

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren

Kurzversion 4.0- März 2020
AWMF-Registernummer: 032/035OL

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie (Version 4.0, 2020)

Die Aktualisierung der Leitlinie wird momentan als ‚Living-Guideline‘ jährlich durchgeführt. Neue Studienergebnisse führten in den Bereichen genetische Beratung, operative Therapie (siehe Lymphonodektomie), Einsatz von PARP-Inhibitoren in der First-Line und der Strahlentherapie zu modifizierten oder neuen Empfehlungen. Diese werden im Folgenden dargestellt. Eine detaillierte Gegenüberstellung der Änderungen befindet sich in [Tabelle 11](#).

Genetik und präventive Maßnahmen

Die Mehrheit der genetischen Veränderungen beim familiären Brust- und Eierstockkrebsyndrom werden in den Genen BRCA1 und BRCA2 gefunden. Darüber hinaus gibt es noch weitere Risikogene wie z. B. RAD51C, BRIP1 u.v.a., die aber deutlich seltener sind. Eine Studie der AGO-Studiengruppe (AGO TR1) hat 523 Patientinnen mit primärem oder rezidiviertem Ovarialkarzinom nach genetischer Beratung einer Keimbahntestung auf deletäre Mutationen von Hochrisiko-Genen (ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53 und die Lynch-Syndrom assoziierte Gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) zugeführt. Die Rate an BRCA1/2 Mutationen lag insgesamt bei 20,8 % und die Rate an Mutationen in Risikogenen bei insgesamt 25,8 %.

Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Nachweisrate von deletären Mutationen unter Berücksichtigung aller Risikogene in den einzelnen Subgruppen zwischen 13,9 % und 36 % lag und somit die Empfehlung zur genetischen Beratung und Testung allein durch die Diagnose der Erkrankung bereits sinnvoll ist. Eine entsprechende Empfehlung wurde in der Version 3.0 der Leitlinien ergänzt. Im Rahmen der diesjährigen Aktualisierung wurde vor dem Hintergrund der AGO-TR1-Ergebnisse die Empfehlungen zu prophylaktischen Operationen diskutiert.

Bisher bezog sich die Empfehlung zu einer prophylaktischen Operation ausschließlich auf Patientinnen mit nachgewiesenen BRCA1/2 Mutationen. Da jedoch auch weitere Mutationen (z. B. RAD 51C) mit der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms einhergehen, wurde diese Empfehlung auf „nachgewiesene deletäre Mutationen in einem Hochrisikogen“ erweitert. Da es keine vergleichbare direkte Evidenz für die prophylaktische Operation bei seltenen Mutationen gibt, wurde das zugrundeliegende Evidenzniveau für BRCA1/2 Mutationen und sonstige Hochrisikokonstellationen separat aufgeführt (siehe Empfehlung [5.3](#)).

Low-grade seröses Ovarialkarzinom

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden die häufigen serösen Karzinome nur noch in low-grade (LGSC) und high-grade (HGSC) seröse Karzinome eingeteilt. Ursächlich hierfür sind klinische und molekularpathologische Studien, die dokumentierten, dass es sich bei diesen Tumoren nicht um ein morphologisches Spektrum im Sinne einer weiteren Dedifferenzierung, sondern um zwei verschiedene Tumorentitäten handelt.

Die serösen low-grade Karzinome bilden eine seltene Subgruppe der Ovarial-, Tuben und Peritonealkarzinome. Diese gut differenzierte Entität ist charakterisiert durch einen besseren klinischen Verlauf im Vergleich zu den high-grade Ovarialkarzinomen. Trotz diesen Erkenntnissen werden die low-grade Ovarialkarzinome nur in wenigen klinischen Studien zur Systemtherapie berücksichtigt.

In dem neuen Kapitel 7.2 (siehe Langversion der Leitlinie) werden die spezifischen Charakteristika und deren mögliche Konsequenzen für die Therapie dargestellt.

Lymphonodektomie bei fortgeschrittenen Tumoren

Der Einfluss der systematischen Lymphonodektomie bei intraabdominaler Tumorfreiheit und makroskopisch unauffälligen Lymphknoten auf das Gesamtüberleben der Patientinnen wurde in der internationalen randomisierten AGO-LION-Studie untersucht, deren Ergebnisse mittlerweile vorliegen.

Die Durchführung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, bei denen intraoperativ makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden kann und die klinisch unauffällige Lymphknoten aufweisen, führte in dieser Studie nicht zu einer Verbesserung des progressionsfreien oder des Gesamtüberlebens und soll daher nicht durchgeführt werden (siehe Kapitel 7.4.2 der in Langversion der Leitlinie).

Lymphonodektomie bei Frühstadien

Der Einfluss der systematischen Lymphonodektomie beim frühen Ovarialkarzinom kann durch die LION-Studie nicht beantwortet werden. Die Evaluation retrospektiver Analysen legt nahe, dass bei low-grade endometrioiden Tumoren und beim muzinösem Typ die Rate an nachweisbaren Lymphknotenbefall niedrig ist und daher die Indikation dort eher zurückhaltend gestellt werden soll (siehe Kapitel 7.3.1 in der Langversion der Leitlinie).

PARP-Inhibitoren in der First-Line

Im Rahmen einer randomisierten Studie (Solo-1) zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei BRCA1/2-Mutation nach Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel in der Firstline-Therapie konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz des PARP-Inhibitors das Risiko eines Progresses oder Tod um 70 % geringer war als in der Placebo-Gruppe. Auf der Grundlage dieser Daten wurde eine neue Empfehlung (Empfehlungsgrad B) für Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation formuliert (siehe Empfehlung [8.7.](#))

Strahlentherapie beim Ovarialkarzinom

Da bei den meisten Patienten mit epithelalem Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine fortgeschrittene Erkrankung vorliegt, spielt die Strahlentherapie wegen des hohen Risikos eines disseminierten Rezidivs an peritonealen und extraperitonealen Stellen keine wesentliche Rolle bei der Behandlung. Obwohl Ovarialkarzinome strahlenempfindlich sind, konnte sich eine Ganzabdomenbestrahlung aufgrund ihres Toxizitätsprofils und des disseminierten Ausbreitungsmusters der Krankheit nicht als Teil der Behandlung etablieren. Für eine Ganzabdomenbestrahlung (WART) gibt es aktuell keine Indikation.

Es gibt Hinweise, dass durch eine lokalisierte Bestrahlung von Rezidiven nicht nur eine effektive Symptom- sondern auch eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann. Die Herausforderung besteht darin, die wenigen Patientinnen zu ermitteln, die von einer lokalisierten Strahlentherapie profitieren können. In allen Fällen muss der potenzielle Nutzen einer Behandlung sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden und die Entscheidung im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz getroffen werden. Es besteht eine Indikation zur lokalisierten Strahlentherapie als Mittel zur Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität (siehe Kapitel [9.5.](#)).

