisi, M., Lorusso, D., Pignata, S., Breda, E., Savarese, A., et.al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer, J Clin Oncol, 2008. 26(6): p. 890-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281662/>
557. Mutch, D. G., Orlando, M., Goss, T., Teneriello, M. G., Gordon, A. N., McMeekin, S. D., et.al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer, 2007., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602086/>
558. du Bois, A., Meier, W., Luck, H. J., Emons, G., Moebus, V., Schroeder, W., et.al. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer, 2002., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11886002/>
559. Sehouli, J., Stengel, D., Oskay-Oezcelik, G., Zeimet, A. G., Sommer, H., Klare, P., et.al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group, J Clin Oncol, 2008. 26(19): p. 3176-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591555/>
560. Peng, L. H., Chen, X. Y., Wu, T. X., Topotecan for ovarian cancer, 2008., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425923/>



561. Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., et.al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial, *J Clin Oncol*, 2014. 32(13): p. 1302-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637997/>
562. Moore, KN, Angelelrgues, A, Konecny, GE, García, Y, Banerjee, S, Lorusso, D, et.al. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer., *N Engl J Med*, 2023. 389 (23)(23): p. 2162-2174., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38055253/>
563. Gordon, A. N., Fleagle, J. T., Guthrie, D., Parkin, D. E., Gore, M. E., Lacave, A. J., Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan, *J Clin Oncol*, 2001. 19(14): p. 3312-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11454878/>
564. ten Bokkel Huinink, W., Gore, M., Carmichael, J., Gordon, A., Malfetano, J., Hudson, I., et.al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 1997. 15(6): p. 2183-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196130/>
565. ten Bokkel Huinink, W., Lane, S. R., Ross, G. A., Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma, *Ann Oncol*, 2004. 15(1): p. 100-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679127/>
566. Ferrandina, G., Ludovisi, M., Lorusso, D., Pignata, S., Breda, E., Savarese, A., et.al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 2008. 26(6): p. 890-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281662/>
567. Mutch, D. G., Orlando, M., Goss, T., Teneriello, M. G., Gordon, A. N., McMeekin, S. D., et.al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer, 2007., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602086/>
568. Meier, W., du Bois, A., Reuss, A., Kuhn, W., Olbricht, S., Gropp, M., et.al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR), *Gynecol Oncol*, 2009. 114(2): p. 199-205., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446314/>
569. Vergote, I., Finkler, N., del Campo, J., Lohr, A., Hunter, J., Matei, D., et.al. Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer, *Eur J Cancer*, 2009. 45(13): p. 2324-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515553/>
570. Sehouli, J., Stengel, D., Oskay-Oezcelik, G., Zeimet, A. G., Sommer, H., Klare, P., et.al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 2008. 26(19): p. 3176-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591555/>



571. Williams, C., Simera, I., Bryant, A., Tamoxifen for relapse of ovarian cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. CD001034., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238312/>
572. Vergote, I., Finkler, N., del Campo, J., Lohr, A., Hunter, J., Matei, D., et.al. Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer, 2009., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515553/>
573. du Bois, A., Meier, W., Luck, H. J., Emons, G., Moebus, V., Schroeder, W., et.al. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer, 2002., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11886002/>
574. Kristensen, G, Kaern, J, Baekelandt, M, Skeie-Jenssen, T, dePont Christensen, R, Ávall-Lundqvist, E, et.al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer.: A NSGO study, J Clin Oncol, 2008. 26(15S): p. 5508., [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15\\_suppl.5508](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5508)
575. Lindemann, K., Gibbs, E., Ávall-Lundqvist, E., dePont Christensen, R., Woie, K., Kalling, M., et.al. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaesist), Br J Cancer, 2017. 116(4): p. 455-463., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28118323/>
576. Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., et.al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC), J Clin Oncol, 2012. 30(suppl; abstr LBA5002^);, [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.18\\_suppl.lba5002](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.18_suppl.lba5002)
577. Friedlander, M., Butow, P., Stockler, M., Gainford, C., Martyn, J., Oza, A., et.al. Symptom control in patients with recurrent ovarian cancer: measuring the benefit of palliative chemotherapy in women with platinum refractory/resistant ovarian cancer, Int J Gynecol Cancer, 2009. 19 Suppl 2: p. S44-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955914/>
578. Chkerov, R, Hilpert, F, Mahner, S, El-Balat, A, Harter, P, De Gregorio, N, et.al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial., Lancet Oncol, 2018. 19 (9)(9): p. 1247-1258., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100379/>
579. Moore, KN, Oza, AM, Colombo, N, Oaknin, A, Scambia, G, Lorusso, D, et.al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I., Ann Oncol, 2021. 32 (6)(6): p. 757-765., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667670/>
580. Monk, B. J., Herzog, T. J., Kaye, S. B., Krasner, C. N., Vermorken, J. B., Muggia, F. M., et.al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian

- cancer, J Clin Oncol, 2010. 28(19): p. 3107-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516432/>
581. Pignata, S., Scambia, G., Bologna, A., Signoriello, S., Vergote, I. B., Wagner, U., et.al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study, J Clin Oncol, 2017. p. JCO2017734293., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28825853/>
582. Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., et.al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer, N Engl J Med, 2012. 366(15): p. 1382-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22452356/>
583. Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., et.al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial, Lancet Oncol, 2014. 15(8): p. 852-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882434/>
584. Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., et.al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial, Lancet Oncol, 2016. 17(11): p. 1579-1589., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617661/>
585. Oza, A. M., Cibula, D., Benzaquen, A. O., Poole, C., Mathijssen, R. H., Sonke, G. S., et.al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial, Lancet Oncol, 2015. 16(1): p. 87-97., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481791/>
586. Swisher, E. M., Lin, K. K., Oza, A. M., Scott, C. L., Giordano, H., Sun, J., et.al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial, Lancet Oncol, 2017. 18(1): p. 75-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908594/>
587. Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., et.al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer, N Engl J Med, 2016. 375(22): p. 2154-2164., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717299/>
588. Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J. A., Selle, F., GebSKI, V., Penson, R. T., Oza, A. M., et.al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet Oncol, 2017. 18(9): p. 1274-1284., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754483/>
589. Coleman, R. L., Oza, A. M., Lorusso, D., Aghajanian, C., Oaknin, A., Dean, A., et.al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet, 2017. 390(10106): p. 1949-1961., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916367/>

590. Pujade-Lauraine, E., Selle, F., Scambia, G., Asselain, B., Marmé, F., Lindemann, K., et.al. LBA33 Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial, Abstract Book of the ESMO Congress 2021, 16 - 21 September 2021, 2021. 32: p. S1308 - S1309., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753421044148>
591. Aghajanian, C., Blank, S. V., Goff, B. A., Judson, P. L., Teneriello, M. G., Husain, A., et.al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer, J Clin Oncol, 2012. 30(17): p. 2039-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529265/>
592. Aghajanian, C., Goff, B., Nycum, L. R., Wang, Y. V., Husain, A., Blank, S. V., Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, Gynecol Oncol, 2015. 139(1): p. 10-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271155/>
593. Parmar, M. K., Ledermann, J. A., Colombo, N., du Bois, A., Delaloye, J. F., Kristensen, G. B., et.al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial, Lancet, 2003. 361(9375): p. 2099-106., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826431/>
594. Pfisterer, J., Plante, M., Vergote, I., du Bois, A., Hirte, H., Lacave, A. J., et.al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG, J Clin Oncol, 2006. 24(29): p. 4699-707., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16966687/>
595. Pujade-Lauraine, E., Wagner, U., Aavall-Lundqvist, E., GebSKI, V., Heywood, M., Vasey, P. A., et.al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse, J Clin Oncol, 2010. 28(20): p. 3323-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498395/>
596. Coleman, RL, Brady, MF, Herzog, TJ, Sabbatini, P, Armstrong, DK, Walker, JL, et.al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2017. 18 (6)(6): p. 779-791., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438473/>
597. Sehouli, J., Cherkov, R., Reinthaller, A., Richter, R., Gonzalez-Martin, A., Harter, P., et.al. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): a randomized phase III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIG intergroup study (HECTOR), Ann Oncol, 2016. 27(12): p. 2236-2241., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789470/>

598. Fabbro, M, Moore, KN, Dørum, A, Tinker, AV, Mahner, S, Bover, I, et.al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients ( $\geq 70$  years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial., *Gynecol Oncol*, 2019. 152 (3)(3): p. 560-567., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30638768/>
599. Oza, AM, Matulonis, UA, Malander, S, Hudgens, S, Sehouli, J, Del Campo, JM, et.al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial., *Lancet Oncol*, 2018. 19 (8)(8): p. 1117-1125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026000/>
600. Friedlander, M, Matulonis, U, Gourley, C, du Bois, A, Vergote, I, Rustin, G, et.al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy., *Br J Cancer*, 2018. 119 (9)(9): p. 1075-1085., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353045/>
601. Friedlander, M, GebSKI, V, Gibbs, E, Davies, L, Bloomfield, R, Hilpert, F, et.al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial., *Lancet Oncol*, 2018. 19 (8)(8): p. 1126-1134., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026002/>
602. Eisenkop, S. M., Friedman, R. L., Spirtos, N. M., The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma, 2000., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618617/>
603. Harter, P., du Bois, A., Hahmann, M., Hasenburg, A., Burges, A., Loibl, S., et.al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial, 2006., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009163/>
604. Sehouli, J., Richter, R., Braicu, E. I., Buhling, K. J., Bahra, M., Neuhaus, P., et.al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients, *J Surg Oncol*, 2010. 102(6): p. 656-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20734422/>
605. Galaal, K., Naik, R., Bristow, R. E., Patel, A., Bryant, A., Dickinson, H. O., Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. CD007822., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556785/>
606. Bristow, R. E., Puri, I., Chi, D. S., Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis, *Gynecol Oncol*, 2009. 112(1): p. 265-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18937969/>
607. Harter, P., Sehouli, J., Reuss, A., Hasenburg, A., Scambia, G., Cibula, D., et.al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO, *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(2): p. 289-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270612/>

608. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN #75: Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003., [https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135\\_oct2018.pdf](https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf)
609. Shi, T, Zhu, J, Feng, Y, Tu, D, Zhang, Y, Zhang, P, et.al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial., *Lancet Oncol*, 2021. 22 (4)(4): p. 439-449., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705695/>
610. Oskay-Ozcelik, G., Alavi, S., Richter, R., Keller, M., Chekerov, R., Cecere, S. C., et.al. Expression III: patients' expectations and preferences regarding physician-patient relationship and clinical management-results of the international NOGGO/ENGOT-ov4-GCIG study in 1830 ovarian cancer patients from European countries, *Ann Oncol*, 2018. 29(4): p. 910-916., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29415128/>
611. Cramp, F., Byron-Daniel, J., Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: p. Cd006145., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152233/>
612. Beesley, V., Janda, M., Eakin, E., Obermair, A., Battistutta, D., Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs, *Cancer*, 2007. 109(12): p. 2607-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17474128/>
613. Devoogdt, N., Christiaens, M. R., Geraerts, I., Truijen, S., Smeets, A., Leunen, K., et.al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial, *Bmj*, 2011. 343: p. d5326., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885537/>
614. Streckmann, F., Zopf, E. M., Lehmann, H. C., May, K., Rizza, J., Zimmer, P., et.al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review, *Sports Med*, 2014. 44(9): p. 1289-304., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927670/>
615. Roth, A.J., Carter, J., Nelson, C.J., Sexuality after cancer, *Psycho-oncology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc, 2010. p. 245-50.
616. Kew, F., Galaal, K., Bryant, A., Naik, R., Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. p. CD006119., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678351/>
617. Gadducci, A., Cosio, S., Zola, P., Landoni, F., Maggino, T., Sartori, E., Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature, *Int J Gynecol Cancer*, 2007. 17(1): p. 21-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291227/>
618. Woopen, H, Sehouli, J, Davis, A, Lee, YC, Cohen, PA, Ferrero, A, et.al. GCIG-Consensus guideline for Long-term survivorship in gynecologic Cancer: A position paper from the gynecologic cancer Intergroup (GCIG) symptom benefit committee., *Cancer Treat Rev*, 2022. 107 (): p. 102396., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35525106/>

619. Guidozzi, F., Daponte, A., Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial, *Cancer*, 1999. 86(6): p. 1013-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10491528/>
620. Eeles, R. A., Tan, S., Wiltshaw, E., Fryatt, I., A'Hern, R. P., Shepherd, J. H., et.al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer, *BMJ*, 1991. 302(6771): p. 259-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1998789/>
621. Ursic-Vrscaj, M., Bebar, S., Zakelj, M. P., Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival, *Menopause*, 2001. 8(1): p. 70-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201519/>
622. Mascarenhas, C., Lambe, M., Bellocco, R., Bergfeldt, K., Riman, T., Persson, I., et.al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival, *Int J Cancer*, 2006. 119(12): p. 2907-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998830/>
623. Eeles, R. A., Morden, J. P., Gore, M., Mansi, J., Glees, J., Wenczl, M., et.al. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial, *J Clin Oncol*, 2015. 33(35): p. 4138-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417001/>
624. Guidozzi, F., Daponte, A., Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial, *Cancer*, 1999. 86(6): p. 1013-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10491528/>
625. Mascarenhas, C., Lambe, M., Bellocco, R., Bergfeldt, K., Riman, T., Persson, I., et.al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival, *Int J Cancer*, 2006. 119(12): p. 2907-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998830/>
626. Eeles, R. A., Tan, S., Wiltshaw, E., Fryatt, I., A'Hern, R. P., Shepherd, J. H., et.al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer, *BMJ*, 1991. 302(6771): p. 259-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1998789/>
627. Ursic-Vrscaj, M., Bebar, S., Zakelj, M. P., Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival, *Menopause*, 2001. 8(1): p. 70-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201519/>
628. Eeles, R. A., Morden, J. P., Gore, M., Mansi, J., Glees, J., Wenczl, M., et.al. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial, *J Clin Oncol*, 2015. 33(35): p. 4138-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417001/>
629. Gershenson, D. M., Bodurka, D. C., Coleman, R. L., Lu, K. H., Malpica, A., Sun, C. C., Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum, *J Clin Oncol*, 2017. 35(10): p. 1103-1111., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28221866/>
630. Pergialiotis, V., Pitsouni, E., Prodromidou, A., Fountzas, M., Perrea, D. N., Vlachos, G. D., Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis, *Menopause*, 2016. 23(3): p. 335-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26308232/>

