

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren

Version 1.0 - Juni 2013

AWMF-Registernummer: 032/035OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie.....	5
1.1. Herausgeber.....	5
1.2. Federführende Fachgesellschaft	5
1.3. Finanzierung der Leitlinie.....	5
1.4. Kontakt	5
1.5. Zitierweise	5
1.6. Besonderer Hinweis	6
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie.....	7
1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	8
1.9. Autoren dieser Leitlinie	8
1.9.1. Redaktionsteam dieser Leitlinie.....	8
1.9.2. Autoren und beteiligte Organisationen der Leitlinie	9
1.9.3. Methodische Begleitung.....	10
2. Einführung.....	11
2.1. Geltungsbereich und Zweck.....	11
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen	11
2.1.2. Adressaten	13
2.2. Grundlagen der Methodik	15
2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	15
2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung	15
2.2.3. Statements	16
2.2.4. Klinischer Konsenspunkt (KKP).....	16
2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	16
2.2.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	17
2.3. Verwendete Abkürzungen.....	18
3. Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik.....	20
3.1. Epidemiologie	20
3.2. Früherkennung.....	21
3.2.1. Screening bei Normalbevölkerung.....	21
3.2.2. Früherkennung bei Risikopopulationen	24
3.3. Diagnostik	26
3.3.1. Symptomatik.....	26
3.3.2. Diagnostische Maßnahmen	27
3.3.3. Präoperative Diagnostik	28
3.4. Rezidivdiagnostik.....	29
4. Patientinnenaufklärung und Information.....	30

4.1.	Patientinnenaufklärung	30
4.2.	Diagnosemitteilung	31
5.	Genetik, Prävention und Risikofaktoren	34
5.1.	Genetik	34
5.2.	Prävention	37
5.3.	Risikofaktoren	38
5.3.1.	Orale Kontrazeptiva (OC)	38
5.3.2.	Sterilisation	38
5.3.3.	Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause	38
5.3.4.	Menarche- und Menopausenalter	39
5.3.5.	Parität und Laktation	39
5.3.6.	Body Mass Index (BMI)	39
6.	Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren.....	40
7.	Operative Therapie	43
7.1.	Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms	43
7.1.1.	Umfang der operativen Therapie (Staging)/Operations Schritte	43
7.1.2.	Management des inkomplett operierten frühen Ovarialkarzinoms	44
7.1.3.	Fertilitätserhalt	45
7.1.4.	Endoskopische Operationsverfahren	46
7.2.	Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	47
7.2.1.	Operationsziel	47
7.2.2.	Multiviszerele Resektionen	48
7.2.3.	Inadäquat operiertes Ovarialkarzinom	49
7.2.4.	OP-Zeitpunkt und präoperative Chemotherapie	49
7.2.5.	Second-Look-OP	51
8.	Systemische Primärtherapie.....	52
8.1.	Systemische Primärtherapie frühes Ovarialkarzinom	52
8.2.	Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	54
9.	Rezidivtherapie	58
9.1.	Rezidivpopulationen	58
9.2.	Systemische Rezidivtherapie	59
9.2.1.	Platin-resistentes Rezidiv	59
9.2.2.	Platin-sensitives Rezidiv	60
9.3.	Operative Rezidivtherapie	61
10.	Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie, Palliativmedizin	62
10.1.	Nachsorge und Rehabilitation	62
10.1.1.	Rehabilitation	62

10.1.2. Nachsorge.....	62
10.1.2.1. Ziele.....	62
10.1.2.2. Maßnahmen	63
10.1.3. Postoperative Hormontherapie (HT)	64
10.2. Psychoonkologie	65
10.3. Palliativmedizin	67
11. Borderlinetumoren (BOT).....	69
11.1. Definition	69
11.2. Operative Therapie	69
11.3. Inkomplett operierte BOT	71
11.4. Fertilitätserhaltende Operation beim BOT	71
11.5. Systemische Therapie bei BOT	72
12. Keimstrangstromatumoren des Ovars.....	73
12.1. Diagnostik	73
12.2. Operative Therapie	73
12.3. Systemische Therapie	74
12.4. Nachsorge	75
13. Keimzelltumoren des Ovars.....	76
13.1. Diagnostik	76
13.2. Operative Therapie	76
13.3. Systemische Therapie	77
13.4. Nachsorge	78
14. Versorgungsstrukturen.....	79
15. Qualitätsindikatoren.....	80
16. Abbildungsverzeichnis.....	86
17. Tabellenverzeichnis	86
18. Literatur.....	86

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

1.2. Federführende Fachgesellschaft

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
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit 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 des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des OL reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. 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 Organumorzentren.

1.8. 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:

- AWMF (www.leitlinien.net)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>)
- Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_illevidenzbasiert,120884.html)
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)
- Beteiligte Fachgesellschaften (z. B. <http://www.dggg.de/leitlinien/>)

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

- Kurzfassung der Leitlinie
- Patientenleitlinie
- Leitlinienreport zur Erstellung der Leitlinie

1.9. Autoren dieser Leitlinie

1.9.1. Redaktionsteam dieser Leitlinie

Mitglieder	Kontakt Daten
Prof. Dr. Uwe Wagner (Koordinator, DGGG)	Uni-Frauenklinik, Baldingerstraße, 35043 Marburg
Dr. Philipp Harter	Kliniken Essen-Mitte, Henricistr. 92, 45136 Essen
PD Dr. Felix Hilpert	Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arnold-Heller-Str. 3, Haus 24, 24105 Kiel
PD Dr. Sven Mahner	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Gynäkologie, Martinistr. 52, 20246 Hamburg
Alexander Reuß	Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Philipps-Universität Marburg, Karl-von Frisch-Str. 4, 35043 Marburg

1.9.2. Autoren und beteiligte Organisationen der Leitlinie

An der Erstellung der Leitlinie sind alle relevanten Fachgesellschaften und Vertreter der betroffenen Patientinnen beteiligt gewesen.

Autoren	Organisation
Prof. Dr. Andreas du Bois	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)
Prof. Dr. Edgar Petru	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich (AGO AT)
Prof. Dr. Werner Meier	AGO Studiengruppe
Dr. Petra Ortner	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)
Dr. Klaus König	Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)
PD Dr. Katja Lindel	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Prof. Dr. Dieter Grab	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
Prof. Dr. Pompiliu Piso	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)
Prof. Dr. Olaf Ortmann	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Prof. Dr. Ingo Runnebaum	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Jacobus Pfisterer	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
PD Dr. Diana Lüftner	Deutsche Gesellschaft f. Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)
Prof. Dr. Norbert Frickhofen	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DEGIM)
Prof. Dr. Frank Grünwald	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
Dr. Bernd Oliver Maier	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)
Prof. Dr. Joachim Diebold, Prof. Dr. Steffen Hauptmann, Prof. Dr. Friedrich Kommos	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)
Prof. Dr. Günter Emons	Deutsche Menopausengesellschaft e. V. (DMG)
Dr. Boris Radeleff	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Marion Gebhardt (Patientinnenvertreterin)	Bundesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.
Prof. Dr. Norbert Arnold	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

Autoren	Organisation
Dr. Gabriele Calaminus	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Isolde Weisse	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
Prof. Dr. Joachim Weis	Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (PSO)
Prof. Dr. Jalid Sehouli	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
Prof. Dr. Daniel Fink	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Dr. Alexander Burges	als Experte ad personam
Prof. Dr. Annette Hasenburg	als Expertin ad personam

Darüber beteiligte sich Dr. C. Eggert vom Medizinischen Dienst der Krankenversicherung Hessen (MDK Hessen) an den Diskussionen der Konsensuskonferenzen als nicht stimmberechtigte Expertin.

1.9.3. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie (OL):

- Prof. Dr. Ina Kopp, Marburg (AWMF),
- Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Berlin (DKG)
- Dipl. Soz.-Wiss. Thomas Langer, (DKG)

Durch externe Auftragnehmer:

- Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Philipps Universität Marburg, A. Reuß, Dr. D. Lubbe
- Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), Dr. K. Giersiepen

Durch die federführende Fachgesellschaft:

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Prof. Dr. R.Kreienberg

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen

Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ ist ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit Borderlinetumoren und bösartigen Eierstockstumoren 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 als auch beim Rezidiv zu optimieren. Dadurch sollen mittel- und langfristig die Mortalität der Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Die Leitlinien-Gruppe hat dabei klinische und aus Patientensicht 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 Tumoresektion 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 5.2)

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

Risikofaktoren (siehe Kapitel 5.3)

- 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-Frühes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 7.1)

- 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 fertilitäts-erhaltende Operation gerechtfertigt (inkl. Beratung über aktuelle Erfolgsraten)?
- Welchen Stellenwert haben endoskopische Operationsverfahren?

Operative Therapie:-Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 7.2)

- Welches Ziel hat die operative Therapie?
- Welchen Stellenwert haben multiviscerale 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, Mono- 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?

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 Ovarialkarzinomrisiko und/oder das Gesamtüberleben?
- Welche psychoonkologische und psychosoziale Unterstützung sollten Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten?
- Wie stellt sich eine palliativ-medizinische Betreuung beim Ovarialkarzinom dar?

Borderlinetumore (BOT) (siehe Kapitel 11)

- 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 fertilitäts-erhaltende Operation beim BOT gerechtfertigt?
- Welchen Stellenwert hat eine systemische Therapie bei BOT?

Keimstrangstromatumoren des Ovars (siehe Kapitel 12)

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

Keimzelltumoren des Ovars (siehe Kapitel 13)

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

Versorgungsstrukturen (siehe Kapitel 14)

- 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 die behandelnden ärztlichen Fachkollegen sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich, Pflegeberufe und weitere medizinische Partner in der Behandlung der Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren. Durch die eigenständigen Themenkomplexe Screening und Nachsorge sind auch niedergelassene 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.

Erstmalig sind bei dieser Leitlinie auch die Fachgesellschaften aus der Schweiz und Österreich einbezogen, so dass sich der Geltungsbereich damit ausdehnt.

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in

Tabelle 1 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
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 Leitlinien-Autoren 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 2.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe 2.2.1) 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 Tabelle 2), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

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. Klinischer Konsenspunkt (KKP)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Klinischer Konsenspunkt“ ausgewiesen. Für die Graduierung der klinischen Konsenspunkte wurden keine Symbole verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 2

2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) aufgeführt. An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

2.2.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf, werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:

Prof. Dr. Uwe Wagner, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie; Baldingerstraße; 35043 Marburg, Tel.: 06421-58-66211, Fax: 0642158-68969, Email: wagneru@med.uni-marburg.de

2.3. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
bds	beiderseits
BMI	Body mass index
BRCA1/2	Breast Cancer associated Gene 1/2
BSO	Bilaterale Salpingoophorektomie
CT	Computertomographie
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung,
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogen-Therapie
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GOG	Gynecologic Oncology Group
HBOC	hereditary breast ovarian cancer syndrome
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome
HT	Hormontherapie
IP	Intraperitoneal
KKP	Klinischer Konsenspunkt
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OC	Ovarian Cancer
OP	Operation

Abkürzung	Bedeutung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PPV	Positive Predictive Value
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SCSOCS	Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
ST	Statement
TVS	Transvaginalsonographie
UKCTOCS	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation

3. Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik

3.1. Epidemiologie

Das Ovarial-Karzinom stellte mit 7790 Neuerkrankungsfällen im Jahre 2008 die 6. häufigste, bösartige Erkrankung der Frau dar.

Mit 3,5 % aller bösartigen Neubildungen der Frauen und 5,6 % aller Krebssterbefälle ist der Eierstockkrebs damit nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Die Erkrankungsraten steigen bis zum 75-sten Lebensjahr an und bleiben dann konstant. 5-10 % aller bösartigen Erkrankungen des Eierstocks treten bereits unter dem 45-sten Lebensjahr auf. Hierbei handelt es sich dann jedoch meistens um den Typ des Keimzelltumors.

Das Lebenszeitrisko jemals einen bösartigen Tumor an den Eierstöcken zu entwickeln liegt bei 1,5 % (entsprechend 1 von 68 Frauen).

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.

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.

Das relative 5-Jahresüberleben liegt derzeit bei ca. 40 % über alle Stadien.

Quelle: Krebs in Deutschland RKI 2012

(http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c56.pdf?__blob=publicationFile)

3.2. Früherkennung

3.2.1. Screening bei Normalbevölkerung

3.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1 ++	Ein Screening mit CA125 und TVS konnte bisher keine Reduktion der Mortalität nachweisen.
	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1], Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [3-9]

3.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ein generelles Screening soll nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 1 ++	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1], Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [3-9]

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

Von 3 prospektiv randomisierten Studien zur Klärung des Effekts des Screening mit CA 125 Bestimmungen und transvaginaler Sonographie [3-5] ist nur eine Studie abgeschlossen.

In der PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening) – Studie [5] konnten im Rahmen des Screenings auf ein Ovarialkarzinom im Zeitraum von 1993 bis 2001 insgesamt 78.216 asymptomatische Frauen zwischen 55 und 74 Jahren in eine Studiengruppe (n=39.105) mit jährlichen Bestimmungen des CA 125 und jährlichen Ultraschalluntersuchungen und eine Kontrollgruppe (n=39.111) ohne Screeningmaßnahmen randomisiert werden. Als pathologisch wurden ein CA 125 > 35 U/ml oder ein Ovarialvolumen > 10cm³, Ovarialcysten > 10cm³ oder Ovarialcysten 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 10.000 Frauenjahre in der Studiengruppe und von 4,7 pro 10.000 Frauenjahre in der Kontrollgruppe. Die Mortalität in der Studiengruppe betrug 3,1 pro 10.000 Frauenjahre, in der Kontrollgruppe 2,6 pro 10.000 Frauenjahre. In der Studiengruppe erwiesen sich 3.285 pathologische Befunde als falsch positiv, davon wurden 1.080 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. 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 [3] wurden im Zeitraum zwischen 2001 und 2005 insgesamt 202.638 asymptomatische Frauen zwischen 50 und 74 Jahren in zwei Studiengruppen mit jährlichem Ultraschallscreening (n=50.639) oder einem abgestuften Screening mit CA-125-Bestimmungen und Ultraschalluntersuchungen (n=50.640) und einer Kontrollgruppe ohne Screeningmaßnahmen (n=101.359) randomisiert. Als pathologisch wurden alle komplexen Cysten und Cysten mit einem Volumen > 60cm³ 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 Ultraschallexperten. Im reinen Ultraschallscreening wurden 5.779 Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt, davon wurden 845 (1,8%) invasiv abgeklärt. Es wurden insgesamt 45 primäre Ovarialkarzinome (hierzu wurden allerdings auch 20 Borderlinetumore 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 4.355 Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt, davon wurden 97 (0,2%) invasiv abgeklärt. Es wurden 42 primäre Ovarialkarzinome (darunter jedoch 8 Borderlinetumore) 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 (CAVE, für die Analyse wurden auch Borderlinetumore als Karzinom klassifiziert, auch wenn der Verlauf dieser Erkrankung eher gutartig ist) in den Stadien I oder II diagnostiziert. Daten zur Mortalität werden erst ab 2015 zur Verfügung stehen.