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie (Version 4.0, 2020)	2
1. Informationen zu dieser Leitlinie.....	7
1.1. Herausgeber	7
1.2. Federführende Fachgesellschaft.....	7
1.3. Finanzierung der Leitlinie	7
1.4. Kontakt.....	7
1.5. Zitierweise	7
1.6. Besonderer Hinweis	8
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	9
1.9. Autoren dieser Leitlinie	9
1.9.1. Redaktionsteam dieser Leitlinie.....	9
1.9.2. Wissenschaftlicher Beirat	9
1.9.3. Autoren und beteiligte Organisationen der Leitlinie	10
2. Einführung.....	11
2.1. Geltungsbereich und Zweck.....	11
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen	11
2.1.2. Adressaten	14
2.2. Grundlagen der Methodik	14
2.3. Verwendete Abkürzungen	15
3. Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik	17
3.1. Epidemiologie	17
3.2. Früherkennung.....	18
3.3. Diagnostik	18
3.4. Rezidivdiagnostik	19
4. Patientinnenaufklärung und -information.....	20
5. Genetik, Prävention und Risikofaktoren	21
6. Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren	22
7. Operative Therapie.....	24
7.1. Vorgehen bei Nachweis von serösen tubaren intraepithelialen Carcinomen (STIC)	24

7.3.	Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms	24
7.4.	Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	25
8.	Systemische Primärtherapie.....	26
8.1.	Systemische Primärtherapie des frühen Ovarialkarzinoms	26
8.2.	Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	26
8.3.	Vorgehen bei BRCA-Mutation	27
8.4.	Einsatz von HIPEC.....	27
8.5.	Dosisdichte und Dosisintensität.....	27
8.6.	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien	27
8.7.	Therapiemonitoring.....	27
9.	Rezidivtherapie.....	28
9.1.	Rezidivpopulationen.....	28
9.2.	Systemische Rezidivtherapie.....	29
9.2.1.	Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (platin-resistentes Rezidiv)	29
9.2.2.	Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten platin-haltigen Therapie (platin-sensitives Rezidiv)	29
9.3.	Operative Rezidivtherapie.....	30
9.4.	Therapie mit PARP-Inhibitoren	30
9.5.	Strahlentherapie in der Behandlung von Rezidiven	30
10.	Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie, Palliativmedizin	31
10.1.	Nachsorge und Rehabilitation	31
10.2.	Psychoonkologie	32
11.	Palliativmedizin	32
12.	Borderlinetumoren (BOT).....	33
13.	Keimstrangstromatumoren des Ovars.....	34
14.	Keimzelltumoren des Ovars	35
15.	Versorgungsstrukturen.....	35
16.	Qualitätsindikatoren.....	36

17. Anhänge	36
17.1. Autoren und beteiligte Organisationen der Leitlinie	36
17.2. Methodische Begleitung	38
17.3. Angaben zur Methodik	38
17.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.....	38
17.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung	39
17.3.3. Statements	39
17.3.4. Expertenkonsens (EK)	40
17.3.5. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	40
17.3.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	40
17.4. WHO-Klassifikation der Tumoren von Ovar, Tube und Peritoneum	41
17.5. TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms	44
17.6. Übersicht der Änderungen in Version 4.0.....	47
18. Tabellenverzeichnis	49
19. Literatur	50

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

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

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
E-Mail: leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
Internet: www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Kurzversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, [abgerufen am: TT.MM.JJJJ]

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

und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. 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:

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

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

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport

1.9. Autoren dieser Leitlinie

1.9.1. Redaktionsteam dieser Leitlinie

Das Redaktionsteam der Leitlinie besteht aus den in [Tabelle 1](#) aufgeführten Personen.

Tabelle 1: Koordination und Redaktionsteam der Leitlinie.

Mitglieder	Kontaktdaten
Prof. Dr. Uwe Wagner (Kordinator, DGGG)	Uni-Frauenklinik, Baldingerstraße, 35043 Marburg
Alexander Reuß (Ko-Kordinator)	Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Philipps-Universität Marburg, Karl-von Frisch-Str. 4, 35043 Marburg

1.9.2. Wissenschaftlicher Beirat

Der Beirat des Redaktionsteams besteht aus den in [Tabelle 2](#) aufgeführten Personen.

Tabelle 2: Wissenschaftlicher Beirat der Leitlinie.

Mitglieder	Kontaktdaten
PD Dr. Philipp Harter	Kliniken Essen-Mitte, Henricistr. 92, 45136 Essen
Prof. Dr. Felix Hilpert	Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem, Moorkamp 2-6 20357 Hamburg
Prof. Dr. Sven Mahner	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum der Universität München (LMU) Campus Großhadern: Marchioninstr. 15, 81377 München Campus Innenstadt: Maistr. 11, 80337 München

Prof. Dr. Jalid Sehouli

Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Charité
- Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

1.9.3. **Autoren und beteiligte Organisationen der Leitlinie**

Im Anhang [17.1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter/innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Darüberhinausgehende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion und dem Leitlinienreport entnommen werden.

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 Tumoren der Eierstöcke, der Tuben und des Peritoneums einschließlich der Keimstrang-Stroma- und Keimzelltumoren.

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

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

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

Früherkennung (siehe Kapitel 3.2)

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

Diagnostik (siehe Kapitel 3.3)

- Welche Symptome weisen auf ein Ovarialkarzinom hin?
- Welches ist die beste Methode für die Diagnostik eines Ovarialkarzinoms?
- Gibt es eine verlässliche präoperative Methode für die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorresektion oder der Ausdehnung der Erkrankung?

- Welches ist die beste Methode für die Diagnostik eines Ovarialkarzinomrezidivs?

Genetik (siehe Kapitel 5)

- Gibt es eine verbindliche Definition der Risikopopulation?

Prävention (siehe Kapitel Kapitel 5)

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

Risikofaktoren (siehe Kapitel Kapitel 5)

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

Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren (siehe Kapitel 6)

- Welche Prädiktions- und Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll?

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

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

Vorgehen bei low-grade serösem Ovarialkarzinom (LGSOC) (siehe Kapitel 7.2 in der Langversion der Leitlinie)

Operative Therapie: Frühes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 7.3)

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

Operative Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 7.4)

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

Systemische Therapie: Frühes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 8.1)

- Gibt es Subgruppen von Patientinnen, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?

- Frühes Ovarialkarzinom: Was ist die optimale Therapie (Substanzen, Monotherapie oder Kombination, Dauer der Therapie)?

Systemische Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (siehe Kapitel 8.2)

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

Rezidivtherapie (siehe Kapitel 9)

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

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

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

Palliativmedizin (siehe Kapitel 11)

- Wann ist der richtige Zeitpunkt für palliativmedizinische Maßnahmen?
- Wer sollte eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten?
- Was umfasst eine palliativmedizinische Versorgung?
- Was soll in einer palliativen Situation erfolgen?