631. Brown, L. F., Kroenke, K., Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review, *Psychosomatics*, 2009. 50(5): p. 440-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855028/>
632. Steele, R., Fitch, M. I., Supportive care needs of women with gynecologic cancer, *Cancer Nurs*, 2008. 31(4): p. 284-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600115/>
633. Hodgkinson, K., Butow, P., Fuchs, A., Hunt, G. E., Stenlake, A., Hobbs, K. M., et.al. Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes, *Gynecol Oncol*, 2007. 104(2): p. 381-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027072/>
634. Reuter, K., Raugust, S., Marschner, N., Harter, M., Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer, *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2007. 16(3): p. 222-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508941/>
635. Norton, T. R., Manne, S. L., Rubin, S., Carlson, J., Hernandez, E., Edelson, M. I., et.al. Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 2004. 22(5): p. 919-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542447/>
636. Bodurka-Bervers, D., Basen-Engquist, K., Carmack, C. L., Fitzgerald, M. A., Wolf, J. K., de Moor, C., et.al. Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer, *Gynecol Oncol*, 2000. 78(3 Pt 1): p. 302-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985884/>
637. O'Sullivan, C. K., Bowles, K. H., Jeon, S., Ercolano, E., McCorkle, R., Psychological Distress during Ovarian Cancer Treatment: Improving Quality by Examining Patient Problems and Advanced Practice Nursing Interventions, *Nurs Res Pract*, 2011. 2011: p. 351642., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994822/>
638. Carmack Taylor, C. L., Basen-Engquist, K., Shinn, E. H., Bodurka, D. C., Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients, *J Clin Oncol*, 2004. 22(5): p. 881-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14990644/>
639. Gershenson, D. M., Miller, A. M., Champion, V. L., Monahan, P. O., Zhao, Q., Cella, D., et.al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study, *J Clin Oncol*, 2007. 25(19): p. 2792-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602084/>
640. Fitch, M. I., Steele, R., Identifying supportive care needs of women with ovarian cancer, *Can Oncol Nurs J*, 2010. 20(2): p. 66-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20572429/>
641. Kaufmann, M., Ernst, B., Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen, *Deutsches Ärzteblatt*, 2000. 97(47): p. 3191 - 3196., <https://www.aerzteblatt.de/archiv/25201/CAWAC-Umfrage-in-Deutschland-Was-Frauen-mit-Krebs-erfahren-empfinden-wissen-und-vermissen>



642. Devine, E. C., Westlake, S. K., The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies, *Oncol Nurs Forum*, 1995. 22(9): p. 1369-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8539178/>
643. Stead, M. L., Brown, J. M., Fallowfield, L., Selby, P., Lack of communication between healthcare professionals and women with ovarian cancer about sexual issues, *Br J Cancer*, 2003. 88(5): p. 666-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12618871/>
644. Chan, Y. M., Lee, P. W., Fong, D. Y., Fung, A. S., Wu, L. Y., Choi, A. Y., et.al. Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial, *J Clin Oncol*, 2005. 23(22): p. 4913-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939927/>
645. Beesley, V., Eakin, E., Steginga, S., Aitken, J., Dunn, J., Battistutta, D., Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services, *Psychooncology*, 2008. 17(4): p. 392-400., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17680554/>
646. Herschbach, P., Weis, J., Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten, 2. Auflage, Deutsche Krebsgesellschaft, 2010., [https://www.dapo-ev.de/wp-content/uploads/2017/04/pso\\_broschuere2.pdf](https://www.dapo-ev.de/wp-content/uploads/2017/04/pso_broschuere2.pdf)
647. Velikova, G., Booth, L., Smith, A. B., Brown, P. M., Lynch, P., Brown, J. M., et.al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial, *J Clin Oncol*, 2004. 22(4): p. 714-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14966096/>
648. Watts, S., Prescott, P., Mason, J., McLeod, N., Lewith, G., Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates, *BMJ Open*, 2015. 5(11): p. e007618., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621509/>
649. Mehnert, A., Brahler, E., Faller, H., Harter, M., Keller, M., Schulz, H., et.al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities, *J Clin Oncol*, 2014. 32(31): p. 3540-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287821/>
650. Radbruch, Payne, Standards und Richtlinien für Hospiz- und Palliativversorgung in Europa, Weißbuch zu Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Palliative Care (EAPC): Teil 2, *Z Palliativmed*, 2011. 12: p. 260 - 270.
651. Radbruch, Payne, Standards und Richtlinien für Hospiz- und Palliativversorgung in Europa, Weißbuch zu Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Palliative Care (EAPC): Teil 1, *Z Palliativmed*, 2011. 12: p. 216 - 227., [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/Radbruch\\_2010\\_Standards\\_Norms\\_DeutschTeil1\\_ZPalMed.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/Radbruch_2010_Standards_Norms_DeutschTeil1_ZPalMed.pdf)
652. Kucukmetin, A., Naik, R., Galaal, K., Bryant, A., Dickinson, H. O., Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. CD007792., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20614464/>



653. Shaw, P., Agarwal, R., Pleurodesis for malignant pleural effusions, Cochrane Database Syst Rev, 2004. p. CD002916., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14973997/>
654. Terra, R. M., Kim, S. Y., Pego-Fernandes, P. M., Teixeira, L. R., Vargas, F. S., Jatene, F. B., Is silver nitrate pleurodesis for patients with malignant pleural effusion feasible and safe when performed in an outpatient setting?, Ann Surg Oncol, 2011. 18(4): p. 1145-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21161728/>
655. Neto, J. D., de Oliveira, S. F., Vianna, S. P., Terra, R. M., Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions, Respiriology, 2010. 15(1): p. 115-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19947987/>
656. Sioris, T., Sihvo, E., Salo, J., Rasanen, J., Knuuttila, A., Long-term indwelling pleural catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis, Eur J Surg Oncol, 2009. 35(5): p. 546-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644696/>
657. Sioris, T., Sihvo, E., Salo, J., Rasanen, J., Knuuttila, A., Long-term indwelling pleural catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis, Eur J Surg Oncol, 2009. 35(5): p. 546-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644696/>
658. WHO, Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, 2003.
659. Kaern, J., Trope, C. G., Abeler, V. M., A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities, Cancer, 1993. 71(5): p. 1810-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8383580/>
660. Leake, J. F., Currie, J. L., Rosenshein, N. B., Woodruff, J. D., Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential, Gynecol Oncol, 1992. 47(2): p. 150-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1468692/>
661. Odegaard, E., Staff, A. C., Langebrekke, A., Engh, V., Onsrud, M., Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy, Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. 86(5): p. 620-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464594/>
662. Camatte, S., Morice, P., Thoury, A., Fourchette, V., Pautier, P., Lhomme, C., et.al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases, Eur J Cancer, 2004. 40(12): p. 1842-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288285/>
663. Menczer, J., Chetrit, A., Sadetzki, S., The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors, Gynecol Oncol, 2012. 125(2): p. 372-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366596/>
664. Trillsch, F., Mahner, S., Woelber, L., Vettorazzi, E., Reuss, A., Ewald-Riegler, N., et.al. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study, Ann Oncol, 2014. 25(7): p. 1320-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618151/>