Ein Trend zu niedrigeren Tumorstadien im Screeningkollektiv wurde auch in der SCSOCS (Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening)-Studie registriert [4]: nach Randomisierung von 82.487 asymptomatischen postmenopausalen Frauen in eine Studiengruppe mit jährlichen CA-125-Bestimmungen und Ultraschalldiagnostik (n=41.688) oder eine Kontrollgruppe ohne Screeningmaßnahmen (n=40.799) 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=37.293) der Effekt eines Ultraschallscreenings auf das Tumorstadium bei Diagnosestellung und das krankheitsbedingte Langzeitüberleben von Frauen mit epithelalem Ovarialkarzinom untersucht [7]. 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 $> 20 \text{ cm}^3$ bei prämenopausalen und $> 10 \text{ cm}^3$ bei postmenopausalen Frauen 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,[8, 9]). 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 Borderline-Tumore 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 Ultraschallscreening 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 Borderline-Tumore als Karzinom gewertet wurden. Borderline-Tumore haben eine exzellente Prognose und verhalten sich klinisch eher wie gutartige Tumore.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die einzige abgeschlossene prospektiv randomisierte Studie keine Verbesserung der krankheitsbedingten Mortalität des Ovarialkarzinoms durch transvaginale Sonographie oder CA-125-Bestimmungen nachweisen konnte [5].

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 [3, 4, 7]. 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

3.3.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn eine Patientin zu einer Risikopopulation gehört.

3.4.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Screening mit CA125 und TVS konnte in Risikogruppen keine Reduktion der Mortalität nachweisen.
	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [10-13]

3.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ein Screening in Risikogruppen soll nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 3	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [10-13]

Zur Definition von Risikopopulationen siehe Kapitel 5.

Ergebnisse eines systematischen Reviews und 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 [10-13]

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 BRCA 1 oder BRCA 2 Mutationsträgerinnen innerhalb eines jährlich durchgeführten Screening jeweils durch gynäkologische Untersuchung, transvaginale Sonographie und Ca 125 Bestimmung, der Nachweis von 3 Ovarial-Karzinomen.

Dabei handelte es sich um ein prävalentes, ein Intervall-Karzinom und ein durch die Screening-Untersuchung aufgefundenes Karzinom, die alle im Stadium IIC vorlagen.

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

Aufgrund der niedrigen Effektivität sollten 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) [10-13].

3.3. Diagnostik

3.3.1. Symptomatik

3.6.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	<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"> • Völlegefühl • Blähungen • Unklare abdominelle Schmerzen oder Beschwerden • Zunahme der Miktionsfrequenz

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 [14-29].

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 [30].

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 Patienten vor Diagnosestellung eines Ovarialkarzinoms angegeben werden [30].

Daher sollten Frauen bei Auftreten, auch uncharakteristischer Symptome, insbesondere wenn diese kombiniert auftreten und die Patienten 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
KKP	Bei dem Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung soll eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung und als erste apparative Maßnahme eine Transvaginalsonographie durchgeführt werden.

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

Die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können bei speziellen Fragestellungen sowohl zur Ausdehnung als auch zur differentialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden, im direkten Vergleich zeigte sich hierbei für das PET/CT eine höhere Genauigkeit [21, 23].

Beim primären Staging des Ovarialkarzinoms lässt der transvaginale Ultraschall nur eine beschränkte Darstellung des Beckens zu, so dass 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 ist die FDG-PET der CT und der MRT überlegen [29].

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 [31].

Die CT erlaubt die Beurteilung einer Infiltration des Harnleiters im Becken sowie zur Ausdehnungsdiagnostik in der Leber, Lymphknoten und Lunge [22]. 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 [16]. Die MRT kann mit einer Genauigkeit von 93 % ovarielle Malignome detektieren [20]. Hochfeld-MRT können die Genauigkeit für das Staging des Ovarialkarzinoms verbessern [14].

3.3.3. Präoperative Diagnostik

3.8.	Konsensbasiertes Statement
KKP	Es existiert keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging beim Ovarialkarzinom ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann.

Der größte Teil der Evidenz über die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorresektion resultiert aus Studien zur Testgüte der Computertomographie [17, 22, 32-41]

Weiterhin existiert eine Studie zur Wertigkeit des Ultraschalls [41] und weitere Studien zur Aussagekraft der Kernspintomographie [17, 40]. In 5 Studien wird versucht, ein Modell zu entwickeln, welche die Vorhersagbarkeit einer suboptimalen Zytoreduktion auf der Basis von computertomographischen Markern gewährleisten soll [22, 33, 34, 37, 40]. 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 [36, 42].

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
Empfehlungsgrad B	Asymptomatische Patientinnen: Sollte entgegen der Leitlinien-Empfehlung ein Rezidivverdacht durch einen erhöhten CA125 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.
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [43]

3.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Symptomatische Patientinnen: Bei Auftreten von Symptomen kann eine weiterführende apparative Diagnostik eingeleitet werden. Hinweise für eine Überlebensverlängerung konnten wir für keines der verfügbaren Verfahren identifizieren.
Level of Evidence 2+	<u>Primärstudien:</u> [18, 19, 24, 27, 28, 31, 44-46]

Eine frühzeitige Therapie (auf Basis einer CA-125 Anstieges) hat keinen Überlebensvorteil gegenüber einer späteren Therapie (auf klinischer Basis) gezeigt [43].

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 [17-19, 24, 25, 27, 28, 47]. Die Sensitivität der PET/CT in der Rezidivdiagnostik beträgt ca. 90% [19]. 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 [31].

4. Patientinnenaufklärung und Information

4.1. Patientinnenaufklärung

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	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 der 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

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 [48], [49]. 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 [50, 51]. 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 [52-55]. 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 der Einfluss auf die Lebensplanung und -qualität der Patientin umfassen [56-58]. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [59, 60].

4.2. Diagnosemitteilung

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	<p>Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören, • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen, • 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.

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	<p>Die Wünsche der Patientin hinsichtlich der Einbeziehung in die medizinische Entscheidungsfindung sollen berücksichtigt werden.</p>

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.

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 [50, 51]. 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 [61–65]:

- 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 Psychoonkologie)

Aufklärung über die Behandlung

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform, insbesondere wenn eine Patientinnen-bezogene 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: Möglichkeit der eventuellen Anlage eines Anus präters 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) [66-68].

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 [53, 54, 69, 70]. Hierzu zählt auch, dass Patientinnen über „normale und unauffällige“ Untersuchungsergebnisse und den Behandlungsverlauf informiert werden (Rückversicherung) und prognostische Informationen erhalten (Lebensplanung) [56-58].

! Die Erkrankung an einem Eierstockkrebs ist kein Notfall! Der Patientin muss zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden! !

Sie kann 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 (<http://www.bmg.bund.de/praevention/patientenrechte.html>).

Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch direkte und praktische Hilfestellungen unterstützt werden [59, 60, 71]. 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: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>). Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern [72-74]. 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 [75], Kapitel: Kommunikation).

5. Genetik, Prävention und Risikofaktoren

5.1. Genetik

Ein etablierter Risikofaktor ist die familiäre Häufung bestimmter Tumore, 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 Patientinnen mit erhöhtem Risiko für gynäkologische Tumoren.

Gemäß bestimmter Familienkonstellationen sollten Patientinnen mit Verdacht auf das Vorliegen eines familiären Brust- und Eierstockkrebs (siehe Abbildung 1) oder eines Lynch-Syndroms (siehe Abbildung 2) über die Möglichkeit einer genetischen Testung informiert werden. Bei der Erhebung der Familienkonstellation muss jedoch beachtet werden, dass aufgrund der heutigen Familiengröße diese Einteilung auch das Problem birgt, dass unter Berücksichtigung der inkompletten Penetranz, insbesondere der prädisponierenden BRCA-Gene, und einem Übergewicht an männlichen Angehörigen eine Familie scheinbar die Kriterien nicht erfüllt, obwohl eine genetische Prädisposition vorliegt. Die Mehrheit der genetischen Veränderungen beim familiären Brust- und Eierstockkrebssyndrom werden in den Genen BRCA1 und BRCA2 gefunden. Mit dem Lynch-Syndrom sind Veränderungen in den Mismatch-repair-Genen (MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS2) assoziiert.

Abbildung 1: Kriterien zur Durchführung einer Genanalyse von BRCA1 und BRCA2 bei einer Indexperson der Familie [76]

Familien (entweder mütterlicherseits oder väterlicherseits) mit Erkrankung von mindestens:

- drei Frauen an Mammakarzinom*
- zwei Frauen an Mammakarzinom, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr,
- einer Frau an Mammakarzinom und einer Frau an Ovarialkarzinom*
- zwei Frauen an Ovarialkarzinom*
- einer Frau an Mamma- und Ovarialkarzinom*
- einer Frau an Mammakarzinom, mit 35 Jahren oder jünger,
- einer Frau an bilateralem Mammakarzinom, mit 50 Jahren oder jünger oder
- einem Mann an Mammakarzinom und einer Frau an Mamma- oder Ovarialkarzinom*

*unabhängig vom Alter

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

gerechtfertigt, wenn eine Hochrisiko-Situation vorliegt. Diese liegt vor, wenn, mittels Berechnung durch ein kommerziell erhältliches Risikokalkulationsprogramm, bei der zu untersuchenden Person eine Wahrscheinlichkeit von mindestens 20% und /oder eine lebenslange Brust-/oder Eierstockkrebswahrscheinlichkeit von mindestens 30% ermittelt wird.

Abbildung 2: Kriterien zur Durchführung einer HNPCC-Analyse bei einer Indexperson der Familie [76]

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/siegelringzelligen 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

Nach aktuellen Schätzungen, beruhend auf populationsbasierten Daten, haben Trägerinnen einer BRCA1-Mutation bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 46–65% für Brust- und 39% für Eierstockkrebs. BRCA2-Mutationsträgerinnen erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 45% mit einem zudem späteren mittleren Erkrankungsalter an einem Mammakarzinom. Gleichzeitig ist bei BRCA2-Mutationen die Wahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom mit 11–22% erheblich niedriger. Diese Daten relativieren scheinbar die zunächst hohen Penetranzdaten (bis zu 80% für ein Mammakarzinom, 23–54% für ein Ovarialkarzinom), die aus einem Pool von Hochrisikofamilien generiert wurden, in denen annehmbar auch modifizierende Gene angereichert waren. Der Einfluss modifizierender Gene auf die Penetranz bei BRCA-Mutationsträgerinnen wurde durch mehrere Publikationen des internationalen CIMBA-

Konsortiums (Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2) mittlerweile bestätigt [77-79]. Frauen mit einer MSH2 oder MLH1 Mutation haben bis zum Alter von 40 Jahren mit 1% noch ein geringes Risiko an einem Eierstockkrebs zu erkranken, das dann jedoch bis zum 70. Lebensjahr mit 24% (MSH2) bzw. 20% (MLH1) stark ansteigt [80-85].

Definition von Qualitätsanforderungen

Das Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GenDG) regelt die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen an den in Abbildung 1 und Abbildung 2 definierten Risikopopulationen wie auch an den mit hohem Risiko behafteten Angehörigen [86]. Darunter fallen die Durchführung der genetischen Analysen, die Verwendung genetischer Proben und der Ergebnisse der genetischen Untersuchung und die genetischen Beratung [86]. Dies betrifft 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 [87]. Die entsprechenden Anforderungen für genetische Untersuchungen bei der Risiko Population sind im Abschnitt B5 niedergelegt und sind bis zum 30. September 2013 von allen mit der Durchführung befassten Laboratorien zu erfüllen [88]. Empfehlungen zur Durchführung der humangenetischen Diagnostik wurden ebenfalls in der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker festgelegt [89]. Auf der Internetseite der Deutschen Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/familiaerer-krebs.html>) sind insbesondere die Zentren in Deutschland aufgeführt, die nach diesen Vorgaben anhand entsprechender Fallzahlen, Verträge mit den Kassen und langjähriger Erfahrung in kompetenter Art und Weise die Versorgung von Angehörigen dieser Risikopopulationen gewährleisten [90].

5.2. Prävention

5.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Mortalität bei hereditärem Ovarialkarzinom.
	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1], Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [11, 80, 82-85, 91-101]

5.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation sollte nach abgeschlossener Familienplanung, jedoch nach dem 40. Lebensjahr oder 5 Jahre vor der jüngsten in der Familie an Ovarialkarzinom Erkrankten, die prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie angeboten werden.
Level of Evidence 2+	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [11, 80, 82-85, 91-101]

Bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO)

Bei Patientinnen mit Mutationen von BRCA 1 oder BRCA 2 kann durch eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) das Erkrankungsrisiko für ein Ovarial- oder Tubenkarzinom um 80 bis > 90% gesenkt werden [91-94]. Keine andere Methode hat bislang eine vergleichbare Effektivität gezeigt.

Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation oder anderer Risiko-Konstellation (siehe Kapitel 5) sollten bezüglich einer prophylaktischen BSO beraten werden. 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 [91-93]. Der geeignete Zeitpunkt für den prophylaktischen Eingriff liegt bei BRCA 1-Mutationsträgerinnen ab einem Alter von 35-40 Jahren und bei BRCA 2-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 [2] .

Die bilaterale BSO in der Prämenopause kann zu einem schnellen Einsetzen klimakterischer Beschwerden führen. In einer prospektiven Kohorte von 462 Patientinnen mit BRCA 1/2-Mutation und ohne Ovarial- oder Mammakarzinom wurde gezeigt, dass eine kurzfristige Hormontherapie (HT) zur Behandlung klimakterischer Beschwerden nicht den prophylaktischen Effekt einer BSO beeinflusst [102]. Die onkologische Sicherheit einer HT bei adnektomierten Mutationsträgerinnen ist aufgrund der Ergebnisse dieser kleinen Studie nicht bewiesen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass eine Ovarektomie prämenopausaler Frauen u. a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, so dass die HT neben der Behandlung klimakterischer Beschwerden auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte [97, 103].

Studien zeigen, dass bei ca. 2,3% der Mutationsträgerinnen im Rahmen der BSO Ovarialkarzinome als Zufallsbefund entdeckt werden [91, 94].