Borderlinetumoren (BOT) (siehe Kapitel 12)

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

Keimstrangstromatumoren des Ovars (siehe Kapitel 13)

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

Keimzelltumoren des Ovars (siehe Kapitel 14)

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

Versorgungsstrukturen (siehe Kapitel 15)

- Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Behandlung eines Ovarialmalignoms notwendig?

2.1.2. Adressaten

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

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

2.2. Grundlagen der Methodik

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

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sowie der Umgang mit Interessenkonflikten sind im Anhang [17.3](#) dargestellt.

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 Salpingo-Oophorektomie
CT	Computertomographie
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung
EK	Expertenkonsens
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
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OC	Ovarian Cancer
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie

Abkürzung	Bedeutung
PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy
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	Weltgesundheitsorganisation

3. Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik

3.1. Epidemiologie

Quelle für die folgenden Angaben: [1]

An Ovarialkarzinomen erkrankten im Jahr 2016 7350 Frauen. Mit 3,1 % aller bösartigen Neubildungen der Frauen und 5,2 % aller Krebssterbefälle ist der Eierstockkrebs damit nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung. Die Erkrankungsraten steigen bis zum fünfundachtzigsten Lebensjahr an. 5-10 % aller bösartigen Erkrankungen des Eierstocks treten bereits unter dem 45. Lebensjahr auf. Hierbei handelt es sich dann jedoch meistens um den Typ des Keimzelltumors.

1 von 72 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs

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

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

3.2. Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1.	Screening mit CA 125 und TVS konnte bisher keine Reduktion der Mortalität nachweisen.	ST	1++	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2], Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [4-11]
3.2.	Ein generelles Screening soll nicht durchgeführt werden.	A	1++	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2], Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [4-11]
3.3.	Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn Angehörige zu einer Risikopopulation gehören.	EK		
3.4.	Ein Screening mit CA 125 und TVS konnte in Risikogruppen keine Reduktion der Mortalität nachweisen.	ST	3	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2] <u>Primärstudien:</u> [12-15]
3.5.	Ein Screening in Risikogruppen soll nicht durchgeführt werden.	A	3	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2] <u>Primärstudien:</u> [12-15]

3.3. Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.6.	Weitergehende Untersuchungen sollten eingeleitet werden, wenn folgende Symptome wiederholt und anhaltend insbesondere bei Frauen über 50 Lebensjahren auftreten: 1. Völlegefühl, 2. Blähungen, 3. Unklare abdominale Schmerzen oder Beschwerden, 4. Zunahme der Miktionsfrequenz.	EK		
3.7.	Bei dem Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung soll eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung und als erste apparative Maßnahme eine Transvaginalsonographie durchgeführt werden.	EK		
3.8.	Es existiert keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging beim Ovarialkarzinom ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann.	EK		

3.4. Rezidivdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.9.	<p><u>Asymptomatische Patientinnen:</u> Sollte entgegen der Leitlinien-Empfehlung ein Rezidivverdacht durch einen erhöhten CA 125-Wert begründet sein, so sollte das weitere diagnostische Vorgehen individuell mit der Patientin diskutiert werden. Ein früherer präsymptomatischer Beginn einer Rezidivbehandlung ist nicht mit einem verbesserten Überleben verbunden.</p>	B	1+	<u>Primärstudien:</u> [16]
3.10.	<p><u>Symptomatische Patientinnen:</u> Bei Auftreten von Symptomen kann eine weiterführende apparative Diagnostik eingeleitet werden. Hinweise für eine Überlebensverlängerung konnten wir für keines der verfügbaren Verfahren identifizieren.</p>	0	2+	<u>Primärstudien:</u> [17-25]

4. Patientinnenaufklärung und -information

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1.	Die ärztliche Aufklärung der Patientin soll Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und den Einfluss auf die Lebensplanung und -qualität der Patientin umfassen. Zur Unterstützung des Aufklärungsprozesses und der Entscheidungsfindung können schriftliche Materialien oder andere geeignete Medien eingesetzt werden.			EK
4.2.	Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen			EK
4.3.	Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen: <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. 			EK
4.4.	Die Wünsche der Patientin hinsichtlich der Einbeziehung in die medizinische Entscheidungsfindung sollen berücksichtigt werden.			EK
4.5.	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.			EK
4.6.	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.			
4.7.	Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.		EK	
4.8.	Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.		EK	
4.9.	Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Eierstockkrebs hingewiesen werden.		EK	

5. Genetik, Prävention und Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms sollen über das Risiko einer hereditären Erkrankung aufgeklärt und eine genetische Testung angeboten werden.	A	2+	<u>Primärstudien:</u> [26]
5.2.	Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Mortalität bei hereditärem Ovarialkarzinom.	ST	2+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2], Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [13, 27-44]
5.3.	Frauen mit nachgewiesener deletärer Keimbahnmutation in einem der Hochrisiko-Gene sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.	B	2+ für BRCA 1/2 EK für andere Hochrisikogene	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [13, 27-44]

6. Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	Eine Assoziation zwischen Nachweis und Prädiktion/Prognose zeigt sich für verschiedene tumorbiologische Parameter bei Ovarialkarzinomen. Es ergibt sich jedoch außerhalb von klinischen Studien derzeit keine therapeutische Konsequenz.	ST	2+	<u>Primärstudien:</u> [45-51]
6.2.	Als etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms sollen verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Tumorstadium, • postoperativer Tumorrest, • Alter, • Allgemeinzustand, • histologischer Typ, • Tumorgading, • leitliniengerechte Therapie. 			EK
6.3.	Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden, um eine FIGO-Klassifikation zu ermöglichen.			EK
6.4.	Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO (für invasive Karzinome und Borderlinetumoren) • histopathologisches Grading (für seröse, endometrioid, klarzellige und undifferenzierte Karzinome und Karzinosarkome) • bei Borderlinetumoren: Besondere Merkmale wie mikropapilläre Architektur beim serösen Typ oder Nachweis einer Mikroinvasion, Implantate (beim serösen und seromuzinösen Typ) • Seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC) • Mikroskopische Tumorlokalisation • Ergebnis der peritonealen Zytologie • Staging (TNM/pTNM) 			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.5.	<p>Bei prophylaktischer Salpingektomie (familiäre Risikosituation) und bei Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom (HGSOC) sollen die Tubenresektate komplett pathologisch untersucht werden. Dabei wird der Fimbrientrichter in Längsschnitten und die Tube in Querschnitten untersucht.</p> <p>Bei opportunistischer Salpingektomie soll mindestens der Fimbrientrichter komplett untersucht werden. Die Tube kann in mehreren repräsentativen Schnitten abgebildet werden.</p> <p>Bei suspekten Läsionen für ein seröses tubales intraepitheliales Karzinom (STIC) kann eine immunhistochemische Untersuchung für p53 (aberrante Expression in STIC) und Ki67 (>10% in STIC) zur Absicherung der Diagnose verwendet werden.</p>			EK