665. du Bois, A., Ewald-Riegler, N., de Gregorio, N., Reuss, A., Mahner, S., Fotopoulou, C., et.al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group, Eur J Cancer, 2013. 49(8): p. 1905-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490647/>
666. Kaern, J., Trope, C. G., Abeler, V. M., A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities, Cancer, 1993. 71(5): p. 1810-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8383580/>
667. Leake, J. F., Currie, J. L., Rosenshein, N. B., Woodruff, J. D., Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential, Gynecol Oncol, 1992. 47(2): p. 150-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1468692/>
668. Menczer, J., Chetrit, A., Sadetzki, S., The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors, Gynecol Oncol, 2012. 125(2): p. 372-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366596/>
669. Odegaard, E., Staff, A. C., Langebrenne, A., Engh, V., Onsrud, M., Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy, Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. 86(5): p. 620-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464594/>
670. Camatte, S., Morice, P., Thoury, A., Fourchette, V., Pautier, P., Lhomme, C., et.al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases, Eur J Cancer, 2004. 40(12): p. 1842-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288285/>
671. Trillsch, F., Mahner, S., Woelber, L., Vettorazzi, E., Reuss, A., Ewald-Riegler, N., et.al. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study, Ann Oncol, 2014. 25(7): p. 1320-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618151/>
672. du Bois, A., Ewald-Riegler, N., de Gregorio, N., Reuss, A., Mahner, S., Fotopoulou, C., et.al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group, Eur J Cancer, 2013. 49(8): p. 1905-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490647/>
673. du Bois, A., Ewald-Riegler, N., Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht, Geburtsh Frauenheilk, 2009. p. 807 - 833.
674. du Bois, A., Ewald-Riegler, N., Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht, Geburtsh Frauenheilk, 2009. p. 807 - 833.
675. Morice, P., Denschlag, D., Rodolakis, A., Reed, N., Schneider, A., Kesic, V., et.al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors, Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(5): p. 951-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697684/>
676. Plett, H., Harter, P., Ataseven, B., Heitz, F., Prader, S., Schneider, S., et.al. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian

- tumors., *Gynecol Oncol*, 2020. 157 (2)(2): p. 411-417., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115229/>
677. Faluyi, O., Mackean, M., Gourley, C., Bryant, A., Dickinson, H. O., Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. CD007696., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824864/>
678. Faluyi, O., Mackean, M., Gourley, C., Bryant, A., Dickinson, H. O., Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. p. CD007696., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824864/>
679. Miller, B. E., Barron, B. A., Wan, J. Y., Delmore, J. E., Silva, E. G., Gershenson, D. M., Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary, *Cancer*, 1997. 79(10): p. 1951-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149022/>
680. Nosov, V., Silva, I., Tavassoli, F., Adamyan, L., Farias-Eisner, R., Schwartz, P. E., Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors, *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(4): p. 628-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509561/>
681. Colombo, N., Parma, G., Zanagnolo, V., Insinga, A., Management of ovarian stromal cell tumors, *J Clin Oncol*, 2007. 25(20): p. 2944-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617526/>
682. Sehouli, J., Drescher, F. S., Mustea, A., Elling, D., Friedmann, W., Kuhn, W., et.al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients, *Anti-cancer Res*, 2004. 24(2C): p. 1223-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154651/>
683. Seagle, B. L., Ann, P., Butler, S., Shahabi, S., Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study, *Gynecol Oncol*, 2017. 146(2): p. 285-291., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532858/>
684. Gershenson, D. M., Fertility-sparing surgery for malignancies in women, *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005. p. 43-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784822/>
685. Miller, B. E., Barron, B. A., Wan, J. Y., Delmore, J. E., Silva, E. G., Gershenson, D. M., Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary, *Cancer*, 1997. 79(10): p. 1951-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149022/>
686. Nosov, V., Silva, I., Tavassoli, F., Adamyan, L., Farias-Eisner, R., Schwartz, P. E., Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors, *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(4): p. 628-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509561/>
687. Colombo, N., Parma, G., Zanagnolo, V., Insinga, A., Management of ovarian stromal cell tumors, *J Clin Oncol*, 2007. 25(20): p. 2944-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617526/>
688. Sehouli, J., Drescher, F. S., Mustea, A., Elling, D., Friedmann, W., Kuhn, W., et.al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients, *Anti-cancer Res*, 2004. 24(2C): p. 1223-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154651/>