Der Vergleich von Risikopatientinnen mit oder ohne BSO zeigt keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Lebensqualität, allerdings eine verringerte Angst und verbesserte Wahrnehmung des Ovarialkarzinom-Risikos auf der einen, aber eine Verschlechterung der hormonabhängigen Beschwerden und Sexualfunktion auf der anderen Seite nach BSO [98].

5.3. Risikofaktoren

5.3.1. 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 [104]. 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 [105]. 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 [106].

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) [107].

5.3.2. 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, 0,69–0,73). 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 [108]. 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) [109].

5.3.3. 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 Anwendungsjahr. Dieser Effekt war nicht signifikant [110]. 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 [111]. 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 den der Nicht-Anwenderinnen [112].

5.3.4. Menarche- und Menopausenalter

Bisher wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Menarche bzw. Menopausenalter und Ovarialkarzinom festgestellt [113, 114].

5.3.5. Parität und Laktation

Parität und Laktation sind invers mit dem Risiko für seröse Ovarialkarzinome assoziiert [115]. Demgegenüber wurde Infertilität mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom in Zusammenhang gebracht [116].

In zwei Kohortenstudien wurde im Gegensatz zu früheren Untersuchungen kein Effekt der Anwendung von Clomifen oder Gonadotropinen auf das Ovarialkarzinomrisiko beobachtet. [117, 118]. 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 Erstevaluierung 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 [119].

5.3.6. Body Mass Index (BMI)

Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurde, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war, RR 1,3 (95 % CI, 1,1–1,5) [120]. Jüngere Beobachtungsstudien haben diese Daten unterstützt. Interessanterweise ist das Risiko eines erhöhten BMI bei Anwendung einer HT weniger ausgeprägt, so dass möglicherweise ähnliche Mechanismen für die Risikosteigerung verantwortlich sind [121].

6. Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

6.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Für keinen der bisher untersuchten biochemischen Parameter lässt sich eine hinreichende Assoziation zwischen Nachweis und Prädiktion/Prognose darstellen.
	<u>Primärstudien:</u> [122-132]

6.2.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Als etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms sollen verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Tumorstadium, • Postoperativer Tumorrest, • Alter, • Allgemeinzustand, • Histologischer Typ, • Tumorgrading, • Leitlinien-gerechte Therapie.

Die histologische Klassifikation der Ovarialkarzinome und anderer Ovarialtumoren erfolgt gemäß WHO Klassifikation [133]. Hierbei sind morphologisch bisweilen sehr ähnliche, tumorbiologisch jedoch erheblich differente Läsionen mit ihren Subtypen voneinander abzugrenzen, z.B. Ovarialkarzinome, peritoneale Karzinome, Borderlinetumoren, Keimzelltumoren, Keimstrang-Stromatumoren, und Ovarialmetastasen anderer Primärtumoren. Bei diagnostisch schwierigen Fällen kann eine spezialisierte histopathologische Zweitbegutachtung von Vorteil sein. Die Borderlinetumoren und die Ovarialkarzinome werden nach der WHO-Klassifikation in seröse, muzinöse, endometroide, klarzellige, transitionalzellige, plattenepitheliale, gemischte sowie undifferenzierte/unklassifizierte Typen eingeteilt. Zukünftig werden seröse Ovarialkarzinome in morphologisch und tumorbiologisch unterschiedliche low-grade seröse Karzinome und high-grade seröse Karzinome unterteilt.

Für das histologische Grading der Ovarialkarzinome existieren verschiedene dreistufige Gradierungssysteme. Neben den Angaben in der WHO Klassifikation sind das insbesondere das FIGO Grading System [134], das GOG Grading System [135] und das Gradingssystem nach Silverberg [136]. Es wird erwartet, dass sich typspezifische Gradierungssysteme etablieren werden, wie das für die serösen Ovarialkarzinome bereits in Form eines zweistufigen Grading vorgeschlagen wurde [137].

Für die Feststellung und Kommunikation des Tumorstadiums der Ovarialkarzinome kommen die TNM-Klassifikation und die inhaltlich sehr nahe stehende FIGO-Klassifikation zur Anwendung [138].

In der pathologischen Diagnostik der Ovarialkarzinome zeichnen sich für die nahe Zukunft wichtige neue Aspekte ab (Aktualisierung der WHO und FIGO Klassifikationen).

Prognosefaktoren

Bislang sind vorwiegend klinische Faktoren wie das Tumorstadium, Alter, Allgemeinzustand und der postoperative Tumorrest nach Primäroperation etablierte unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Unter den tumorbiologischen Parametern haben bislang alleine der histologische Subtyp und das Grading prognostische Relevanz.

Neben der präoperativen Tumorlast, ausgedrückt im Tumorstadium, haben mehrere vor allem retrospektive oder Beobachtungsstudien die prognostische Bedeutung des postoperativ verbliebenen Tumorrests zeigen können. Untersuchungen anhand von großen Studienkollektiven zur platin/taxan-basierten Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom haben ein unabhängig ansteigendes Risiko mit abnehmendem Resektionserfolg für das progressionsfreie und Gesamtüberleben gezeigt. Der deutlichste Überlebensvorteil wurde dabei in der größten deutschen Untersuchung zu diesem Aspekt nach makroskopischer Komplettresektion (Tumorrest = 0 mm) beobachtet, zudem in geringerem Ausmaß nach Resektion auf 1-10 mm größten sichtbaren Tumorrest. Diesen Analysen zufolge zeigt sich zudem eine Prognoseverbesserung durch intraabdominale Komplettresektion in allen separat betrachteten Tumorstadien (FIGO IIB-IV). Beim frühen Ovarialkarzinom hat neben der Komplettresektion vor allem die Qualität des operativen Stagings prognostische Bedeutung.

Das Alter ist ein weiterer bedeutender Prognosefaktor, der sich in epidemiologischen Erhebungen und Beobachtungsstudien nachweisen lässt. Die genauen Gründe hierfür sind bislang unklar, allerdings spielen vermutlich weniger tumorbiologische als vielmehr physiologische und therapeutische Begleitfaktoren sowie Komorbiditäten eine wichtige Rolle. Es gibt bislang kein prospektiv validiertes Assessment, das einen fehlenden Nutzen einer Standardtherapie bei Älteren gezeigt hat. Insofern gibt es derzeit keinen Grund, allein anhand des numerischen Alters Einschränkungen der Therapie vorzunehmen. Abwägungen für oder gegen bestimmte therapeutische Maßnahmen bei Älteren oder deren Ausmaß können nur individuell erfolgen.

Es gibt Hinweise, dass die Qualität der Behandlung prognostischen Einfluss hat, und dass eine Therapie in gynäkologisch-onkologischen Zentren durch onkologisch qualifizierte Gynäkologen von Vorteil ist, allerdings basieren diese Erkenntnisse auf Beobachtungsstudien und haben daher ein hohes Verzerrungspotential.

Zur prognostischen Wertigkeit des optimalen Intervalls zwischen Operation und Beginn der nachfolgenden Chemotherapie kann derzeit keine Aussage gemacht werden, sofern die Chemotherapie binnen 6 Wochen nach der Operation erfolgt.

Es liegen derzeit keine validen Daten vor, die eine Chemo-Sensitivitätstestung außerhalb kontrollierter Studien rechtfertigen. Fall-Kontrollstudien aus den späten 90er Jahren ließen einen Nutzen der Chemo-Sensitivitätstestung vermuten, allerdings konnte dieser Zusammenhang in der bislang einzigen nicht-verblindeten randomisierten Studie zur Wertigkeit eines Chemosensitivitäts-Assays bei Patientinnen mit platin-

resistentem Ovarialkarzinomrezidiv nicht bestätigt werden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Ansprechen oder Überleben gezeigt.

Die prognostische und/oder prädiktive Wertigkeit tumorbiologischer Faktoren konnte in einzelnen Untersuchungen gezeigt werden, die Bestätigung an größeren Kollektiven fehlt jedoch.

Einzig der histologische Subtyp und das Grading sind von gesicherter prognostischer Relevanz. Klarzellige und muzinöse Tumoren weisen eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometrioiden Karzinome und sprechen schlechter auf eine konventionelle platinhaltige Kombinationschemotherapie an. Somit ist eine klarzellige oder muzinöse Histologie ein negativer Prädiktionsfaktor für eine platin-basierte Chemotherapie, welcher allerdings aufgrund mangelnder etablierter Alternativen bislang keine klinischen Auswirkungen hat.

Das histopathologische Grading hat ebenfalls prognostische Relevanz. Verschiedene retrospektive und Beobachtungsstudien haben eine ungünstige Prognose mit steigender Entdifferenzierung zeigen können. In der klinischen Praxis hat dieser prognostische Wert alleinig beim Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie des gut differenzierten (G1), frühen Ovarialkarzinoms FIGO Stadium IA eine Bedeutung.

Für andere tumorbiologische Marker wie HER-2, Bcl-2, p53, THBS, VEGF oder für p16Ink4a und pRb u.a.m. finden sich bislang keine eindeutigen, teils widersprüchliche Ergebnisse im Sinne prognostischer oder prädiktiver Relevanz. Zukünftige translationale Forschungsansätze sollten aber weiter die Bedeutung tumorbiologischer Faktoren für die Prognose und Prädiktionsanalyse beim Ovarialkarzinom untersuchen.

Ebenso spielt die Genomanalyse zur Vorhersage der Prognose oder des Therapieansprechens beim Ovarialkarzinom in der klinischen Routine derzeit keine Rolle. Genetische und proteomische Testungen haben aber vielleicht das Potential, spezifische Gene und neue Ovarialkarzinom-spezifische Marker zu identifizieren, welche möglicherweise in Zukunft das Verständnis der Erkrankung verbessern und neue Methoden zur Früherkennung oder Prädiktionsanalyse ermöglichen. Auch die Analyse von BRCA-Mutationen hat derzeit keinen etablierten Nutzen zur Prognose- oder Prädiktionsbestimmung beim Ovarialkarzinom. Obwohl es Hinweise auf eine verbesserte Prognose bei BRCA-Mutationsträgerinnen gibt, ist bislang unklar, ob dies auf einen inherenten biologischen Unterschied bei der Entstehung oder auf eine gesteigerte Sensitivität gegenüber platin-basierten Chemotherapien oder andere Faktoren zurückzuführen ist.

7. Operative Therapie

7.1. Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms

7.1.1. Umfang der operativen Therapie (Staging)/Operationsschritte

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	<p>Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Längsschnittlaparotomie, • Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, • Peritonealzytologie, • Biopsien aus allen auffälligen Stellen, • Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen, • Adnexektomie beidseits, • Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen, • Omentektomie mind. infrakolisch, • Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp), • Bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

Als „frühes“ Ovarialkarzinom wird eine auf das Becken beschränkte Erkrankung bezeichnet (FIGO Stadien I bis IIA). 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 Tumoresektion 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 maius und minus, Dünndarm vom Treitz´schen Band bis Ileocoecalklappe incl. 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 Douglasschen Raum, dem Blasenperitoneum, der Beckenwände bds, den paracolischen Rinnen bds. und den Zwerchfellkuppen bds. Weitere notwendige Schritte sind die Adnexektomie beidseits, sofern keine Option der Fertilitätserhaltung besteht. Gleiches gilt für die Hysterektomie. Das weitere Staging umfasst die infragastrische oder infracolische 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“ [139].

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 Nierengefäßsstiel, 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% [139].

7.1.2. Management des inkomplett operierten frühen Ovarialkarzinoms

7.2.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkologen erfolgen.

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% [140], 30% [141], 46% [142] bzw. 60% [143] noch weitere Tumorreste gefunden werden. Bei diesen Patienten 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 [139].

7.1.3. Fertilitätserhalt

7.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
0	Bei unilateralem Tumor im Stadium FIGO I kann unter der Voraussetzung eines adäquaten Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden.
Level of Evidence 4	<u>Primärstudien:</u> [144-158]

7.4.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Die Patientin mit einem frühen Ovarialkarzinom soll über ein in Abhängigkeit der Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden.

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 [153].

Bei unilateralem serösen, muzinösen oder endometrioiden 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 müssen engmaschige Nachsorgen erfolgen.

7.1.4. Endoskopische Operationsverfahren

7.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
A	Außerhalb von Studien soll ein laparoskopisches Staging nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 3	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [159-165]

Zum Vergleich laparoskopischer und offener Operationsverfahren liegen keine kontrollierten randomisierten Studien vor. Ein systematisches Cochrane Review der vorliegenden Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien konnte keine hilfreiche Aussage zum Stellenwert der Laparoskopie in der Behandlung des frühen Ovarialkarzinoms treffen [159].

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 [159]. 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.

7.2. Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

7.2.1. Operationsziel

7.6.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Das Ziel der Primär-Operation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.

Die Prognose wird wesentlich durch das Ausmaß der operativen Tumorentfernung bei der Primäroperation bestimmt. Die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen ist mit einem längeren Überleben. In einer Metaanalyse an mehr als 3.000 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-III B um ca. 60 Monate verlängerte, im Stadium FIGO IIIC um ca. 47 Monate und selbst im Stadium FIGO IV 30 Monate gewonnen werden konnten[166]. Patientinnen mit Resttumor ≤ 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-III B ca. median 11 Monate, FIGO IIIC ca. median 5 Monate, FIGO IV ca. median 2 Monate).

Im Rahmen einer Debulkingoperation wird makroskopische Tumorfreiheit häufiger durch einen gynäkologischen Onkologen erreicht als durch nicht in dieser Form spezialisierte Operateure[167].

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 tumorbehaftetem 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 maius unter Mitnahme der milznahen Anteile dient neben dem Debulking auch der Exploration der Bursa omentalis. Ggf. muss auch das tumorbehaftete 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. Oberbaueingriffe 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.

Für die systematische Lymphonodektomie (LNE) wurde bisher ein Überlebensvorteil prospektiv nicht nachgewiesen – auch wenn retrospektive Analysen diesen als möglich aufzeigen [168]. Wenn eine Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Stadium indiziert erscheint, sollte sie als systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bis zur Vena renalis durchgeführt werden [169]. Der größte mögliche Benefit wird bei intraabdominal kompletter Tumorresektion erwartet. Bei Tumorrest bis 1cm 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 wird derzeit in der internationalen randomisierten AGO LION Studie (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712218>) untersucht.

7.2.2. Multiviszerele Resektionen

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Multiviszerele 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.

Multiviszerele 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 ultra-radikale Operationsschritte gezeigt werden, prospektiv randomisierte Studien hierzu fehlen allerdings [170]. 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 potentielle prognostische Nutzen dieser Operation oftmals die Risiken der möglichen Komplikation.