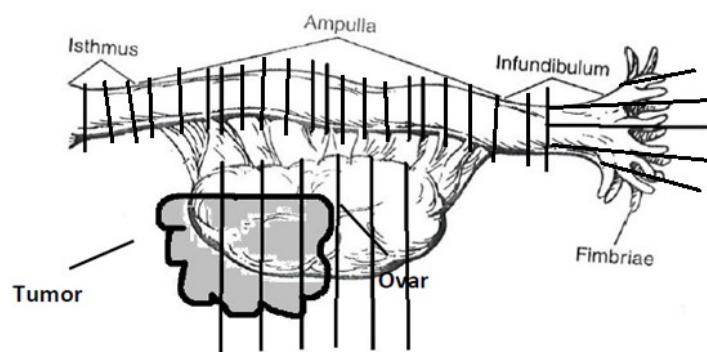


Abbildung 1: Komplette Aufarbeitung von Ovar in Querschnitten und Tube nach speziellem Protokoll: Sectioning and Extensively Examining the FIMbria (SEE-FIM) [259] (mit freundlicher Genehmigung von Annette Staebler)

Die TNM-Klassifikation gilt für alle malignen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren einschließlich der Borderlinetumoren und der Keimzell- und Keimstrangtumoren. Die TNM-Klassifikation ist konkordant mit der FIGO-Klassifikation. Vom Pathologen sollte zumindest die TNM-Klassifikation routinemäßig angegeben werden [52].

Eine Übersicht der WHO-Klassifikation für Tumoren des Ovar, der Tube und des Peritoneums sowie eine Übersicht zur TNM- und FIGO-Klassifikation befindet sich in Anhang [0](#) und Anhang [17.5](#).

7. Operative Therapie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	Bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinoma (STIC) sollte die Patientin über das Risiko eines bereits vorliegenden invasiven Prozesses informiert werden.			EK
7.2.	Bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinoma (STIC) sollte die Möglichkeit einer Staging-Operation zum Ausschluss einer höhergradigen Läsion mit der Patientin diskutiert werden.			EK

7.3. Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.3.	Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen: <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. 			EK
7.4.	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.			EK
7.5.	Bei unilateralem Tumor im Stadium FIGO I kann unter der Voraussetzung eines adäquaten Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden.	0	4	<u>Primärstudien:</u> [53-67]
7.6.	Die Patientin mit einem frühen Ovarialkarzinom soll über ein in Abhängigkeit der Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.7.	Außerhalb von Studien soll ein laparoskopisches Staging nicht durchgeführt werden.	A	3	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [68-74]

7.4. Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.8.	Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.			EK
7.9.	Bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten soll beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom auf die Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie verzichtet werden.	A	1+	<u>Primärstudie</u> <u>n:</u> Harter et al. NEJM 2019 [75-79]
7.10.	Multiviszzerale 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.			EK
7.11.	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.	A	4	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudie</u> <u>n:</u> [80-96]
7.12.	Es gibt keinen Vorteil für eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation.	ST	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2] <u>Primärstudie</u> <u>n:</u> [97-102]
7.13.	Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2] <u>Primärstudie</u> <u>n:</u> [97-102]
7.14.	Eine Second-Look-Operation soll nicht durchgeführt werden.			EK

8. Systemische Primärtherapie

8.1. Systemische Primärtherapie des frühen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1.	Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1+	<u>Primärstudien:</u> [103-111]
8.2.	Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten.	A	1+	<u>Primärstudien:</u> [103-111]
8.3.	Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA G2, IB G1/2 kann eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden.	0	1+	<u>Primärstudien:</u> [103-111]
8.4.	Die Therapie sollte Carboplatin enthalten und über 6 Zyklen andauern.	B	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2], Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [69, 106, 112-124]

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.5.	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 iv. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	A	1++	<u>Leitlinien:</u> NICE 2011 [125], NHS TA91 [126], SIGN 135 [127] <u>Primärstudien:</u> [128-139]
8.6.	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB-IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.	0	1+	<u>Primärstudien:</u> [140-142]

8.3. Vorgehen bei BRCA-Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.7.	Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine platinhaltige First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor* erfolgen.	B	1+	<u>Primärstudien:</u> Moore et al. NEJM 2018 [143] *Daten dazu liegen bisher nur für Olaparib vor

8.4. Einsatz von HIPEC

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.8.	Bisher liegen keine überzeugenden Daten vor, die den Einsatz von HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom rechtfertigen.	ST	1-	<u>Primärstudien:</u> [144]

8.5. Dosisdichte und Dosisintensität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.9.	Veränderungen von Dosisdichte oder Intensität sollten nicht außerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.	B	1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [145-157]

8.6. Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.10.	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden*. *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien und Behandlungen mit PARP-Inhibitoren vor (siehe 8.6 und 7.)	A	1+	<u>Primärstudien:</u> [140, 141, 158-165]

8.7. Therapiemonitoring

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.11.	Zur Identifikation von Schwierigkeiten in der Behandlung kann die systematische Erfassung der Lebensqualität der Patientin hilfreich sein.		EK	

9. Rezidivtherapie

9.1. Rezidivpopulationen

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1.	<p>Kalendarische Einteilung der Rezidive</p> <p><u>Platinsensitives Ovarialkarzinom</u>: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an und zeigt ein rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe der partiell platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidive. Hier spricht die Erkrankung auch primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an, zeigt aber ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p><u>Platinresistentes Ovarialkarzinom</u>: Erkrankung zeigt ein rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe mit platinrefraktärem Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progrediert.</p>	ST	1+	<p><u>Leitlinien</u>: SIGN [2], NHS TA91 [126] <u>Primärstudien</u>: [16, 166-174]</p>

9.2. Systemische Rezidivtherapie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.2.	Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie	ST	1+	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [126] <u>Primärstudien:</u> [166, 167, 169, 175-182]
9.3.	Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen	ST	1+	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [126] <u>Primärstudien:</u> [166, 167, 169, 175-182]
9.4.	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, • Gemcitabin, • Paclitaxel wöchentlich. 	A	1+	<u>Leitlinien:</u> NHS TA91 [126] <u>Primärstudien:</u> [166, 167, 169, 175-182]
9.5.	Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv angewendet werden.	0	1+	<u>Primärstudien:</u> [183]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.6.	Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten. Folgende Kombinationen können in Betracht gezogen werden*: <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/Gemcitabin • Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab** • Carboplatin/Paclitaxel • Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab** • Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin <p>* Reihenfolge alphabetisch **bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie</p>		EK	

9.3. Operative Rezidivtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.7.	Der Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studiendaten mit hohem Evidenzniveau belegen, retrospektive Daten sprechen für einen möglichen klinischen Nutzen.	ST	2+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2] <u>Primärstudien:</u> [184-189]
9.8.	Ziel der Rezidivoperation sollte die makroskopische Kompletresektion sein.	B	2+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2] <u>Primärstudien:</u> [184-189]

9.4. Therapie mit PARP-Inhibitoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.9.	Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.	B	1+	<u>Primärstudien:</u> [190-197]
9.10.	Bei Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltige Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, kann eine Mono-Therapie mit einem PARP-Inhibitor* angeboten werden. <small>*Zugelassen ist Rucaparib (Stand 19/2018)</small>	0	2+	<u>Primärstudien:</u> [190-197]