689. Zanagnolo, V., Pasinetti, B., Sartori, E., Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors, *Eur J Gynaecol Oncol*, 2004. 25(4): p. 431-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285297/>
690. Evans, A. T., 3rd, Gaffey, T. A., Malkasian, G. D., Jr., Annegers, J. F., Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors, *Obstet Gynecol*, 1980. 55(2): p. 231-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6243409/>
691. Zhang, M., Cheung, M. K., Shin, J. Y., Kapp, D. S., Husain, A., Teng, N. N., et.al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women, *Gynecol Oncol*, 2007. 104(2): p. 396-400., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030354/>
692. Fotopoulou, C., Savvatis, K., Braicu, E. I., Brink-Spalink, V., Darb-Esfahani, S., Lichtenegger, W., et.al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome, *Gynecol Oncol*, 2010. 119(2): p. 285-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637497/>
693. Zambetti, M., Escobedo, A., Pilotti, S., De Palo, G., cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary, *Gynecol Oncol*, 1990. 36(3): p. 317-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1690679/>
694. Colombo, N., Sessa, C., Landoni, F., Sartori, E., Pecorelli, S., Mangioni, C., Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary, *Obstet Gynecol*, 1986. 67(2): p. 265-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2418394/>
695. Seagle, B. L., Ann, P., Butler, S., Shahabi, S., Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study, *Gynecol Oncol*, 2017. 146(2): p. 285-291., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532858/>
696. Zhang, M., Cheung, M. K., Shin, J. Y., Kapp, D. S., Husain, A., Teng, N. N., et.al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women, *Gynecol Oncol*, 2007. 104(2): p. 396-400., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030354/>
697. Fotopoulou, C., Savvatis, K., Braicu, E. I., Brink-Spalink, V., Darb-Esfahani, S., Lichtenegger, W., et.al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome, *Gynecol Oncol*, 2010. 119(2): p. 285-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637497/>
698. Zambetti, M., Escobedo, A., Pilotti, S., De Palo, G., cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary, *Gynecol Oncol*, 1990. 36(3): p. 317-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1690679/>
699. Colombo, N., Sessa, C., Landoni, F., Sartori, E., Pecorelli, S., Mangioni, C., Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary, *Obstet Gynecol*, 1986. 67(2): p. 265-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2418394/>
700. Meisel, J. L., Hyman, D. M., Jotwani, A., Zhou, Q., Abu-Rustum, N. R., Iasonos, A., et.al. The role of systemic chemotherapy in the management of granulosa cell

- tumors, *Gynecol Oncol*, 2015. 136(3): p. 505-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25546114/>
701. Wilson, M. K., Fong, P., Mesnage, S., Chrystal, K., Shelling, A., Payne, K., et.al. Stage I granulosa cell tumours: A management conundrum? Results of long-term follow up, *Gynecol Oncol*, 2015. 138(2): p. 285-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003143/>
702. Gurumurthy, M., Bryant, A., Shanbhag, S., Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent), *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. p. CD006912., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753008/>
703. Mangili, G., Sigismondi, C., Frigerio, L., Candiani, M., Savarese, A., Giorda, G., et.al. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary: a MITO-9 retrospective study, *Gynecol Oncol*, 2013. 130(1): p. 38-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23623833/>
704. Ottolina, J., Ferrandina, G., Gadducci, A., Scollo, P., Lorusso, D., Giorda, G., et.al. Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary?, *Gynecol Oncol*, 2015. 136(2): p. 230-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25527364/>
705. Mancari, R., Portuesi, R., Colombo, N., Adult granulosa cell tumours of the ovary, *Curr Opin Oncol*, 2014. 26(5): p. 536-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024052/>
706. van Meurs, H. S., van Lonkhuijzen, L. R., Limpens, J., van der Velden, J., Buist, M. R., Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: a systematic review, *Gynecol Oncol*, 2014. 134(1): p. 196-205., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24713548/>
707. van Meurs, H. S., Buist, M. R., Westermann, A. M., Sonke, G. S., Kenter, G. G., van der Velden, J., Effectiveness of chemotherapy in measurable granulosa cell tumors: a retrospective study and review of literature, *Int J Gynecol Cancer*, 2014. 24(3): p. 496-505., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469325/>
708. van Meurs, H. S., van der Velden, J., Buist, M. R., van Driel, W. J., Kenter, G. G., van Lonkhuijzen, L. R., Evaluation of response to hormone therapy in patients with measurable adult granulosa cell tumors of the ovary, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015. 94(11): p. 1269-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26230362/>
709. van Meurs, H. S., Bleeker, M. C., van der Velden, J., Overbeek, L. I., Kenter, G. G., Buist, M. R., The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study, *Int J Gynecol Cancer*, 2013. 23(8): p. 1417-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257556/>
710. Brown, J., Brady, W. E., Schink, J., Van Le, L., Leitao, M., Yamada, S. D., et.al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group, *Cancer*, 2014. 120(3): p. 344-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166194/>