7.2.3. Inadäquat operiertes Ovarialkarzinom

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
A	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.
Level of Evidence 4	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [42, 166, 167, 171-184]

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.

7.2.4. OP-Zeitpunkt und präoperative Chemotherapie

7.9.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Es gibt keinen Vorteil für eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation.
	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [185-190]

7.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
A	Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [185-190]

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 Studien lässt sich mittlerweile eine klare Empfehlung für die primäre Debulking-Operation und gegen eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Intervall-OP und postoperativer Chemotherapie aussprechen [185, 187-189].

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 [187].

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 [188].

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 Carboplatin-haltiger 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 Intervall-Operation [185].

Da es gegenwärtig keine Möglichkeit gibt, den Operationserfolg präoperativ vorauszusagen, sollte jede Patientin mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom einer primären Debulkingoperation unterzogen werden.

7.2.5. Second-Look-OP

7.11.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Eine Second-Look Operation soll nicht durchgeführt werden.

Als Second-Look Operation wird eine Laparoskopie oder Laparotomie bezeichnet, die nach Primär-OP und postoperativer Chemotherapie bei fehlendem Nachweis von residuellem 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 nachgewiesen werden [191-211]. 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 frühes Ovarialkarzinom

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [139, 212-219]

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten.
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [139, 212-219]

8.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IAG2, IB G1/2 kann eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden.
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [139, 212-219]

Zwei große randomisierte Studien haben die Rolle der postoperativen Chemotherapie beim (vermeintlich) frühen Ovarialkarzinom untersucht (ICON 1 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 ICON 1 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-Jahresüberlebensrate um 8 % von 75% auf 82%) als auch des progressionsfreien Überlebens (Verbesserung der progressionsfreien Fünf-Jahresüberlebensrate um 11 % von 65% auf 76%) profitieren, ohne dass dieser Benefit

durch eventuelle Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie in Frage gestellt wird [215].

Für die niedrig bis mittleren Risikokollektive (Stadium IAG2, IB G1/2) gibt es Hinweise aus einer Subgruppenanalyse, dass diese bzgl. des Gesamtüberlebens weniger von der Therapie profitieren [212].

Substanzen, Mono- oder Kombinationstherapie und Dauer der Therapie

8.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Therapie sollte Carboplatin enthalten und über 6 Zyklen andauern.
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1], Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [160, 215, 220-232]

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 [226]. In den randomisierten Studien ACTION und ICON1 wurden mindestens 4 Zyklen gefordert, bei der Mehrzahl der Patienten 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 fehlen Daten.

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die First-Line Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIb-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m ² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.
Level of Evidence 1++	<u>Leitlinien:</u> NICE 2011 [233], NHS TA91 [234] <u>Primärstudien:</u> [235-246]

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB-IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [247, 248]

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5) / Paclitaxel (175 mg/m² 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 taxan-freien Platintherapie hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen [243]. 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) [249]. 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 überlegenen Lebensqualität [245].

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 [247, 248]. Daten zum Gesamtüberleben liegen (noch) nicht vor.

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 [250]. 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.

Zur hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) gibt es derzeit nur Daten aus Phase II Studien, in denen heterogene Therapieregime in kleinen Patientenkollektiven untersucht wurden. Daher sollten gegenwärtig IP-Chemotherapie sowie HIPEC nicht außerhalb kontrollierter klinischer Studien eingesetzt werden.

Dosisdichte und Dosisintensität

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Veränderungen von Dosisdichte oder Intensität sollten nur innerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [251-263]

Modifikationen der Dosisdichte und Dosisintensität wurden in zahlreichen retrospektiven und prospektiven Studien untersucht [251-263]. Obwohl durch Erhöhung der Chemotherapiedosis 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 und deutliche Verlängerung sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben beobachten [253]. Aufgrund zahlreicher methodischer Schwächen muss auch dieses Regime jedoch zunächst in weiteren Studien überprüft werden, bevor ein Einsatz im Alltag empfohlen werden kann.

Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden*. <small>*Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Bevacizumab vor (siehe 8.9.)</small>
Level of Evidence 1+	<u>Primärstudien:</u> [247, 248, 264-271]

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 [247, 248, 264-271].

Einzig für die Wirksamkeit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit Bevacizumab liegen Daten in Hinblick auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor (siehe Kapitel 8.2).

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 klarzelligigen 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 [123, 124, 166, 176, 184, 272-287].

Therapiemonitoring

8.9.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Zur Identifikation von Schwierigkeiten in der Behandlung kann die systematische Erfassung der Lebensqualität der Patientin hilfreich sein.

Während der Chemotherapie kann das Ansprechen durch klinische, sonographische oder schnittbildiagnostische Methoden beurteilt werden. Auch der Tumormarker CA-125 eignet sich meist zur Beurteilung des Ansprechens, sofern er vor Beginn der Therapie erhöht war. Da jedoch einerseits die überwiegende Mehrheit der Patientinnen auf die Erstlinientherapie anspricht und andererseits bei Nichtansprechen, ohne dass ein klinischer Progress vorliegt, auch keine Therapieumstellung sinnvoll ist, wird ein rein klinisches Therapiemonitoring derzeit favorisiert.

Die Lebensqualität der Patientin sollte im Verlauf der Therapie und Nachsorge regelmäßig beurteilt werden.

9. Rezidivtherapie

9.1. Rezidivpopulationen

9.1.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	<p>Platin-sensitives 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 platin-sensitiven Ovarialkarzinom-Rezidive. 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>Platin-resistentes Ovarialkarzinom: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe mit platin-refraktärem Ovarialkarzinom-Rezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.</p>
	<p><u>Leitlinien:</u> SIGN [1], NHS TA91 [234] <u>Primärstudien:</u> [43, 288-296]</p>

Die Rezidiv- bzw. Progressionsdiagnose kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden [295, 297]. Anhand dieser kann eine Einteilung der Rezidive bezüglich deren Platinsensitivität in Verhältnis zum Intervall zur letzten platinhaltigen Chemotherapie erfolgen [298]. Patientinnen, welche nicht im Rahmen der Primärtherapie mit Platin behandelt wurden, gelten stets als platin-sensitiv.

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 [43, 234].

9.2. Systemische Rezidivtherapie

9.2.1. Platin-resistentes Rezidiv

9.2.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Eine Kombinationstherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie.
	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [234] <u>Primärstudien:</u> [288, 289, 291, 299-306]

9.3.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen.
	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [234] <u>Primärstudien:</u> [288, 289, 291, 299-306]

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit platin-resistentem 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"> • Pegyliertes liposomales Doxorubicin, • Topotecan, • Gemcitabine, • Paclitaxel wöchentlich.
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [234] <u>Primärstudien:</u> [288, 289, 291, 299-306]

Beim platin-resistenten 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 [291]. Bei Taxan-naiven Patientinnen zeigen Topotecan und Paclitaxel ähnliche Wirksamkeit [289, 300]. Gemcitabine wurde in 2 Studien im Vergleich zu pegyliertem liposomalen Doxorubicin untersucht. Beide Studien waren als Überlegenheits-Studien gegenüber pegyliertem liposomalen Doxorubicin geplant und verfehlten ihren primären Endpunkt, beide Substanzen scheinen jedoch ähnlich aktiv zu sein [302, 303]. Eine Akylantientherapie mit Treosulfan oder Canfosfamide war

einer Therapie mit Topotecan bzw. pegyliertem-liposomalem Doxorubicin unterlegen [299, 307]. Bisher konnte kein Effektivitätsvorteil für eine Kombinationschemotherapie bei platinresistentem Rezidiv aufgezeigt werden [305]. 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 [288, 289, 291, 299-305, 308]. Es gibt Hinweise auf eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Topotecan oder Paclitaxel [309] (liegt außerhalb der Zulassung). Dem Therapieziel „Optimierung der Lebensqualität“ kommt in der platinresistenten Situation besondere Bedeutung zu [310].

9.2.2. Platin-sensitives Rezidiv

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	<p>Patientinnen mit platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten. Folgende Kombinationen können in Betracht gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin / Gemcitabin /Bevacizumab*, • Carboplatin/Pegyliertem liposomalem Doxorubicin, • Carboplatin / Paclitaxel, • Carboplatin / Gemcitabin, <p>*bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie.</p>

Durch die Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin/Gemcitabine konnte das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate gegenüber der alleinigen Chemotherapie deutlich verbessert werden [311]. Daten zur Lebensqualität liegen in diesen Studien jedoch nicht vor. 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 partiell platin-sensitiven und platin-sensitiven Ovarialkarzinom konnten die Kombinationen aus Carboplatin/Paclitaxel [290] und Carboplatin/Gemcitabine [312] 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 [313].

Des Weiteren konnte ein Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben bei Patientinnen, die mit der Kombination aus Trabectedin und pegyliertem liposomalen Doxorubicin behandelt wurden, im Vergleich zu einer Monotherapie aus pegyliertem liposomalem Doxorubicin beobachtet werden; wobei dieser Effekt nur in der Subgruppe der partiell platin-sensitiven Rezidive beobachtet wurde [314].

9.3. Operative Rezidivtherapie

9.6.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Der Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studiendaten mit hohem Evidenzniveau belegen, retrospektive Daten sprechen für einen möglichen klinischen Nutzen.
	Leitlinien: SIGN [1] Primärstudien: [315-320]

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Ziel der Rezidiv-Operation sollte die makroskopische Komplettresektion sein.
Level of Evidence 2+	Leitlinien: SIGN [1] Primärstudien: [315-320]

Zum Stellenwert der Rezidivoperation existieren bisher nur retrospektive Studien. Wahrscheinlich profitieren nur Patientinnen mit platin sensitivem Rezidiv, die im Rahmen der Rezidivoperation tumorfrei operiert werden können [317-319, 321, 322]. Als prädiktiv günstige Parameter für das Erzielen der Tumorfreiheit wurden ein guter Allgemeinzustand, Tumorfreiheit nach Primäroperation und kein Nachweis von Aszites beim Rezidiv validiert (AGO-Score) [320]. Demzufolge kann Patientinnen mit platin sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv (therapiefreies Intervall > 6 Monate), bei denen Tumorfreiheit erreichbar scheint, die Rezidivoperation angeboten werden. Es gibt keine Daten, die eine Prognoseverbesserung durch eine Rezidivoperation bei platinresistentem Ovarialkarzinomrezidiv aufzeigen.

10. Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie, Palliativmedizin

10.1. Nachsorge und Rehabilitation

10.1.1. Rehabilitation

10.1.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	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.

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/zu mindern, 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.

10.1.2. Nachsorge

10.1.2.1. Ziele

10.2.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Ziele der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung therapieassoziiertes Nebenwirkungen, das Angebot rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung und Reintegration, die Verbesserung der Lebensqualität und die Erkennung des Rezidivs.

Die Nachsorge umfasst die Erkennung der Rezidivkrankung, die Behandlung therapieassoziiertes Nebenwirkungen, das Angebot und die Einleitung rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung sowie den Einsatz von Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität.

Patientinnen fürchten am häufigsten das Rezidiv und das erkrankungsbedingte Versterben. Sie erwarten von der Nachsorge zur Reduktion ihrer Angst die Bestätigung der Rezidivfreiheit bzw. die Verbesserung der Prognose aufgrund des frühen Beginns einer Rezidivtherapie. Diese Hoffnung kann allerdings bislang nicht durch Studiendaten unterlegt werden.

10.1.2.2. Maßnahmen

10.3.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Der routinemäßige Einsatz einer CA 125 Bestimmung führt nicht zu einer Verlängerung des Überlebens.
	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [43, 323, 324]
10.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung soll in der Nachsorge bei symptomfreier Patientin nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [43, 323, 324]
10.5.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Die Nachsorge soll eine sorgfältige Anamnese-Erhebung, die körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer Spiegel- und Tastuntersuchung, die rektale Untersuchung und die Vaginalsonographie umfassen.

Ovarialkarzinompatientinnen werden nach der Primärtherapie einer routinemäßigen Nachsorge zugeführt. Medizinische Nachsorgestrategien beinhalteten früher häufig Laboruntersuchungen insbesondere CA 125-Bestimmungen und apparative Untersuchungen in regelmäßigen Intervallen. Ein Ziel dieser Vorgehensweise war die Früherkennung des Rezidivs mit konsekutiver Einleitung einer spezifischen Therapie, die zur Verlängerung des Gesamtüberlebens führen sollte. Bisher lagen keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vor, welche die Effektivität solcher Nachsorgestrategien nachgewiesen haben [323]. 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 [43]. 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 somit 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.

In einer Übersichtsarbeit zu bisherigen Studien über Nachsorgestrategien wurde hervorgehoben, dass deren Endpunkt Feststellung des Rezidivs war [324]. Dies ist problematisch, da die Zeit bis zur Detektion des Rezidivs kein adäquater Surrogatmarker für Gesamtüberleben ist.

10.1.3. Postoperative Hormontherapie (HT)

10.6.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Zur Sicherheit einer Hormontherapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden.
	<u>Primärstudien:</u> [325-328]

10.7.	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Hormontherapie kann nach behandeltem Ovarialkarzinom nicht empfohlen werden. Im Einzelfall kann sie erwogen werden, insbesondere bei erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität.
Level of Evidence 2+	<u>Primärstudien:</u> [325-328]

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 dem einzigen monoinstitutionellen RCT mit 125 Patientinnen, der weder placebokontrolliert noch verblindet war, fand sich nach einem Follow-up von ≥ 48 Monaten kein signifikanter Unterschied zum krankheitsfreien bzw. Gesamtüberleben zwischen HT-Anwenderinnen und Kontrollen [325].

Die drei vorliegenden Beobachtungsstudien sind zwar z. T. etwas umfangreicher [328], 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 [326, 327].

10.2. Psychoonkologie

10.8.	Konsensbasiertes Statement
KKP	Psychosoziale Interventionen haben einen positiven Einfluß auf die Lebensqualität, die psychische Befindlichkeit und die Verarbeitung der Krankheit.
10.9.	Konsensbasiertes Statement
KKP	Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar.
10.10.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Eine psychoonkologische Beratung und Unterstützung sollte allen Patientinnen und Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden.
10.11.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Das Thema Sexualität sollte immer aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.

Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom weisen eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [329-331]. Studien zur psychiatrischen Komorbidität zeigen eine Prävalenz von 35% für eine mittelgradige Depression [332-335]. 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 [336, 337]. Beeinträchtigt sind bei den Patientinnen in der Regel Appetenz, Lubrikation oder Orgasmusfähigkeit einhergehend mit negativen Auswirkungen auf die Paarbeziehung. Ebenso leiden die Patientinnen häufig unter Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Die Behandlung eines Ovarialkarzinoms, die in der Regel mit einer beidseitigen Ovarektomie 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 [338]. 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 [334].