9.5. Strahlentherapie in der Behandlung von Rezidiven

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.11.	In ausgewählten Fällen kann bei Patientinnen mit Rezidiv nach interdisziplinärer Indikationsstellung eine lokalisierte Strahlentherapie zur Symptomkontrolle der betroffenen Region eingesetzt werden.	0	3	<u>Primärstudien:</u> [198-200]

10. Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie, Palliativmedizin

10.1. Nachsorge und Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1.	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.			EK
10.2.	Ziele der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung therapieassoziiierter Nebenwirkungen, das Angebot rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung und Reintegration, die Verbesserung der Lebensqualität und die Erkennung des Rezidivs.			EK
10.3.	Der routinemäßige Einsatz einer CA 125-Bestimmung führt nicht zu einer Verlängerung des Überlebens.	ST	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2] <u>Primärstudien:</u> [16, 201, 202]
10.4.	Eine routinemäßige apparative Diagnostik oder Marker Bestimmung soll in der Nachsorge bei symptomfreier Patientin nicht durchgeführt werden.	A	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [2] <u>Primärstudien:</u> [16, 201, 202]
10.5.	Die Nachsorge soll eine sorgfältige Anamnese-Erhebung, die körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer Spiegel- und Tastuntersuchung, die rektale Untersuchung und die Vaginalsonographie umfassen.			EK
10.6.	Zur Sicherheit einer Hormontherapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden	ST	2+	<u>Primärstudien:</u> [203-207]
10.7.	Eine Hormontherapie kann nach entsprechender Aufklärung durchgeführt werden	0	2+	<u>Primärstudien:</u> [203-207]

10.2. Psychoonkologie

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

11. Palliativmedizin

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.1.	Der richtige Zeitpunkt zum Einsatz palliativmedizinischer Maßnahmen hängt in erster Linie vom Bedürfnis der Patientin und dem individuellen krankheitsabhängigen Bedarf ab.			EK
11.2.	Patientinnen, die in erster Linie einen palliativmedizinischen Betreuungsbedarf haben, sollten einem Programm der spezialisierten Palliativversorgung zugeführt werden.			EK
11.3.	Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod. Sie erfolgt bedarfsgerecht als allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung.			EK
11.4.	In der Palliativsituation sollten alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden.			EK

12. Borderlinetumoren (BOT)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.1.	Borderlinetumoren sollen nach WHO charakterisiert und subtypisiert werden.			EK
12.2.	Seröse Borderlinetumoren mit invasiven Implantaten (WHO 2004) werden seit 2014 als low-grade seröse Karzinome klassifiziert. Wegen der klinischen Konsequenzen soll bei Angabe eines low-grade-serösen Karzinoms zusätzlich zwischen Karzinom und invasiven Implantaten eines serösen Borderlinetumors (WHO 2004) subklassifiziert werden.			EK
12.3.	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 Borderlinetumoren sollte die Metastasierung eines extraovariellen Tumors ausgeschlossen werden, dazu ist zum Ausschluss einer primären Appendixneoplasie eine Appendektomie erforderlich.	B	2+	<u>Primärstudien:</u> [208-214]
12.4.	Es gibt Hinweise, dass Zystektomie anstatt Ovariectomie sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit höheren Rezidivraten assoziiert sind.	ST	2+	<u>Primärstudien:</u> [215]
12.5.	Im Falle noch bestehenden Kinderwunsches/Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion kann ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gewählt werden. Über das erhöhte Rezidivrisiko soll aufgeklärt werden.	0	2+	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [214, 216]
12.6.	Es gibt keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bei Borderlinetumoren.	ST	1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [214, 217]
12.7.	Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten.	A	1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [3] <u>Primärstudien:</u> [213, 214, 217]

13. Keimstrangstromatumoren des Ovars

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.1.	Die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen.			EK
13.2.	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 Potenzial (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). 	A	2+	<u>Primärstudien:</u> [218-221]
13.3.	Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen sollte bei jungen Patientinnen erwogen werden.	B	2+	<u>Primärstudien:</u> [55]
13.4.	Der Nutzen einer adjuvanten Strahlen-, Chemo- oder endokrinen Therapie bei kompletter Operation ist nicht belegt und wird kontrovers diskutiert.	ST	2+	<u>Primärstudien:</u> [222, 223]
13.5.	Ab dem Stadium IC oder verbliebener Tumorreste kann eine platinhaltige Chemotherapie erwogen werden.	0	2+	<u>Primärstudien:</u> [76-79, 224].

14. Keimzelltumoren des Ovars

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.1.	Die Diagnostik von Keimzelltumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen.			EK
14.2.	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.	ST	2+	<u>Primärstudien:</u> [55, 225-234]
14.3.	Im Stadium IA soll keine adjuvante Chemotherapie erfolgen.	A	2+	<u>Primärstudien:</u> [235]
14.4.	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	A	2+	<u>Primärstudien:</u> [235, 236]
14.5.	Bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine primäre Chemotherapie geeignet, die Fertilität zu erhalten. Die Resektion des Tumorrestes und residueller Metastasen ist nach Abschluss von 3 bzw. 4 Zyklen der Chemotherapie zu planen.			EK
14.6.	Die Nachsorge soll neben den allgemeinen Nachsorgeuntersuchungen die zusätzliche Bestimmung spezifischer Tumormarker umfassen.			EK

15. Versorgungsstrukturen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.1.	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			EK

16. Qualitätsindikatoren

Die Liste der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren kann der Langversion entnommen werden.

17. Anhänge

17.1. Autoren und beteiligte Organisationen der Leitlinie

An der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie wurden die in [Tabelle 3](#) aufgeführten Organisationen und deren Vertreter beteiligt. Sowohl alle relevanten Fachgesellschaften als auch Vertreter der betroffenen Patientinnen waren direkt beteiligt.

Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.