711. Sigismondi, C., Gadducci, A., Lorusso, D., Candiani, M., Breda, E., Raspagliesi, F., et.al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. a retrospective MITO study, *Gynecol Oncol*, 2012. 125(3): p. 673-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446621/>
712. Guerriero, S., Testa, A. C., Timmerman, D., Van Holsbeke, C., Ajossa, S., Fischero, D., et.al. Imaging of gynecological disease (6): clinical and ultrasound characteristics of ovarian dysgerminoma, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. 37(5): p. 596-602., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21305635/>
713. Heifetz, S. A., Cushing, B., Giller, R., Shuster, J. J., Stolar, C. J., Vinocur, C. D., et.al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group, *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(9): p. 1115-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737245/>
714. Emoto, M., Obama, H., Horiuchi, S., Miyakawa, T., Kawarabayashi, T., Transvaginal color Doppler ultrasonic characterization of benign and malignant ovarian cystic teratomas and comparison with serum squamous cell carcinoma antigen, *Cancer*, 2000. 88(10): p. 2298-304., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10820352/>
715. Kapp, D. S., Kohorn, E. I., Merino, M. J., LiVolsi, V. A., Pure dysgerminoma of the ovary with elevated serum human chorionic gonadotropin: diagnostic and therapeutic considerations, *Gynecol Oncol*, 1985. 20(2): p. 234-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2579008/>
716. Roberts, D. K., Wells, M. M., Horbelt, D. V., Dysgerminoma in the differential diagnosis of hydatidiform mole, *Obstet Gynecol*, 1986. 67(3 Suppl): p. 92S-94S., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3945470/>
717. Lazebnik, N., Balog, A., Bennett, S., Redline, R., Liu, J., Ovarian dysgerminoma: a challenging clinical and sonographic diagnosis, *J Ultrasound Med*, 2009. 28(10): p. 1409-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19778893/>
718. Gershenson, D. M., Management of ovarian germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 2007. 25(20): p. 2938-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617525/>
719. Gershenson, D. M., Management of ovarian germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 2007. 25(20): p. 2938-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617525/>
720. Mahdi, H., Swensen, R. E., Hanna, R., Kumar, S., Ali-Fehmi, R., Semaan, A., et.al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary, *Br J Cancer*, 2011. 105(4): p. 493-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772335/>
721. Pectasides, D., Pectasides, E., Kassanos, D., Germ cell tumors of the ovary, *Cancer Treat Rev*, 2008. 34(5): p. 427-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378402/>
722. Kumar, S., Shah, J. P., Bryant, C. S., Imudia, A. N., Cote, M. L., Ali-Fehmi, R., et.al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary, *Gynecol Oncol*, 2008. 110(2): p. 125-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18571705/>

723. Olthmann, S. C., Garcia, N. M., Barber, R., Hicks, B., Fischer, A. C., Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices?, J Pediatr Surg, 2010. 45(6): p. 1096-102., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620302/>
724. Gobel, U., Haas, R. J., Calaminus, G., Bamberg, M., Bokkerink, E. B., Engert, J., et.al. Treatment of germ cell tumors in children: results of European trials for testicular and non-testicular primary sites, Crit Rev Oncol Hematol, 1990. 10(2): p. 89-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1694438/>
725. Marina, N. M., Cushing, B., Giller, R., Cohen, L., Lauer, S. J., Ablin, A., et.al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study, J Clin Oncol, 1999. 17(7): p. 2137-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561269/>
726. Gershenson, D. M., Copeland, L. J., del Junco, G., Edwards, C. L., Wharton, J. T., Rutledge, F. N., Second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary, Obstet Gynecol, 1986. 67(6): p. 789-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3010204/>
727. Billmire, D., Vinocur, C., Rescorla, F., Cushing, B., London, W., Schlatter, M., et.al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study, J Pediatr Surg, 2004. 39(3): p. 424-9; discussion 424-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017564/>
728. Beiner, M. E., Gotlieb, W. H., Korach, Y., Shrim, A., Stockheim, D., Segal, Y., et.al. Cystectomy for immature teratoma of the ovary, Gynecol Oncol, 2004. 93(2): p. 381-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15099949/>
729. Mahdi, H., Swensen, R. E., Hanna, R., Kumar, S., Ali-Fehmi, R., Semaan, A., et.al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary, Br J Cancer, 2011. 105(4): p. 493-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772335/>
730. Kumar, S., Shah, J. P., Bryant, C. S., Imudia, A. N., Cote, M. L., Ali-Fehmi, R., et.al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary, Gynecol Oncol, 2008. 110(2): p. 125-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18571705/>
731. Marina, N. M., Cushing, B., Giller, R., Cohen, L., Lauer, S. J., Ablin, A., et.al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study, J Clin Oncol, 1999. 17(7): p. 2137-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561269/>
732. Billmire, D., Vinocur, C., Rescorla, F., Cushing, B., London, W., Schlatter, M., et.al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study, J Pediatr Surg, 2004. 39(3): p. 424-9; discussion 424-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017564/>