Die psychoonkologische Beratung und Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar [329, 331, 339-341] (siehe hierzu auch die S3-Leitlinie zur Psychoonkologie unter <http://leitlinienprogramm->

onkologie.de/Leitlinien.7.0.html). 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 [342]. 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 [343] (siehe S3-Leitlinie Psychoonkologie). Alle psychoonkologischen Interventionen sollten am individuellen Bedarf der Patientin ausgerichtet werden [344]. Zur Feststellung des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs können einschlägige Screeningverfahren eingesetzt werden [345]. 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 [329].

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 [346].

10.3. Palliativmedizin

10.12.	Konsensbasiertes Statement
KKP	Der richtige Zeitpunkt zum Einsatz palliativmedizinischer Maßnahmen hängt in erster Linie vom Bedürfnis der Patientin und dem individuellen krankheitsabhängigen Bedarf ab.
10.13.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Patientinnen, die in erster Linie einen palliativmedizinischen Betreuungsbedarf haben, sollten einem Programm der spezialisierten Palliativversorgung zugeführt werden.
10.14.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod. Sie erfolgt bedarfsgerecht als allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung.
10.15.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	In der Palliativsituation sollten alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden.

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 [347, 348]. Für weitergehende Angaben zur Frage der Versorgungsstrukturen wird auf die S3-Leitlinie zur onkologischen Palliativmedizin im Leitlinienprogramm Onkologie verwiesen (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>)

Palliativmedizinischen 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:

- Anti-Emetika
- Anti-Sekretorika
- 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 [1]. 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 [349]. Zur Behandlung stehen systemtherapeutisch in Abhängigkeit vom Platinsensitivitätsstatus oben genannte Chemotherapien bzw. Kombinationen zur Verfügung (vgl. 9.2 Systemische Rezidivtherapie). Bei systemtherapeutisch refraktärem Aszites konnte durch Catumaxomab eine Verlängerung des punktionsfreien Intervalls gezeigt werden im Vergleich zu Patientinnen, die mit alleiniger Paracentese behandelt wurden [350]. Eine andere Studie konnte hingegen in einem platinrefraktären bzw. -resistenten Kollektiv nur eine geringe Effektivität dieser Substanz mit Responderaten < 10% aufzeigen [351].

Zur lokalen Therapie des systemtherapeutisch refraktären Pleurergusses wurde in einer Metaanalyse gezeigt, dass die Talkumpleurodese der Pleurodese mit Mitoxantron oder Tetracyclinen überlegen ist [352]. Neben Talkum besteht unter anderem auch die Möglichkeit der Therapie mit Silbernitrat, Povidon-Iod oder Dauerdrainagesystemen [1, 349, 353-355]. Die entsprechend korrelierende Symptombelastung durch Luftnot, Schmerz und Übelkeit soll darüber hinaus pharmakologisch entsprechend der palliativmedizinischen Leitlinie (siehe Leitlinienprogramm Onkologie: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) erfolgen.

11. Borderlinetumoren (BOT)

11.1. Definition

11.1.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Borderline-Tumore sollen nach WHO charakterisiert und subtypisiert werden. Dies soll die Charakterisierung eventuell vorhandener Implantate (invasiv – nicht invasiv), sowie Angaben zur Mikroinvasion miteinschließen.

Die Klassifikation der Borderlinetumoren soll gemäß der Tumorklassifikation der WHO [133] 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 differentialdiagnostisch 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.

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

11.2. Operative Therapie

11.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 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. Bei muzinösen Borderline-Tumoren sollte die Metastasierung eines extraovariellen Tumors ausgeschlossen werden. Dazu ist zum Ausschluss einer primären Appendixneoplasie eine Appendektomie erforderlich.
Level of Evidence 2+	<u>Primärstudien:</u> [356-360]

Eine Tumorrupatur bei Verdacht auf einen BOT des Ovars sollte vermieden werden. Ziel der operativen Therapie des BOT ist stets die komplette Tumorresektion. Bei fortgeschrittenen Stadien und inkompletter Resektion fand sich ein signifikanter Einfluss auf die weitere Prognose, sowohl bezüglich der Rezidivrate, als auch des

Überlebens [356, 357]. Bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung sollte ein komplettes operatives Staging mittels Adnexektomie beidseits, Zytologie, Biopsien bzw. Resektion aller auffälligen Areale und eine Omentektomie durchgeführt werden. Die Rolle der Hysterektomie wird kontrovers diskutiert, so dass der Uterus sofern er sich intra-operativ unauffällig zeigt, bei entsprechendem Wunsch der Patientin belassen werden kann [360]. Bei vermeintlichem Stadium I ist durch die Staging-OP eine Korrektur des FIGO-Stadiums im Sinne eines upstaging bei 6-50% zu erwarten [358, 359].

11.3. Inkomplett operierte BOT

11.3.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Es gibt Hinweise, dass Zystektomie anstatt Ovarektomie, sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit höheren Rezidivraten assoziiert sind.
	<u>Primärstudien:</u> [361]

Die einfache Zystektomie des betroffenen Ovars bei BOT ist – verglichen mit der Durchführung einer Ovarektomie – mit einem ca. 4-fach höheren Rezidivrisiko verbunden, so dass die einfache Zystektomie bei noch vorhandenem gesunden 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) [361].

11.4. Fertilitätserhaltende Operation beim BOT

11.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Im Falle noch bestehenden Kinderwunsches/Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion kann ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gewählt werden. Über das erhöhte Rezidivrisiko soll aufgeklärt werden.
Level of Evidence 2+	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [362]

Eine fertilitätserhaltende Operation mit Erhalt des kontralateralen unauffälligen Adnexes kann bei bestehendem Kinderwunsch/Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion nach entsprechender Risikoberatung durchgeführt werden [362]. Unabhängig davon, ob ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gewählt wird, wird die Durchführung eines chirurgischen Staging, wie oben beschrieben, empfohlen. Insbesondere bei weiteren Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert sind (z.B. FIGO Stadium > I), sollte die Patientin über die Möglichkeit der komplettierenden Adnexexstirpation nach abgeschlossener Familienplanung aufgeklärt werden.

11.5. Systemische Therapie bei BOT

11.5.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Es gibt keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bei Borderlinetumoren.
	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [363]

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten.
Level of Evidence 1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [363]

Bisher konnte weder beim frühen noch beim fortgeschrittenen Stadium III eines BOT durch eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie eine Prognoseverbesserung aufgezeigt werden [363]. Ziel ist daher immer die operative Komplettresektion (vgl. oben). Bei Vorliegen eines invasiven Rezidivs soll dieses in Analogie zu den invasiven Ovarialkarzinomen behandelt werden.

12. Keimstrangstromatumoren des Ovars

12.1. Diagnostik

12.1.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen.

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 Antimüllerhormon (AMH) im Serum sind sensitive Marker für Granulosazelltumoren.

12.2. Operative Therapie

12.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen: <ul style="list-style-type: none"> • Untere mediane Laparotomie, • Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, • Peritonealzytologie, • Entfernung des Tumors durch Salpingo-Oophorektomie, • Bei Tumoren mit malignem Potential (Granulosazelltumor, Sertoli-Leydigzell-Tumor G2/G3 oder Steroidzell-Tumor NOS): <ul style="list-style-type: none"> ○ definitives operatives Staging analog Ovarialkarzinom, ○ Der Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei unauffälligen Lymphknoten ist nicht belegt, ○ Bei Belassen des Uterus Hysteroskopie und Abrasio empfohlen (zum Ausschluss einer Endometrium-hyperplasie oder eines Endometriumkarzinoms).
Level of Evidence 2+	<u>Primärstudien:</u> [364-367]

12.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen sollte bei jungen Patientinnen erwogen werden.
Level of Evidence 2+	Primärstudien: [146]

Die operative Therapie orientiert sich bei den Keimstrangstromatumoren an der Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnose. Bei organbegrenzten Keimstrangstromatumoren erfolgt eine unilaterale Salpingo-Oophorektomie. Bei bilateral auftretenden Tumoren kann im Einzelfall die Möglichkeit einer organerhaltenden Tumorausschälung erwogen werden.

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 Keimstrang-Stroma-Tumoren entstanden sein könnten. Die Biopsie eines intraoperativ unauffälligen Ovars ist nicht erforderlich, ebenso, die Biopsie oder Entfernung von inspektorisch und palpatorisch unauffälligen Lymphknoten [146, 364-367].

12.3. Systemische Therapie

12.4.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Der Nutzen einer adjuvanten Strahlen-, Chemo- oder endokrinen Therapie bei kompletter Operation ist nicht belegt und wird kontrovers diskutiert.
	<u>Primärstudien:</u> [368, 369]

12.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Ab dem Stadium IC oder verbliebener Tumorreste sollte eine platinhaltige Chemotherapie erwogen werden.
Level of Evidence 2+	<u>Primärstudien:</u> [370-373]

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 sollte eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.

Allerdings konnte bis dato nicht aufgezeigt werden, dass bei Kompletresektion 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 [370-373]

12.4. 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 Ovariakarzinom 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.

13. Keimzelltumoren des Ovars

13.1. Diagnostik

13.1.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Die Diagnostik von Keimzelltumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen.

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 [374-380].

13.2. Operative Therapie

13.2.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2+	Ziel der chirurgischen Therapie ist neben der histologischen Typisierung die komplette Tumorsektion und die adäquate Stadieneinteilung unter Erhalt der Fertilität bei unauffälligem verbleibendem Genitale. Der Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei unauffälligen Lymphknoten ist nicht belegt.
	<u>Primärstudien:</u> [146, 380-389]

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 (Gershenson 1986, Kumar 2008, Billmire

2004, Marina 1999, Mahdi 2011) und Reviews zum Thema (Gershenson 2005, 2007, Pectasides 2008, Göbel 1990) 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 palpatorisch unauffälligen Lymphknoten [381].

13.3. Systemische Therapie

13.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Stadium IA soll keine adjuvante Chemotherapie erfolgen.
Level of Evidence 2+	<u>Primärstudien:</u> [390]

13.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ab dem Stadium > FIGO IA soll eine platinhaltige Chemotherapie durchgeführt werden, die risikoadaptiert aus zwei bzw. drei Zytostatika* besteht und 2-4 Kurse umfasst. *Die Chemotherapie soll in jedem Fall Platin und Etoposid enthalten. Als dritte Substanz kommen Bleomycin oder Ifosfamid infrage.
Level of Evidence 2+	<u>Primärstudien:</u> [390, 391]

13.5.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	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.

Die meisten Keimzelltumoren des Ovars werden im Stadium I diagnostiziert [146]. Bei Stadium I A bei Dysgerminom oder reinem unreifen Teratom G1 ist eine Watch and Wait-Strategie mit engmaschiger klinischer und sonographischer Kontrolle indiziert [390].

Bei den übrigen Stadium IA Tumoren sind in Abhängigkeit vom histologischem Subtyp und Grading sowohl ein expektatives Vorgehen oder auch eine Chemotherapie mit 2-3 Zyklen Cisplatin/Etoposid vertretbar. Ab dem Stadium IB, bei einer präoperativen

Tumorruptur, oder positiver Zytologie soll eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden [390-393].

Zur systemischen Therapie von Keimzelltumoren bei erwachsenen Frauen aller Stadien gibt es einen systematischen (Cochrane)-Review (Suche bis 2010) [393]. Darüberhinaus liegen Daten aus retrospektiven Kohortenstudien Frauen aller Altersstufen vor [390, 391] und einem Fallbericht vor (Raveendran 2010). Da die für Cochrane Reviews erforderliche Studienqualität aufgrund der Inzidenz limitiert ist, konnten zusammengenommen nur 32 Frauen aus zwei Studien [394, 395] 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 Extrakraniale Keimzelltumoren [025/-010] unter awmf.org).

13.4. Nachsorge

13.6.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	Die Nachsorge soll neben den allgemeinen Nachsorgeuntersuchungen die zusätzliche Bestimmung spezifischer Tumormarker umfassen.

Zur Nachsorge von Keimzelltumoren kann lediglich auf Erfahrungswerte aus klinischen Studien zurückgegriffen werden [392, 393, 396].

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.

14. Versorgungsstrukturen

14.1.	Konsensbasierte Empfehlung
KKP	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.

Es konnte gezeigt werden, dass die höchste Behandlungsqualität sowohl beim frühen, als auch beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom durch spezialisierte Gynäkoonkologen (Schwerpunkthinhaber) erreicht wird [167]. 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 post-operative Versorgung ist eine Intensivstation mit Beatmungsmöglichkeiten oftmals erforderlich. Die Durchführung einer interdisziplinären Tumorkonferenz zur Festlegung der weiteren Therapie erscheint empfehlenswert.

15. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozessen bzw. Ergebnisse dient [397]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien [398]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) sowie Statements mit hoher Evidenz (LoE 1). Diese Empfehlungen und Statements wurden durch einen Methodiker in potentielle Indikatoren überführt und von den Experten der AG Qualitätsindikatoren schriftlich nach folgenden definierten Kriterien bewertet:

1. Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem: hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch die Morbidität oder auch Mortalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden?

2. Klarheit der Definition: Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus der Leitlinie entnommen werden?

3. Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung: kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?

4. Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators: Dieses Kriterium wurde nicht bewertet, da eine Vorauswahl getroffen wurde und nur starke Empfehlungen (Empfehlungsgrad A/soll) oder Statements mit Evidenzgrad 1 aufgenommen wurden, die Evidenzbasierung des Indikators wurde für die Bewertung dargestellt.)

5. Risiken zur Fehlsteuerung: Hier wurde bewertet werden, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen. Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75% Zustimmung bei jedem Kriterium. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgten methodisch moderierte Telefonkonferenzen, in denen sowohl die angenommenen als auch die wegen eines Kriteriums nicht angenommenen Indikatoren diskutiert wurden. Danach erfolgte eine abschließende schriftliche Annahme oder Ablehnung der Indikatoren. Es wurden insgesamt 7 Indikatoren mit einer Zustimmung von mind. 75% angenommen (siehe Tabelle 3).

Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einem erforderlichen Pilottest mit Datenerhebung erfolgen.