Autoren	Organisation
Prof. Dr. Andreas du Bois ^{1,2} , Prof. Dr. Annette Hasenburg ^{3,5}	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)
Prof. Dr. Edgar Petru ^{3,5}	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich (AGO AT)
Prof. Dr. Werner Meier ³	AGO-Studiengruppe
PD Dr. Andreas Willer ^{3,5}	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)
Dr. Petra Ortner ^{3,5}	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)
Prof. Dr. Dirk Vordermark ⁵	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Dr. Klaus König ^{3,5}	Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)
Marion Gebhardt ^{3,5} Dorothea Müller ² (Patientinnenvertreterinnen)	Bundesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.
Prof. Dr. Peter Niehoff ^{4,5}	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
PD Dr. Katja Lindel ^{3,5}	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Prof. Dr. Dieter Grab ^{3,5}	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
Prof. Dr. Pompiliu Piso ¹ Prof. Dr. J. Pelz ^{2,5}	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)
Prof. Dr. Olaf Ortmann ^{3,5}	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Autoren	Organisation
Prof. Dr. Ingo Runnebaum ^{3,5} , Prof. Dr. Jacobus Pfisterer ^{3,5}	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. Jan Schmielau ^{4,5}	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
Prof. Dr. Diana Lüftner ^{3,5}	Deutsche Gesellschaft f. Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO)
Prof. Dr. Norbert Frickhofen ^{3,5}	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DEGIM)
Prof. Dr. Frank Grünwald ^{3,5} Prof. Dr. Jörg Kotzerke ⁵	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
Dr. Bernd Oliver Maier ^{3,5}	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)
Prof. Dr. Joachim Diebold ¹ , Prof. Dr. Steffen Hauptmann ¹ , Prof. Dr. Friedrich Kommos ¹ Prof. Dr. Doris Mayr ^{2,5} PD Dr. Annette Staebler ^{2,5}	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)
Prof. Dr. Günter Emons ^{3,5}	Deutsche Menopausengesellschaft e. V. (DMG)
Prof. Dr. med. Dennis Nowak ^{4,5}	Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
Dr. Boris Radeleff ¹ Dr. Theresa Mokry ^{2,5}	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Prof. Dr. Norbert Arnold ^{3,5}	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Dr. Gabriele Calaminus ^{3,5}	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Isolde Weisse ¹ Kerstin Paradies ^{2,5}	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
Prof. Dr. Jalid Sehouli ^{3,5}	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
Prof. Dr. Joachim Weis ³	Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (PSO)
Prof. Dr. Daniel Fink ^{3,5}	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Dr. Alexander Burges ^{3,5}	als Experte ad personam
¹ beteiligt an Version 1 ² beteiligt an Version 2 ³ beteiligt an Version 1, 2 und 3 ⁴ beteiligt an Version 3 ⁵ beteiligt an Version 4	

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

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

17.2. Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie (OL):

- Prof. Dr. Ina Kopp, Marburg (AWMF-IMWi)
- Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF-IMWi) (Version 3 und 4)
- Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Berlin (OL-Office)
- Dipl. Soz.-Wiss. Thomas Langer, Berlin (OL-Office)

2. durch externe Auftragnehmer:

- A. Reuß, Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Philipps Universität Marburg,
- Dr. K. Giersiepen, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), (für Version 1.1)
- Dr. S. Wesselmann MBA, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Bereich Zertifizierung (Erstellung der Qualitätsindikatoren)

3. durch die federführende Fachgesellschaft:

- Prof. Dr. T. Scharl, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),

17.3. Angaben zur Methodik

17.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 4 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 4: 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)

Grad	Beschreibung
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

17.3.2. 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 17.3.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe 17.3.1) der zugrunde liegenden Studien sowie Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 5), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 5: verwendete Empfehlungsgrade

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

17.3.3. 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

systematisch recherchierten Studienergebnissen (evidenzbasiertes Statement) oder auf Expertenmeinungen (konsensbasiertes Statement) beruhen.

17.3.4. **Expertenkonsens (EK)**

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solcher ausgewiesen (in der Version 1 als ‚Klinischer Konsenspunkt‘ bezeichnet). Für die Graduierung der konsensbasierten Empfehlungen werden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5.

17.3.5. **Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten**

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 auf der Grundlage des jeweils geltenden AWMF-Formblatts während der Leitlinienprozesse eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor.

Das verwendete Formblatt, die offengelegten Interessenkonflikte und die Umsetzung der Regel zum Umgang mit Interessenkonflikten sind in den Dokumenten zum [Leitlinienreport](#) (für den Zeitraum 2011-2017: Version 2.0 für den Zeitraum 2017-2018: Version 3.0., 2019: Version 4.01) aufgeführt. An dieser Stelle möchten wir allen Autoren für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

17.3.6. **Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, maximal aber 5 Jahre. Es ist vorgesehen, die Inhalte der Leitlinie im Rahmen eines sogenannten ‚living-guideline-Ansatzes‘ jährlich auf Basis aktueller Studiendaten und neuer Publikationen sowie Rückmeldungen aus der Leitliniengruppe zu prüfen und gegebenenfalls zu aktualisieren. Hierzu wird einmal jährlich eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbeurteilung durchgeführt.

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

17.4. WHO-Klassifikation der Tumoren von Ovar, Tube und Peritoneum

Tabelle 6: WHO-Klassifikation der Tumoren des Ovars [237]

Epitheliale Tumoren	
Seröse Tumoren	
Benigne:	<ul style="list-style-type: none"> • Seröses Zystadenom • Seröses Adenofibrom • Seröses Oberflächenpapillom
Borderline	<ul style="list-style-type: none"> • Seröser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seröser Tumor • Seröser Borderlinetumor – mikropapilläre Variante / Nicht-invasives low-grade seröses Karzinom
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Low-grade seröses Karzinom • High-grade seröses Karzinom
Muzinöse Tumoren	
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Muzinöses Zystadenom • Muzinöses Adenofibrom
Borderline	<ul style="list-style-type: none"> • Muzinöser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer muzinöser Tumor
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Muzinöses Karzinom
Endometrioide Tumoren	
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioides Zystadenom • Endometrioides Adenofibrom
Borderline	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioider Borderlinetumor / Atypischer proliferativer endometrioider Tumor
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioides Karzinom

Klarzellige Tumoren	
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Klarzelliges Zystadenom • Klarzelliges Adenofibrom
Borderline	<ul style="list-style-type: none"> • Klarzelliger Borderlinetumor / Atypischer proliferativer klarzelliger Tumor
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Klarzelliges Karzinom
Brennertumoren	
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Brennertumor
Borderline	<ul style="list-style-type: none"> • Borderline-Brennertumor / Atypischer proliferativer Brennertumor
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Maligner Brennertumor
Seromuzinöse Tumoren	
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Seromuzinöses Zystadenom • Seromuzinöses Adenofibrom
Borderline	<ul style="list-style-type: none"> • Seromuzinöser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seromuzinöser Tumor
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Seromuzinöses Karzinom
Undifferenziertes Karzinom	
Gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren	
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenosarkom • Karzinosarkom

Tabelle 7: WHO-Klassifikation der Tumoren der Tube [237]

Epitheliale Tumoren	
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Papillom • Seröses Adenofibrom
Vorläuferläsion	<ul style="list-style-type: none"> • Seröses tubares intraepitheliales Karzinom
Borderline	<ul style="list-style-type: none"> • Seröser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seröser Tumor
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Low-grade seröses Karzinom • High-grade seröses Karzinom • Endometrioides Karzinom • Undifferenziertes Karzinom
Andere	<ul style="list-style-type: none"> • Muzinöses Karzinom • Transitionalzellkarzinom • Klarzelliges Karzinom
Gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren	
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenosarkom • Karzinosarkom

Tabelle 8: WHO-Klassifikation der Tumoren des Peritoneums [237]

Mesotheliale Tumoren	
	Adenomatoidtumor
	Gut-differenziertes papilläres Mesotheliom
	Malignes Mesotheliom
Epitheliale Tumoren	
Borderline	
	<ul style="list-style-type: none"> • Seröser Borderlinetumor / Atypischer proliferativer seröser Tumor
Maligne	
	<ul style="list-style-type: none"> • Low-grade seröses Karzinom • High-grade seröses Karzinom

17.5. TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms

Die TNM-Klassifikation gilt für alle malignen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren einschließlich der Borderlinetumoren und der Keimzell- und Keimstrangtumoren. Die TNM-Klassifikation ist konkordant mit der FIGO-Klassifikation. Vom Pathologen sollte zumindest die TNM-Klassifikation routinemäßig angegeben werden [52].