733. Gershenson, D. M., del Junco, G., Silva, E. G., Copeland, L. J., Wharton, J. T., Rutledge, F. N., Immature teratoma of the ovary, *Obstet Gynecol*, 1986. 68(5): p. 624-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3763073/>
734. Pectasides, D., Pectasides, E., Kassanos, D., Germ cell tumors of the ovary, *Cancer Treat Rev*, 2008. 34(5): p. 427-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378402/>
735. Gobel, U., Haas, R. J., Calaminus, G., Bamberg, M., Bokkerink, E. B., Engert, J., et.al. Treatment of germ cell tumors in children: results of European trials for testicular and non-testicular primary sites, *Crit Rev Oncol Hematol*, 1990. 10(2): p. 89-98., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1694438/>
736. Cushing, B., Giller, R., Ablin, A., Cohen, L., Cullen, J., Hawkins, E., et.al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group, *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181(2): p. 353-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10454682/>
737. Kang, H., Kim, T. J., Kim, W. Y., Choi, C. H., Lee, J. W., Kim, B. G., et.al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor, *Gynecol Oncol*, 2008. 111(1): p. 106-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18656249/>
738. Cushing, B., Giller, R., Ablin, A., Cohen, L., Cullen, J., Hawkins, E., et.al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group, *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181(2): p. 353-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10454682/>
739. Kang, H., Kim, T. J., Kim, W. Y., Choi, C. H., Lee, J. W., Kim, B. G., et.al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor, *Gynecol Oncol*, 2008. 111(1): p. 106-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18656249/>
740. Raveendran, A., Gupta, S., Bagga, R., Saha, S. C., Gainder, S., Dhaliwal, L. K., et.al. Advanced germ cell malignancies of the ovary: should neo-adjuvant chemotherapy be the first line of treatment?, *J Obstet Gynaecol*, 2010. 30(1): p. 53-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20121506/>
741. Abdul Razak, A. R., Li, L., Bryant, A., Diaz-Padilla, I., Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. p. CD007584., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412906/>
742. Ray-Coquard, I., Morice, P., Lorusso, D., Prat, J., Oaknin, A., Pautier, P., et.al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., *Ann Oncol*, 2018. 29 (Suppl 4)(Suppl 4): p. iv1-iv18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697741/>
743. Sumi, T., Ishiko, O., Yoshida, H., Ogita, S., Bleomycin, actinomycin-D, and cisplatin treatment of ovarian germ-cell malignancies contributes to reducing adverse



- drug reactions, *Oncol Rep*, 2000. 7(6): p. 1235-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11032921/>
744. Germa, J. R., Izquierdo, M. A., Segui, M. A., Climent, M. A., Ojeda, B., Alonso, C., Malignant ovarian germ cell tumors: the experience at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, *Gynecol Oncol*, 1992. 45(2): p. 153-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1375576/>
745. Lin, K. Y., Bryant, S., Miller, D. S., Kehoe, S. M., Richardson, D. L., Lea, J. S., Malignant ovarian germ cell tumor - role of surgical staging and gonadal dysgenesis, *Gynecol Oncol*, 2014. 134(1): p. 84-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836278/>
746. Sigismondi, C., Scollo, P., Ferrandina, G., Candiani, M., Angioli, R., Vigano, R., et.al. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study, *Int J Gynecol Cancer*, 2015. 25(2): p. 203-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569816/>
747. Kleppe, M., Amkreutz, L. C., Van Gorp, T., Slangen, B. F., Kruse, A. J., Kruitwagen, R. F., Lymph-node metastasis in stage I and II sex cord stromal and malignant germ cell tumours of the ovary: a systematic review, *Gynecol Oncol*, 2014. 133(1): p. 124-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440833/>
748. Liu, Q., Ding, X., Yang, J., Cao, D., Shen, K., Lang, J., et.al. The significance of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors, *Gynecol Oncol*, 2013. 131(3): p. 551-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24007946/>
749. Talukdar, S., Kumar, S., Bhatla, N., Mathur, S., Thulkar, S., Kumar, L., Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary, *Gynecol Oncol*, 2014. 132(1): p. 28-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145115/>
750. Solheim, O., Trope, C. G., Rokkones, E., Kaern, J., Paulsen, T., Salvesen, H. B., et.al. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the "cisplatin era", *Gynecol Oncol*, 2015. 136(2): p. 224-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511159/>
751. Solheim, O., Gershenson, D. M., Trope, C. G., Rokkones, E., Sun, C. C., Weedon-Fekjaer, H., et.al. Prognostic factors in malignant ovarian germ cell tumours (The Surveillance, Epidemiology and End Results experience 1978-2010), *Eur J Cancer*, 2014. 50(11): p. 1942-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857045/>
752. Solheim, O., Kaern, J., Trope, C. G., Rokkones, E., Dahl, A. A., Nesland, J. M., et.al. Malignant ovarian germ cell tumors: presentation, survival and second cancer in a population based Norwegian cohort (1953-2009), *Gynecol Oncol*, 2013. 131(2): p. 330-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001518/>
753. Low, J. J., Ilancheran, A., Ng, J. S., Malignant ovarian germ-cell tumours, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012. 26(3): p. 347-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301054/>

754. Weinberg, L. E., Lurain, J. R., Singh, D. K., Schink, J. C., Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors, *Gynecol Oncol*, 2011. 121(2): p. 285-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256579/>
755. De Backer, A., Madern, G. C., Pieters, R., Haentjens, P., Hakvoort-Cammel, F. G., Oosterhuis, J. W., et.al. Influence of tumor site and histology on long-term survival in 193 children with extracranial germ cell tumors, *Eur J Pediatr Surg*, 2008. 18(1): p. 1-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18302061/>
756. (ÄZQ), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, E, Gramsch, JD, Hoppe, G, Jonitz, A, Köhler, al., Ollenschläger G et, Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten VersorgungDt. Ärzte-Verl., 2008., <https://www.leitlinien.de/mdb/literatur/kompendium-qma.-qualitatsmanagement-in-der/#>
757. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0, 2021., <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>