Tabelle 3: Vorschläge für Qualitätsindikatoren der Leitliniengruppe

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

Qualitätsindikator 1: Operatives Staging frühes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit operativem Staging mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Laparotomie · Peritonealzytologie · Peritonealbiopsien · Adnexexstirpation beidseits · Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen · Omentektomie mind. infrakolisch · Bds. pelvine u. paraaortale Lymphonodektomie <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Ov.-Ca FIGO I – IIIA</p>	<p>7.0. Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Längsschnittlaparotomie · Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle · Peritonealzytologie · Biopsien aus allen auffälligen Stellen · Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen · Adnexexstirpation beidseits · Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen · Omentektomie mind. infrakolisch · Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp) · Bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie 	<p>a) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst häufig operatives Staging</p> <p>b) <i>Evidenzgrundlage</i> KKP Leitlinien: NICE 2011 [233] Primärstudien: [142, 399-406]</p>
--	--	--

Qualitätsindikator 2: Intraoperative Tumorrupitur

<p>Z: Anzahl Pat. mit intraoperativer Tumorrupitur</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Ov.-Ca FIGO IA o IB</p>	<p>Hintergrundtext zu 7.0. „Bei laparoskopischer Entfernung eines unklaren Ovarialtumors ist die komplette Entfernung unter Vermeidung einer Ruptur notwendig“</p>	<p>a) <i>Qualitätsziel</i> Keine intraoperative Tumorrupitur</p> <p>b) <i>Evidenzgrundlage</i></p>
---	--	--

Qualitätsindikator 3: Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit makroskopisch vollständiger Resektion</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Ov.-Ca \geq FIGO IIB und operativer Tumorentfernung</p>	<p>7.0. Das Ziel der Primär-OP soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein</p>	<p>a) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst häufig makroskopisch vollständige Resektion</p> <p>b) <i>Evidenzgrundlage</i> KKP Leitlinien: SIGN [1], Australian [2] Primärstudien: [166, 170, 172, 190, 317, 407-418]</p>
---	--	---

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

Qualitätsindikator 4: Operation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat., deren definitive operative Therapie durch einen Gynäkoonkologen durchgeführt wurde.</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Ov.-Ca FIGO \geq IIB nach Abschluss der operativen Therapie</p>	<p>7.0. 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.</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig operative Therapie durch Gynäkoonkologen</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 4. A Leitlinien: Australian [2] Primärstudien: [42, 166, 167, 171-184]</p>
--	--	---

Anmerkung: Gynäkoonkologe = Facharzt/Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie = Gynäkologischer Onkologe/ Gynäkologische Onkologin

Qualitätsindikator 5: Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit postoperativer Chemotherapie</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Ov.-Ca \geq FIGO IIB und Chemotherapie</p>	<p>7.0. Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig postoperative Chemotherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Chemotherapie</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 1+, A Leitlinien: SIGN [1] Primärstudien: [185-190]</p>
---	---	---

Qualitätsindikator 6: Keine adjuvante Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Ov.-Ca FIGO IA, G 1 und komplettem operativem Staging</p>	<p>8.0. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst keine adjuvante Chth bei FIGO IA, G 1 und komplettem operativem Staging</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 1+, A Primärstudien: [139, 212-219]</p>
---	---	--

Anmerkung: Aktualisierung der FIGO-Klassifikation beachten! (Stand: 12.2012)

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

Qualitätsindikator 7: Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit einer platinhaltigen Chemotherapie</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Ov-Ca FIGO IC o. IA/B mit Grad 3</p>	<p>8.0. Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten.</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig platinhaltige Chemotherapie bei Erstdiagnose Ov-Ca FIGO IC o. IA/B mit Grad 3</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 1+, A Primärstudien: [139, 212-219]</p>
--	---	---

Qualitätsindikator 8: First-Line Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit 6 Zyklen First-Line Chemotherapie Carboplatin AUC 5 u. Paclitaxel 175mg/m²</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Ov-Ca \geq FIGO IIB</p>	<p>8.0. Die First-Line Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIb-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h iv. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig 6 Zyklen First-Line Chemotherapie Carboplatin AUC 5 u. Paclitaxel 175mg/m² bei Erstdiagnose Ov-Ca \geq FIGO IIB</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 1++, A Leitlinien: NICE 2011 [233], NHS TA91 [234] Primärstudien: [235-246]</p>
---	---	---

Qualitätsindikator 9: Chemotherapie bei platin-resistenten u/o -refraktären Erstrezidiv

<p>Z: Anzahl der Pat. mit nicht-platinhaltiger Monotherapie mit Pegylierten liposomalen Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabine o. Paclitaxel wöchentlich</p> <p>N: Alle Pat. mit platin-resistenten u/o -refraktären Erstrezidiv eines Ov-Ca´s und Erstrezidivchemotherapie außerhalb von klinischen Studien</p>	<p>9.0. Patientinnen mit platin-resistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine nicht-platinhaltige Monotherapie erhalten: Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: · Pegyliertes liposomales Doxorubicin · Topotecan · Gemcitabine · Paclitaxel wöchentlich</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig nicht-platinhaltiger Monotherapie (s.li.) bei platin-resistenten u/o -refraktären Erstrezidiv eines Ov-Ca´s und Erstrezidivchemotherapie außerhalb von klinischen Studien</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 1+, A Leitlinien: NHS TA91 [234]</p>
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		Primärstudien: [288, 289, 291, 299-306]
Anmerkung: <u>Platinresistentes Rezidiv</u> : Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie		

Qualitätsindikator 10: Kombinationstherapie bei platinsensitiven Rezidiv

Z: Anzahl Pat. mit platinhaltiger Kombinationstherapie N: Alle Pat. mit platinsensitiven Rezidiv eines Ov-Ca's und Rezidivchemotherapie, außerhalb von klinischen Studien	9.0. Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten Folgende Kombinationen können in Betracht gezogen werden: Carboplatin / Gemcitabin /Bevacizumab* Carboplatin/Peg.lip.Doxorubicin Carboplatin / Paclitaxel Carboplatin / Gemcitabin	a) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst häufig platinhaltige Kombinationstherapie bei platinsensitiven Rezidiv und Rezidivchemotherapie, außerhalb von klinischen Studien b) <i>Evidenzgrundlage</i> KKP Leitlinien: SIGN [1] Primärstudien: [288, 290, 312, 313, 419]
Anmerkung: Platinhaltiger Kombinationstherapie: Carboplatin / Gemcitabin /Bevacizumab*, Carboplatin/Peg.lip.Doxorubicin, Carboplatin / Paclitaxel, Carboplatin / Gemcitabin *bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie		

Qualitätsindikator 11: Beratung Sozialdienst

Z: Anzahl Pat. mit Beratung durch den Sozialdienst N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Ov-Ca und Behandlung in der Einrichtung	10.0. 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.	a) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst häufig Beratung durch den Sozialdienst bei Erstdiagnose Ovarialkarzinom b) <i>Evidenzgrundlage</i> KKP Leitlinien: SIGN [1] Primärstudien: [43, 323, 324]
---	--	--

Qualitätsindikator 12: Keine adjuvante Therapie BOT

Z: Anzahl Pat. mit adjuvanter Therapie N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines BOT	11.14. Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten	a) <i>Qualitätsziel</i> Keine adjuvante Therapie bei BOT b) <i>Evidenzgrundlage</i> LoE 2+, A
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		Leitlinien: Australian [2] Primärstudien: [363]

16. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: KRITERIEN ZUR DURCHFÜHRUNG EINER GENANALYSE VON BRCA1UND BRCA2 BEI EINER INDEXPERSON DER FAMILIE [76]	34
ABBILDUNG 2: KRITERIEN ZUR DURCHFÜHRUNG EINER HNPCC-ANALYSE BEI EINER INDEXPERSON DER FAMILIE [76].....	35

17. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SCHEMA DER EVIDENZGRADUIERUNG NACH SIGN.....	15
TABELLE 2: VERWENDETE EMPFEHLUNGSGRADU 16	16
TABELLE 3: VORSCHLÄGE FÜR QUALITÄTSINDIKATOREN DER LEITLINIENGRUPPE	81

18. Literatur

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *SIGN #75: Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline*. 2003: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, .
2. The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre, *Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer*. 2004: National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.
3. Menon, U., 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.
4. Kobayashi, H., 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.
5. Buys, S.S., 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.
6. Fung, M.F., et al., *Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2004. **26**(8): p. 717-28.
7. van Nagell, J.R., Jr., et al., *Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening*. *Obstet Gynecol*, 2011. **118**(6): p. 1212-21.
8. Timmerman, D., et al., *Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(6): p. 681-90.
9. Timmerman, D., et al., *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.
10. Karlan, B.Y., 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.
11. Moller, P., 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.
12. Taylor, L. and H. Schwarz, *Identification of a soluble OX40 isoform: development of a specific and quantitative immunoassay*. *J Immunol Methods*, 2001. **255**(1-2): p. 67-72.
13. van der Velde, N.M., et al., *Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers?* *Int J Cancer*, 2009. **124**(4): p. 919-23.
14. Booth, S.J., et al., *The accurate staging of ovarian cancer using 3T magnetic resonance imaging--a realistic option*. *BJOG*, 2008. **115**(7): p. 894-901.
15. Bristow, R.E., 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.
16. Buy, J.N., et al., *Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US*. *Radiology*, 1991. **178**(3): p. 811-8.
17. Forstner, R., et al., *Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging*. *Radiology*, 1995. **197**(3): p. 619-26.
18. Forstner, R., et al., *ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up*. *Eur Radiol*, 2010. **20**(12): p. 2773-80.
19. Gu, P., et al., *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.

20. Hricak, H., et al., *Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging--multivariate analysis*. Radiology, 2000. **214**(1): p. 39-46.
21. Kinkel, K., et al., *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.
22. Meyer, J.I., et al., *Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(4): p. 875-8.
23. Nam, E.J., 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.
24. Peng, N.J., et al., *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.
25. Risum, S., 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.
26. Salani, R., et al., *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.
27. Takekuma, M., et al., *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.
28. Torizuka, T., 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.
29. Yuan, Y., et al., *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.
30. Bankhead, C.R., S.T. Kehoe, and J. Austoker, *Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review*. BJOG, 2005. **112**(7): p. 857-65.
31. IQWiG, *Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom*. 2011.
32. Byrom, J., et al., *Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy?* BJOG, 2002. **109**(4): p. 369-75.
33. Dowdy, S.C., et al., *The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma*. Cancer, 2004. **101**(2): p. 346-52.
34. Bristow, R.E., et al., *A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography*. Cancer, 2000. **89**(7): p. 1532-40.
35. Ferrandina, G., et al., *Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective trial*. Br J Cancer, 2009. **101**(7): p. 1066-73.
36. Gemer, O., et al., *A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non- optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(10): p. 1109-12.
37. Nelson, B.E., A.T. Rosenfield, and P.E. Schwartz, *Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma*. J Clin Oncol, 1993. **11**(1): p. 166-72.
38. Kebapci, M., et al., *Prediction of suboptimal cytoreduction of epithelial ovarian carcinoma by preoperative computed tomography*. Eur J Gynaecol Oncol, 2010. **31**(1): p. 44-9.
39. Jung, D.C., et al., *Multidetector CT predictors of incomplete resection in primary cytoreduction of patients with advanced ovarian cancer*. Eur Radiol, 2010. **20**(1): p. 100-7.
40. Qayyum, A., et al., *Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2005. **96**(2): p. 301-6.
41. Testa, A.C., et al., *Ultrasound and color power Doppler in the detection of metastatic omentum: a prospective study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006. **27**(1): p. 65-70.
42. Axtell, A.E., 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.
43. Rustin, G.J., et al., *Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial*. Lancet, 2010. **376**(9747): p. 1155-63.
44. Partridge, E.E. and M.N. Barnes, *Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(5): p. 297-320.
45. ESMO, *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer*. Ann Oncol, 2001. **12**(9): p. 1205-7.
46. Jacobs, I. and R.C. Bast, Jr., *The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature*. Hum Reprod, 1989. **4**(1): p. 1-12.

47. Bristow, R.E., L.D. Lagasse, and B.Y. Karlan, *Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature*. *Cancer*, 1996. **78**(10): p. 2049-62.
48. Gysels, M. and I.J. Higginson, *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.
49. Wofford, J.L., E.D. Smith, and D.P. Miller, *The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review*. *Patient Educ Couns*, 2005. **59**(2): p. 148-57.
50. 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.
51. Wright, E.B., C. Holcombe, and P. Salmon, *Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study*. *BMJ*, 2004. **328**(7444): p. 864.
52. Weis, J. and J.M. Giesler, *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.
53. Jansen, S.J., et al., *Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(27): p. 6623-30.
54. Katz, S.J., et al., *Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(24): p. 5526-33.
55. Wagner, K., M. Koller, and A. Keil, *Strahlentherapie bei chirurgischen und nichtchirurgien Patienten: Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzung*. *Chirurg* 1998. **69**: p. 252-258.
56. Albert, U.S., et al., *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.
57. Chouliara, Z., et al., *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.
58. Hagerty, R.G., et al., *Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(7): p. 1005-53.
59. Albert, U.S., et al., *[A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information]*. *Zentralbl Gynakol*, 2003. **125**(12): p. 484-93.
60. O'Connor, A.M., et al., *Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review*. *BMJ*, 1999. **319**(7212): p. 731-4.
61. Bruera, E., et al., *Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions*. *Cancer*, 2002. **94**(7): p. 2076-80.
62. Butow, P., et al., *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.
63. Elkin, E.B., et al., *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.
64. Ford, S., T. Schofield, and T. Hope, *Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions?* *Health Expect*, 2006. **9**(2): p. 130-7.
65. Politi, M.C., P.K. Han, and N.F. Col, *Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions*. *Med Decis Making*, 2007. **27**(5): p. 681-95.
66. Kinnersley, P., et al., *Interventions before consultations to help patients address their information needs by encouraging question asking: systematic review*. *BMJ*, 2008. **337**: p. a485.
67. Thomas, R. and A. Richardson, *The NICE guidance on supportive and palliative care--implications for oncology teams*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2004. **16**(6): p. 420-4.
68. Zealand, C.S.o.N., *National stocktake and review of a selection of consumer cancer information resources*. Cancer Society of New Zealand, Auckland, 2006.
69. van Oorschot, B., et al., *[Patients as partners. Tumor patients and their participation in medical decisions]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2004. **47**(10): p. 992-9.
70. Wagner, K., M. Koller, and A. Keil, *Strahlentherapie bei chirurgischen und nichtchirurgien Patienten: Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzung*. *Chirurg*, 1998. **69**: p. 252-258.
71. Crockett, R.A., et al., *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.
72. Butow, P.N., et al., *The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support*. *Ann Oncol*, 1997. **8**(9): p. 857-63.