Tabelle 9: TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 1

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

Tabelle 10: TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 2

	FIGO	Definition
TX		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarian oder Tuben beschränkt
T1a	IA	auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	IC1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1 i	Metastasen ≤ 10 mm
N1b	IIIA1 ii	Metastasen > 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen

	FIGO	Definition
T3b jedes N	IIIB	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	IIIC	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguß mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

17.6. Übersicht der Änderungen in Version 4.0

Tabelle 11: Änderungen der Version 4.0 gegenüber 3.0

Version 3.0	Version 4.0
Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn eine Patientin zu einer Risikopopulation gehört	Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn Angehörige zu einer Risikopopulation gehören.
Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.	Frauen mit nachgewiesener deletärer Keimbahnmutation in einem der Hochrisiko-Gene sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.
<p>Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO (für invasive Karzinome und Borderlinetumoren) • histopathologisches Grading (für seröse, endometrioid, klarzellige und undifferenzierte Karzinome und Karzinosarkome) • bei Borderlinetumoren: Besondere Merkmale wie mikropapilläre Architektur beim serösen Typ oder Nachweis einer Mikroinvasion, Implantate (beim serösen und seromuzinösen Typ) • Seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC) • Mikroskopische Tumorlokalisation • Ergebnis der peritonealen Zytologie • Staging (pTNM) einschließlich L-, V- und Pn-Status (Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßinbrüchen bzw. Perineuralscheideninfiltraten) 	<p>Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO (für invasive Karzinome und Borderlinetumoren) • histopathologisches Grading (für seröse, endometrioid, klarzellige und undifferenzierte Karzinome und Karzinosarkome) • bei Borderlinetumoren: Besondere Merkmale wie mikropapilläre Architektur beim serösen Typ oder Nachweis einer Mikroinvasion, Implantate (beim serösen und seromuzinösen Typ) • Seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC) • Mikroskopische Tumorlokalisation • Ergebnis der peritonealen Zytologie • Staging (TNM/pTNM) einschließlich L-, V- und Pn-Status (Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßinbrüchen bzw. Perineuralscheideninfiltraten)
	Bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten soll beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom auf die Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie verzichtet werden.
	Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine platinhaltige First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor erfolgen.

	In ausgewählten Fällen kann bei Patientinnen mit Rezidiv nach interdisziplinärer Indikationsstellung eine lokalisierte Strahlentherapie zur Symptomkontrolle der betroffenen Region eingesetzt werden.

18. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Koordination und Redaktionsteam der Leitlinie.	9
Tabelle 2: Wissenschaftlicher Beirat der Leitlinie.	9
Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.	36
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.	38
Tabelle 5: verwendete Empfehlungsgrade.	39
Tabelle 6: WHO-Klassifikation der Tumoren des Ovars [237].	41
Tabelle 7: WHO-Klassifikation der Tumoren der Tube [237].	43
Tabelle 8: WHO-Klassifikation der Tumoren des Peritoneums [237].	44
Tabelle 9: TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 1.	44
Tabelle 10: TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 2.	45
Tabelle 11: Änderungen der Version 4.0 gegenüber 3.0.	47

19. Literatur

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe*. 2015 [cited 2016 August, 18]; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_d_utschland_node.html.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *SIGN #75: Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline*. 2003: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, .
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Fung, M.F., et al., *Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2004. **26**(8): p. 717-28.
8. 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.
9. Timmerman, D., et al., *Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(6): p. 681-90.
10. 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.
11. Jacobs, I.J., et al., *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 945-956.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Forstner, R., et al., *ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up*. *Eur Radiol*, 2010. **20**(12): p. 2773-80.
18. 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.
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. Partridge, E.E. and M.N. Barnes, *Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment*. *CA Cancer J Clin*, 1999. **49**(5): p. 297-320.
21. ESMO, *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer*. *Ann Oncol*, 2001. **12**(9): p. 1205-7.
22. 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.
23. IQWiG, *Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom*. 2011.
24. 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.

25. 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.
26. Harter, P., et al., *Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1)*. *PLoS One*, 2017. **12**(10): p. e0186043.
27. Rebbeck, T.R., et al., *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(21): p. 1616-22.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Hallowell, N., *A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy*. *Psychooncology*, 2000. **9**(6): p. 486-95.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Dreyer, G., *Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012. **26**(2): p. 267-82.
42. 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.
43. Finch, A.P., et al., *Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(15): p. 1547-53.
44. Marchetti, C., et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers*. *BMC Womens Health*, 2014. **14**: p. 150.
45. Verhaak, R.G., et al., *Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma*. *J Clin Invest*, 2013. **123**(1): p. 517-25.
46. Waldron, L., et al., *Comparative meta-analysis of prognostic gene signatures for late-stage ovarian cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2014. **106**(5).
47. Yoshihara, K., et al., *High-Risk Ovarian Cancer Based on 126-Gene Expression Signature Is Uniquely Characterized by Downregulation of Antigen Presentation Pathway*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(5): p. 1374-1385.
48. Hwang, W.T., et al., *Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2012. **124**(2): p. 192-8.
49. Li, J., et al., *The prognostic value of tumor-infiltrating T lymphocytes in ovarian cancer*. *Oncotarget*, 2017. **8**(9): p. 15621-15631.
50. Ovarian Tumor Tissue Analysis, C., et al., *Dose-Response Association of CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Survival Time in High-Grade Serous Ovarian Cancer*. *JAMA Oncol*, 2017: p. e173290.
51. 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.
52. Berek, J.S., et al., *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018. **143 Suppl 2**: p. 59-78.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Gershenson, D.M., *Fertility-sparing surgery for malignancies in women*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005(34): p. 43-7.
 56. 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.
 57. Leitao, M.M., Jr. and D.S. Chi, *Fertility-sparing options for patients with gynecologic malignancies*. *Oncologist*, 2005. **10**(8): p. 613-22.
 58. Dexeus, S., R. Labastida, and D. Dexeus, *Conservative management of epithelial ovarian cancer*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2005. **26**(5): p. 473-8.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Marhohm, E. and I. Cohen, *Fertility preservation options for women with malignancies*. *Obstet Gynecol Surv*, 2007. **62**(1): p. 58-72.
 62. 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.
 63. Sarnacki, S. and H. Brisse, *Surgery of ovarian tumors in children*. *Horm Res Paediatr*, 2011. **75**(3): p. 220-4.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Morice, P., et al., *Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours*. *Hum Reprod Update*, 2003. **9**(2): p. 185-92.
 67. Duska, L.R., et al., *Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group*. *Cancer*, 1999. **85**(12): p. 2623-9.
 68. Medeiros, L.R., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. CD005344.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. Kindermann G, Massen V, and K. W, *Laparoscopic management of ovarian tumours subsequently diagnosed as malignant*. *Lournal Pelvic Surgery*, 1996. **2**: p. 245-251.
 74. Canis, M., et al., *Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard?* *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2002. **14**(4): p. 423-8.
 75. Harter, P., et al., *A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(9): p. 822-832.
 76. 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.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. Randall, T.C. and S.C. Rubin, *Surgical management of ovarian cancer*. *Semin Surg Oncol*, 1999. **17**(3): p. 173-80.