73. Degner, L.F., et al., *Information needs and decisional preferences in women with breast cancer*. JAMA, 1997. **277**(18): p. 1485-92.
74. Leinster, S.J., J.J. Ashcroft, and Slade, *Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment*. J Psychosoc Oncol, 1989. **1/2**: p. 179-192.
75. Deutsche Krebsgesellschaft, *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Aktualisierung 2012*. 2012: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
76. Kast, K. and N. Arnold, *Gendiagnostik bei familiären Tumoren*. Der Gynäkologe, 2012. **45**(1): p. 28-34.
77. Couch, F.J., et al., *Genome-Wide Association Study in BRCA1 Mutation Carriers Identifies Novel Loci Associated with Breast and Ovarian Cancer Risk*. PLoS Genet, 2013. **9**(3): p. e1003212.
78. Stevens, K.N., et al., *Evaluation of chromosome 6p22 as a breast cancer risk modifier locus in a follow-up study of BRCA2 mutation carriers*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **136**(1): p. 295-302.
79. Kirchhoff, T., 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.
80. Antoniou, A., 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.
81. King, M.C., J.H. Marks, and J.B. Mandell, *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2*. Science, 2003. **302**(5645): p. 643-6.
82. Bonadona, V., et al., *Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome*. JAMA, 2011. **305**(22): p. 2304-10.
83. Chen, S., et al., *Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample*. J Clin Oncol, 2006. **24**(6): p. 863-71.
84. Tinelli, A., et al., *Hereditary ovarian cancers: from BRCA mutations to clinical management. A modern appraisal*. Cancer Metastasis Rev, 2010. **29**(2): p. 339-50.
85. Dreyer, G., *Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. **26**(2): p. 267-82.
86. GenDG, *Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 31.7.2009*, . 2009: BGBl. I, S. 2529 ff, Berichtigung BGBl. I 2009.
87. Gendiagnostikkommission, *Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG*. 2011: Bundesgesundheitsbl 2011 54. p. 1248-1256.
88. Bundesärztekammer. *Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen*. 2011 20. September 2012]; Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliBAeKLabor201111.pdf>.
89. Kanat-Pektas, M., et al., *Complete lymph node dissection: is it essential for the treatment of borderline epithelial ovarian tumors?* Arch Gynecol Obstet, 2010. **283**(4): p. 879-84.
90. Deutsche Krebshilfe. *Familiärer Krebs*. 2012 [cited 2012 October 22]; Available from: <http://www.krebshilfe.de/familiaerer-krebs.html>.
91. Rebbeck, T.R., et al., *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1616-22.
92. Kauff, N.D., et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1609-15.
93. 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.
94. Finch, A., 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.
95. Rebbeck, T.R., 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(0732-183X (Print)).
96. Madalinska, J.B., et al., *The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy*. (1527-7755 (Electronic)).
97. Parker, W.H., 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.
98. Madalinska, J.B., 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.

99. Wagner, T.M., et al., *Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations*. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. Br J Cancer, 2000. **82**(7): p. 1249-53.
100. Hallowell, N., *A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy*. Psychooncology, 2000. **9**(6): p. 486-95.
101. Fry, A., et al., *Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer*. Psychooncology, 2001. **10**(3): p. 231-41.
102. Rebbeck, T.R., 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*. J Clin Oncol, 2005. **23**(31): p. 7804-10.
103. Madalinska, J.B., 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.
104. WHO and IARC, *HORMONAL CONTRACEPTION AND POST-MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY*. Vol. 72. 1999.
105. Beral, V., et al., *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.
106. Lurie, G., et al., *Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(3): p. 597-607.
107. Iodice, S., 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.
108. Cibula, D., et al., *Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(1): p. 55-67.
109. Antoniou, A.C., 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.
110. Anderson, G.L., 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.
111. Beral, V., et al., *Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet, 2007. **369**(9574): p. 1703-10.
112. Morch, L.S., et al., *Hormone therapy and ovarian cancer*. JAMA, 2009. **302**(3): p. 298-305.
113. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, *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.
114. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer*. Collaborative Ovarian Cancer Group. Am J Epidemiol, 1992. **136**(10): p. 1212-20.
115. Jordan, S.J., et al., *Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis*. Int J Cancer, 2008. **122**(7): p. 1598-603.
116. Cetin, I., V. Cozzi, and P. Antonazzo, *Infertility as a cancer risk factor - a review*. Placenta, 2008. **29 Suppl B**: p. 169-77.
117. Venn, A., et al., *Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation*. Lancet, 1999. **354**(9190): p. 1586-90.
118. Brinton, L.A., et al., *Ovulation induction and cancer risk*. Fertil Steril, 2005. **83**(2): p. 261-74; quiz 525-6.
119. Jensen, A., et al., *Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study*. BMJ, 2009. **338**: p. b249.
120. Olsen, C.M., et al., *Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cancer, 2007. **43**(4): p. 690-709.
121. Leitzmann, M.F., et al., *Body mass index and risk of ovarian cancer*. Cancer, 2009. **115**(4): p. 812-22.
122. Malamou-Mitsi, V., et al., *Prognostic significance of HER-2, p53 and Bcl-2 in patients with epithelial ovarian cancer*. Anticancer Res, 2007. **27**(2): p. 1157-65.
123. Kommos, S., 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.

124. Secord, A.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.
125. Bellati, F., et al., *Immunology of gynecologic neoplasms: analysis of the prognostic significance of the immune status*. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009. **9**(4): p. 541-65.
126. Cree, I.A., *Chemosensitivity and chemoresistance testing in ovarian cancer*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009. **21**(1): p. 39-43.
127. Harry, V.N., F.J. Gilbert, and D.E. Parkin, *Predicting the response of advanced cervical and ovarian tumors to therapy*. *Obstet Gynecol Surv*, 2009. **64**(8): p. 548-60.
128. Itamochi, H., J. Kigawa, and N. Terakawa, *Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma*. *Cancer Sci*, 2008. **99**(4): p. 653-8.
129. Liu, N., X. Wang, and X. Sheng, *'Triple negative' epithelial ovarian cancer and pathologic markers for prognosis*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011. **23**(1): p. 19-23.
130. Sabatier, R., et al., *Gene expression profiling and prediction of clinical outcome in ovarian cancer*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. **72**(2): p. 98-109.
131. Tian, C., et al., *CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study*. *Cancer*, 2009. **115**(7): p. 1395-403.
132. Trainer, A.H., et al., *Moving toward personalized medicine: treatment-focused genetic testing of women newly diagnosed with ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. **20**(5): p. 704-16.
133. WHO, *Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Third Edition ed. 2003.
134. *Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1971. **50**(1): p. 1-7.
135. Benda, J.A. and R. Zaino, *Gynecologic Oncology Group Pathology Manual*. 1994, Philadelphia: Gynecologic Oncology Group.
136. Silverberg, S.G., *Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal*. *Int J Gynecol Pathol*, 2000. **19**(1): p. 7-15.
137. Malpica, A., et al., *Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system*. *Am J Surg Pathol*, 2004. **28**(4): p. 496-504.
138. Wittekind, C., et al., *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 2010, Wiley-VCH: Weinheim.
139. Trimbos, B., 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.
140. Stier, E.A., et al., *Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 1996. **87**(5 Pt 1): p. 737-40.
141. Soper, J.T., et al., *Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma*. *Obstet Gynecol*, 1992. **80**(6): p. 949-53.
142. Young, R.C., et al., *Staging laparotomy in early ovarian cancer*. *JAMA*, 1983. **250**(22): p. 3072-6.
143. Grabowski, J.P., 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.
144. Shaw, M.C., et al., *Development of an evidence-based algorithm for the management of ovarian cancer*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2003. **24**(2): p. 117-25.
145. Ayhan, A., et al., *Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2003. **24**(3-4): p. 223-32.
146. Gershenson, D.M., *Fertility-sparing surgery for malignancies in women*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005(34): p. 43-7.
147. Morice, P., 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.
148. Leitao, M.M., Jr. and D.S. Chi, *Fertility-sparing options for patients with gynecologic malignancies*. *Oncologist*, 2005. **10**(8): p. 613-22.
149. Dexeus, S., R. Labastida, and D. Dexeus, *Conservative management of epithelial ovarian cancer*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2005. **26**(5): p. 473-8.
150. Monk, B.J. and P.J. Disaia, *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.
151. Colombo, N., et al., *Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience*. *Int J Gynecol Cancer*, 2005. **15 Suppl 3**: p. 206-11.
152. Marhthom, E. and I. Cohen, *Fertility preservation options for women with malignancies*. *Obstet Gynecol Surv*, 2007. **62**(1): p. 58-72.

153. Denschlag, D., 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.
154. Sarnacki, S. and H. Brisse, *Surgery of ovarian tumors in children*. Horm Res Paediatr, 2011. **75**(3): p. 220-4.
155. Zanetta, G., et al., *Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(9): p. 1030-5.
156. Schilder, J.M., 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.
157. Morice, P., et al., *Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours*. Hum Reprod Update, 2003. **9**(2): p. 185-92.
158. Duska, L.R., et al., *Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group*. Cancer, 1999. **85**(12): p. 2623-9.
159. Medeiros, L.R., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. CD005344.
160. Trope, C. and J. Kaern, *Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature*. J Clin Oncol, 2007. **25**(20): p. 2909-20.
161. Panici, P.B., et al., *Laparoscopy compared with laparoscopically guided minilaparotomy for large adnexal masses: a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(2 Pt 1): p. 241-8.
162. Ghezzi, F., 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.
163. Fagotti, 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.
164. Kindermann G, Massen V, and K. W, *Laparoscopic management of ovarian tumours subsequently diagnosed as malignant*. Lournal Pelvic Surgery, 1996. **2**: p. 245-251.
165. Canis, M., et al., *Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2002. **14**(4): p. 423-8.
166. du Bois, A., et al., *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.
167. du Bois, A., et al., *Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(2): p. 422-36.
168. du Bois, A., et al., *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.
169. Harter, P., et al., *Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(6): p. 1238-44.
170. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
171. Randall, T.C. and S.C. Rubin, *Surgical management of ovarian cancer*. Semin Surg Oncol, 1999. **17**(3): p. 173-80.
172. Wimberger, P., 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.
173. Gadducci, 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.
174. Trope, C. and J. Kaern, *Primary surgery for ovarian cancer*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(8): p. 844-52.
175. Bristow, R.E., et al., *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.
176. Wimberger, P., et al., *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.

177. Vernooij, F., et al., *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.
178. Elit, L.M., et al., *Surgical outcomes in women with ovarian cancer*. *Can J Surg*, 2008. **51**(5): p. 346-54.
179. Gerestein, C.G., 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.
180. Gerestein, C.G., et al., *Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(16): p. 2799-803.
181. Einkenkel, J., et al., *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.
182. Tixier, H., et al., *Evaluation of pelvic posterior exenteration in the management of advanced-stage ovarian cancer*. *Arch Gynecol Obstet*, 2010. **281**(3): p. 505-10.
183. Gerestein, C.G., et al., *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.
184. Aletti, G.D., et al., *Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment*. *Gynecol Oncol*, 2011. **120**(1): p. 23-8.
185. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(10): p. 943-53.
186. Schwartz, P.E., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival*. *Gynecol Oncol*, 1999. **72**(1): p. 93-9.
187. van der Burg, M.E., 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.
188. Rose PG, et al., *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.
189. Redman, C.W., et al., *Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994. **101**(2): p. 142-6.
190. Tangjitgamol, S., et al., *Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. CD006014.
191. Williams, L., et al., *Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. *Gynecol Oncol*, 1997. **66**(2): p. 171-8.
192. Tuxen, M.K., et al., *Second-look laparotomy in the management of patients after radical surgery for ovarian cancer*. *Ann Oncol*, 1993. **4**(2): p. 169-71.
193. 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.
194. Nicoletto, M.O., 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.
195. Lawton, F.G., et al., *Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 1989. **73**(1): p. 61-5.
196. Friedman, R.L., S.M. Eisenkop, and H.J. Wang, *Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival*. *Gynecol Oncol*, 1997. **67**(1): p. 88-94.
197. Clough, K.B., et al., *Second look for ovarian cancer: laparoscopy or Laparotomy? A prospective comparative study*. *Gynecol Oncol*, 1999. **72**(3): p. 411-7.
198. Casey, A.C., 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.
199. Bar-Am, A., et al., *A second thought on second look laparotomy*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1993. **72**(5): p. 386-90.
200. Abu-Rustum, N.R., et al., *Second-look operation for epithelial ovarian cancer: laparoscopy or laparotomy?* *Obstet Gynecol*, 1996. **88**(4 Pt 1): p. 549-53.
201. Varia, M.A., 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.

202. Berman, M.L., *Future directions in the surgical management of ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2003. **90**(2 Pt 2): p. S33-9.
203. Sorbe, B., *Consolidation treatment of advanced ovarian carcinoma with radiotherapy after induction chemotherapy*. *Int J Gynecol Cancer*, 2003. **13 Suppl 2**: p. 192-5.
204. Piccart, M.J., 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.
205. Topuz, E., 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.
206. Morice, 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.
207. Greer, B.E., 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.
208. Alberts, D.S., 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.
209. Hensley, M.L., 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.
210. Bolis, G., 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.
211. Petit, T., 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.
212. Winter-Roach, B.A., H.C. Kitchener, and H.O. Dickinson, *Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD004706.
213. Young, R.C., 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.
214. Trope, C., et al., *Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors*. *Gynecol Oncol*, 1993. **51**(2): p. 236-43.
215. Trimbos, J.B., 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.
216. Timmers, P.J., et al., *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.
217. Adams, G., et al., *Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? BJOG*, 2010. **117**(12): p. 1459-67.
218. Takano, M., 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.
219. Garcia-Saenz, J.A., 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.
220. Trimbos, J.B., 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.
221. Colombo, N., 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.
222. Vergote, I., 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.
223. Ho, C.M., et al., *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.

224. Kitchener, H.C., *Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of stage 1 ovarian cancer*. *Cancer Treat Rev*, 2005. **31**(4): p. 323-7.
225. Shimada, M., 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.
226. Bell, J., 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.
227. Obermair, A., et al., *A new prognostic model for FIGO stage 1 epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2007. **104**(3): p. 607-11.
228. Skirnisdottir, I. and B. Sorbe, *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.
229. Chan, J.K., et al., *Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *Cancer*, 2008. **112**(10): p. 2202-10.
230. Takano, M., 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.
231. Chan, J.K., 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.
232. Mannel, R.S., 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.
233. NICE. *NICE Clinical Guideline 122. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer*. 2011 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG122>.
234. 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 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://www.nice.org.uk/TA091>.
235. *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.
236. *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.
237. McGuire, W.P., 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.
238. Muggia, F.M., 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.
239. Neijt, J.P., 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.
240. Piccart, M.J., 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.
241. West, R.J. and S.F. Zweig, *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.
242. Ozols, R.F., *Chemotherapy for ovarian cancer*. *Semin Oncol*, 1999. **26**(6 Suppl 18): p. 34-40.
243. du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, *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.
244. Aabo, K., 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.
245. du Bois, A., 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.
246. Ozols, R.F., 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.

247. Burger, R.A., et al., *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2473-83.
248. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2484-96.
249. Vasey, P.A., 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.
250. Alberts, D.S., et al., *Intraperitoneal therapy for stage III ovarian cancer: a therapy whose time has come!* J Clin Oncol, 2002. **20**(19): p. 3944-6.
251. McGuire, W.P., 3rd, *High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management*. Semin Oncol, 2000. **27**(3 Suppl 7): p. 41-6.
252. Mobus, V., 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.
253. Katsumata, N., 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.
254. Hoskins, 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.
255. Jaaback, K. and N. Johnson, *Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD005340.
256. Buyse, M., 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.
257. Aravantinos, G., 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.
258. Dizon, D.S., 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.
259. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 34-43.
260. Grenman, S., 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.
261. Spriggs, D.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.
262. Lhomme, C., et al., *Phase III study of valsopodar (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.
263. Safra, T., et al., *Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol, 2009. **114**(2): p. 215-8.
264. Lambert, H.E., et al., *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.
265. Sorbe, B., et al., *Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy*. ASCO, 1996.
266. Mei, L., et al., *Maintenance chemotherapy for ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007414.
267. Berek, J., et al., *Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(3): p. 418-25.
268. Pecorelli, S., 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.
269. Penson, R.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.
270. Pomel, C., 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.

271. Hess, L.M., et al., *Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis*. *Cancer*, 2010. **116**(22): p. 5251-60.
272. Voest, E.E., J.C. van Houwelingen, and J.P. Neijt, *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.
273. van Houwelingen, J.C., et al., *Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 1989. **7**(6): p. 769-73.
274. Silvestrini, R., et al., *Cell kinetics: a prognostic marker in epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 1989. **35**(1): p. 15-9.
275. Schneider, J., et al., *DNA analysis, chemoresistance testing and hormone receptor levels as prognostic factors in advanced ovarian carcinoma*. *Arch Gynecol Obstet*, 1990. **248**(1): p. 45-52.
276. Lund, B. and P. Williamson, *Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma*. *Ann Oncol*, 1991. **2**(4): p. 281-7.
277. Omura, G.A., 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.
278. Gadducci, A., 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.
279. Baekelandt, M.M., et al., *P-glycoprotein expression is a marker for chemotherapy resistance and prognosis in advanced ovarian cancer*. *Anticancer Res*, 2000. **20**(2B): p. 1061-7.
280. Sugiyama, 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.
281. van Dalen, A., 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.
282. Camilleri-Broet, S., 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.
283. Riener, E.K., et al., *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.
284. Green, J.A., 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.
285. Kommos, S., 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.
286. Ferron, J.G., 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.
287. Mackay, H.J., 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.
288. Williams, C., I. Simera, and A. Bryant, *Tamoxifen for relapse of ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(3): p. CD001034.
289. ten Bokkel Huinink, W., et al., *Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(6): p. 2183-93.
290. Parmar, M.K., 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.
291. Gordon, A.N., et al., *Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(14): p. 3312-22.
292. Cantu, M.G., 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.
293. Blackledge, G., et al., *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.
294. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. 2009(1879-0852 (Electronic)).

295. Rustin, G.J., et al., *Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg)*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. **21**(2): p. 419-23.
296. Friedlander, M., et al., *Clinical trials in recurrent ovarian cancer*. 2011(1525-1438 (Electronic)).
297. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
298. Friedlander, M., et al., *Clinical trials in recurrent ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. **21**(4): p. 771-5.
299. Meier, W., 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.
300. ten Bokkel Huinink, W., S.R. Lane, and G.A. Ross, *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.
301. Vergote, I., 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(1879-0852 (Electronic)).
302. Ferrandina, G., 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.
303. Mutch, D.G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer*. 2007(1527-7755 (Electronic)).
304. du Bois, A., 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(0923-7534 (Print)).
305. Sehouli, J., 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.
306. Peng, L.H., X.Y. Chen, and T.X. Wu, *Topotecan for ovarian cancer*. 2008(1469-493X (Electronic)).
307. Vergote, I., 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.
308. Kristensen, G., 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.
309. Pujade-Lauraine, E., 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^).
310. Friedlander, M., 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.
311. Aghajanian, C., 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.
312. Pfisterer, 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.
313. Pujade-Lauraine, E., 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.
314. Monk, B.J., et al., *Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(19): p. 3107-14.
315. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman, and N.M. Spiratos, *The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma*. 2000(0008-543X (Print)).
316. Harter, P., et al., *Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial*. 2006(1068-9265 (Print)).
317. Sehouli, J., 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.

318. Galaal, K., et al., *Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. CD007822.
319. Bristow, R.E., I. Puri, and D.S. Chi, *Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(1): p. 265-74.
320. Harter, P., 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.
321. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman, and N.M. Spirtos, *The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma*. Cancer, 2000. **88**(1): p. 144-53.
322. Harter, P., et al., *Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(12): p. 1702-10.
323. Kew, F., et al., *Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(6): p. CD006119.
324. Gadducci, A., et al., *Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature*. Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(1): p. 21-31.
325. Guidozzi, F. and A. Daponte, *Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial*. Cancer, 1999. **86**(6): p. 1013-8.
326. Eeles, R.A., et al., *Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer*. BMJ, 1991. **302**(6771): p. 259-62.
327. Ursic-Vrscaj, M., S. Bebar, and M.P. Zakelj, *Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival*. Menopause, 2001. **8**(1): p. 70-5.
328. Mascarenhas, C., 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.
329. Roth, A.J., J. Carter, and C.J. Nelson, *Sexuality after cancer*. Psycho-oncology. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc, 2010: p. 245-50.
330. Brown, L.F. and K. Kroenke, *Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review*. Psychosomatics, 2009. **50**(5): p. 440-7.
331. Steele, R. and M.I. Fitch, *Supportive care needs of women with gynecologic cancer*. Cancer Nurs, 2008. **31**(4): p. 284-91.
332. Hodgkinson, K., et al., *Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes*. Gynecol Oncol, 2007. **104**(2): p. 381-9.
333. Reuter, K., et al., *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.
334. Norton, T.R., et al., *Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 919-26.
335. Bodurka-Bevers, D., et al., *Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2000. **78**(3 Pt 1): p. 302-8.
336. O'Sullivan, C.K., et al., *Psychological Distress during Ovarian Cancer Treatment: Improving Quality by Examining Patient Problems and Advanced Practice Nursing Interventions*. Nurs Res Pract, 2011. **2011**: p. 351642.
337. Carmack Taylor, C.L., et al., *Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients*. J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 881-9.
338. Gershenson, D.M., 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.
339. Fitch, M.I. and R. Steele, *Identifying supportive care needs of women with ovarian cancer*. Can Oncol Nurs J, 2010. **20**(2): p. 66-74.
340. Kaufmann, M. and B. Ernst, *Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen*. Deutsches Ärzteblatt, 2000. **97**(47): p. 3191 - 3196.
341. Devine, E.C. and S.K. Westlake, *The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies*. Oncol Nurs Forum, 1995. **22**(9): p. 1369-81.
342. Stead, M.L., et al., *Lack of communication between healthcare professionals and women with ovarian cancer about sexual issues*. Br J Cancer, 2003. **88**(5): p. 666-71.
343. Chan, Y.M., 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.
344. Beesley, V., et al., *Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services*. Psychooncology, 2008. **17**(4): p. 392-400.

345. Herschbach, P. and J. Weis, *Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten*, 2. Auflage. Deutsche Krebsgesellschaft, 2010.
346. Velikova, G., 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.
347. Radbruch and 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.
348. Radbruch and 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.
349. Kucukmetin, A., et al., *Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): p. CD007792.
350. Heiss, M.M., et al., *The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial*. Int J Cancer, 2010. **127**(9): p. 2209-21.
351. Baumann, K., et al., *Intraperitoneal treatment with the trifunctional bispecific antibody Catumaxomab in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer: a phase IIa study of the AGO Study Group*. Gynecol Oncol, 2011. **123**(1): p. 27-32.
352. Shaw, P. and R. Agarwal, *Pleurodesis for malignant pleural effusions*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): p. CD002916.
353. Terra, R.M., et al., *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.
354. Neto, J.D., et al., *Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions*. Respirology, 2010. **15**(1): p. 115-8.
355. Sioris, T., et al., *Long-term indwelling pleural catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(5): p. 546-51.
356. Kaern, J., C.G. Trope, and V.M. Abeler, *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.
357. Leake, J.F., et al., *Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential*. Gynecol Oncol, 1992. **47**(2): p. 150-8.
358. Odegaard, E., et al., *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.
359. Camatte, S., 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.
360. Menczer, J., A. Chetrit, and S. Sadetzki, *The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(2): p. 372-5.
361. du Bois, A. and N. Ewald-Riegler, *Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht*. Geburtsh Frauenheilk 2009(69): p. 807 - 833.
362. Morice, P., 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.
363. Faluyi, O., et al., *Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007696.
364. Miller, B.E., et al., *Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary*. Cancer, 1997. **79**(10): p. 1951-5.
365. Nosov, V., et al., *Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(4): p. 628-33.
366. Colombo, N., et al., *Management of ovarian stromal cell tumors*. J Clin Oncol, 2007. **25**(20): p. 2944-51.
367. Sehouli, J., et al., *Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients*. Anticancer Res, 2004. **24**(2C): p. 1223-9.
368. Zanagnolo, V., B. Pasinetti, and E. Sartori, *Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors*. Eur J Gynaecol Oncol, 2004. **25**(4): p. 431-8.
369. Evans, A.T., 3rd, et al., *Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors*. Obstet Gynecol, 1980. **55**(2): p. 231-8.
370. Zhang, M., 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.

371. Fotopoulou, C., 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.
372. Zambetti, M., et al., *cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary*. *Gynecol Oncol*, 1990. **36**(3): p. 317-20.
373. Colombo, N., et al., *Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary*. *Obstet Gynecol*, 1986. **67**(2): p. 265-8.
374. Guerriero, S., et al., *Imaging of gynecological disease (6): clinical and ultrasound characteristics of ovarian dysgerminoma*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. **37**(5): p. 596-602.
375. Heifetz, S.A., 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.
376. Emoto, M., et al., *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.
377. Kapp, D.S., et al., *Pure dysgerminoma of the ovary with elevated serum human chorionic gonadotropin: diagnostic and therapeutic considerations*. *Gynecol Oncol*, 1985. **20**(2): p. 234-44.
378. Roberts, D.K., M.M. Wells, and D.V. Horbelt, *Dysgerminoma in the differential diagnosis of hydatidiform mole*. *Obstet Gynecol*, 1986. **67**(3 Suppl): p. 92S-94S.
379. Lazebnik, N., et al., *Ovarian dysgerminoma: a challenging clinical and sonographic diagnosis*. *J Ultrasound Med*, 2009. **28**(10): p. 1409-15.
380. Gershenson, D.M., *Management of ovarian germ cell tumors*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(20): p. 2938-43.
381. Mahdi, H., 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.
382. Pectasides, D., E. Pectasides, and D. Kassanos, *Germ cell tumors of the ovary*. *Cancer Treat Rev*, 2008. **34**(5): p. 427-41.
383. Kumar, S., 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.
384. Oltmann, S.C., et al., *Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices?* *J Pediatr Surg*, 2010. **45**(6): p. 1096-102.
385. Gobel, U., 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.
386. Marina, N.M., 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.
387. Gershenson, D.M., et al., *Second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary*. *Obstet Gynecol*, 1986. **67**(6): p. 789-93.
388. Billmire, D., 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.
389. Beiner, M.E., et al., *Cystectomy for immature teratoma of the ovary*. *Gynecol Oncol*, 2004. **93**(2): p. 381-4.
390. Cushing, B., 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.
391. Kang, H., 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.
392. Raveendran, A., 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.
393. Abdul Razak, A.R., et al., *Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(3): p. CD007584.
394. Sumi, T., et al., *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.
395. Germa, J.R., et al., *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.
396. De Backer, A., 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.

397. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
398. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited äzq Schriftenreihe: 36; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
399. Chan, J.K., et al., *Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients*. *Obstet Gynecol*, 2007. **109**(1): p. 12-9.
400. Kim, H.S., et al., *Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. **20**(4): p. 520-8.
401. Maggioni, A., et al., *Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis*. *Br J Cancer*, 2006. **95**(6): p. 699-704.
402. Suzuki, S., et al., *Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in ovarian clear cell carcinoma patients?* *Ann Oncol*, 2008. **19**(7): p. 1284-7.
403. Yang, et al., *Prognosis in epithelial ovarian cancer: clinical analysis of 287 pelvic and para-aortic lymphadenectomy*. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2007. **6**(5): p. 492-496.
404. Yokoyama, Y., et al., *Evaluation of cytoreductive surgery with pelvic and paraaortic lymphadenectomy and intermittent cisplatin-based combination chemotherapy for improvement of long-term survival in ovarian cancer*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1999. **20**(5-6): p. 361-6.
405. Piver, M.S., J.J. Barlow, and S.B. Lele, *Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma*. *Obstet Gynecol*, 1978. **52**(1): p. 100-4.
406. Buchsbaum, H.J., et al., *Surgical staging of carcinoma of the ovaries*. *Surg Gynecol Obstet*, 1989. **169**(3): p. 226-32.
407. Griffiths, C.T., *Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma*. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1975. **42**: p. 101-4.
408. Hoskins, W.J., et al., *The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*, 1992. **47**(2): p. 159-66.
409. Hacker, N.F., et al., *Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 1983. **61**(4): p. 413-20.
410. Hunter, R.W., N.D. Alexander, and W.P. Soutter, *Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis?* *Am J Obstet Gynecol*, 1992. **166**(2): p. 504-11.
411. Allen, D.G., A.P. Heintz, and F.W. Touw, *A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1995. **16**(5): p. 349-56.
412. Voest, E.E., J.C. van Houwelingen, and J.P. Neijt, *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.
413. Nguyen, H.N., et al., *National survey of ovarian carcinoma. Part V. The impact of physician's specialty on patients' survival*. *Cancer*, 1993. **72**(12): p. 3663-70.
414. Junor, E.J., et al., *Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. **106**(11): p. 1130-6.
415. Elattar, A., et al., *Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(8): p. CD007565.
416. Ang, C., et al., *Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. **4**: p. CD007697.
417. Bashir, S., et al., *Surgical technique of diaphragm full-thickness resection and trans-diaphragmatic decompression of pneumothorax during cytoreductive surgery for ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2010. **119**(2): p. 255-8.
418. Sehoul, J., et al., *Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. **20**(8): p. 1331-40.
419. Peng, L.H., X.Y. Chen, and T.X. Wu, *Topotecan for ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD005589.