81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Trope, C. and J. Kaern, *Primary surgery for ovarian cancer*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(8): p. 844-52.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Elit, L.M., et al., *Surgical outcomes in women with ovarian cancer*. Can J Surg, 2008. **51**(5): p. 346-54.
89. 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.
90. 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.
91. Gerestein, C.G., et al., *Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer*. Eur J Cancer, 2009. **45**(16): p. 2799-803.
92. Eimenkel, 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Schwartz, P.E., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival*. Gynecol Oncol, 1999. **72**(1): p. 93-9.
99. 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.
100. 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.
101. Redman, C.W., et al., *Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer*. Br J Obstet Gynaecol, 1994. **101**(2): p. 142-6.
102. Tangjitgamol, S., et al., *Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. CD006014.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Kitchener, H.C., *Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of stage 1 ovarian cancer*. Cancer Treat Rev, 2005. **31**(4): p. 323-7.
117. 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.
118. 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.
119. Obermair, A., et al., *A new prognostic model for FIGO stage 1 epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **104**(3): p. 607-11.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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>.
126. 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>.
127. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer*. Vol. 135. 2013, Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,.
 128. *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.
 129. International Collaborative Ovarian Neoplasm, G., *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.
 130. 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.
 131. 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.
 132. 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.
 133. 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.
 134. 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.
 135. Ozols, R.F., *Chemotherapy for ovarian cancer*. *Semin Oncol*, 1999. **26**(6 Suppl 18): p. 34-40.
 136. 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.
 137. 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.
 138. 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.
 139. 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.
 140. 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.
 141. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(26): p. 2484-96.
 142. Oza, A.M., et al., *Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(8): p. 928-36.
 143. Moore, K., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(26): p. 2495-2505.
 144. van Driel, W.J., et al., *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(3): p. 230-240.
 145. McGuire, W.P., 3rd, *High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management*. *Semin Oncol*, 2000. **27**(3 Suppl 7): p. 41-6.
 146. 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.
 147. 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.
 148. 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.
 149. Jaaback, K. and N. Johnson, *Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD005340.

150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer.* N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 34-43.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Sorbe, B., et al., *Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy.* ASCO, 1996.
160. Mei, L., et al., *Maintenance chemotherapy for ovarian cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007414.
161. Berek, J., et al., *Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(3): p. 418-25.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Williams, C., I. Simer, and A. Bryant, *Tamoxifen for relapse of ovarian cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD001034.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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 (GCIIG).* Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(2): p. 419-23.

174. Friedlander, M., et al., *Clinical trials in recurrent ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(4): p. 771-5.
175. 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.
176. ten Bokkel Huinink, W., et al., *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.
177. 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)).
178. 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.
179. Mutch, D.G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(19): p. 2811-8.
180. 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)).
181. 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.
182. Peng, L.H., X.Y. Chen, and T.X. Wu, *Topotecan for ovarian cancer*. 2008(1469-493X (Electronic)).
183. Pujade-Lauraine, E., et al., *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2014. **32**(13): p. 1302-8.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. Galaal, K., et al., *Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. CD007822.
188. 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.
189. 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.
190. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(15): p. 1382-92.
191. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(8): p. 852-61.
192. Ledermann, J.A., et al., *Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(11): p. 1579-1589.
193. Oza, A.M., et al., *Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(1): p. 87-97.
194. Swisher, E.M., et al., *Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(1): p. 75-87.
195. Mirza, M.R., et al., *Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(22): p. 2154-2164.
196. Pujade-Lauraine, E., et al., *Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(9): p. 1274-1284.

197. Coleman, R.L., et al., *Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **390**(10106): p. 1949-1961.
198. Albuquerque, K., et al., *Long-term Benefit of Tumor Volume-Directed Involved Field Radiation Therapy in the Management of Recurrent Ovarian Cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. **26**(4): p. 655-60.
199. Brown, A.P., et al., *Involved-field radiation therapy for locoregionally recurrent ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2013. **130**(2): p. 300-5.
200. Chang, J.S., et al., *Involved-field radiation therapy for recurrent ovarian cancer: Results of a multi-institutional prospective phase II trial*. *Gynecol Oncol*, 2018. **151**(1): p. 39-45.
201. 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.
202. 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.
203. Guidozi, F. and A. Daponte, *Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial*. *Cancer*, 1999. **86**(6): p. 1013-8.
204. Eeles, R.A., et al., *Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer*. *BMJ*, 1991. **302**(6771): p. 259-62.
205. 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.
206. 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.
207. Eeles, R.A., et al., *Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(35): p. 4138-44.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. Menczer, J., et al., *The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(2): p. 372-5.
213. Trillsch, F., et al., *Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(7): p. 1320-7.
214. du Bois, A., et al., *Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(8): p. 1905-14.
215. du Bois, A. and N. Ewald-Riegler, *Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht*. *Geburtsh Frauenheilk* 2009(69): p. 807 - 833.
216. 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.
217. Faluyi, O., et al., *Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9): p. CD007696.
218. Miller, B.E., et al., *Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary*. *Cancer*, 1997. **79**(10): p. 1951-5.
219. Nosov, V., et al., *Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(4): p. 628-33.
220. Colombo, N., et al., *Management of ovarian stromal cell tumors*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(20): p. 2944-51.
221. 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.
222. 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.
223. Evans, A.T., 3rd, et al., *Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors*. *Obstet Gynecol*, 1980. **55**(2): p. 231-8.
224. Seagle, B.L., et al., *Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study*. *Gynecol Oncol*, 2017. **146**(2): p. 285-291.

225. 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.
226. Gershenson, D.M., *Management of ovarian germ cell tumors*. J Clin Oncol, 2007. **25**(20): p. 2938-43.
227. Pectasides, D., E. Pectasides, and D. Kassanos, *Germ cell tumors of the ovary*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(5): p. 427-41.
228. 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.
229. Oltmann, S.C., et al., *Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices?* J Pediatr Surg, 2010. **45**(6): p. 1096-102.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. Beiner, M.E., et al., *Cystectomy for immature teratoma of the ovary*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(2): p. 381-4.
235. 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.
236. 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.
237. Kurman, R.J., M.L. Carcangiu, and C.S. Herrington, eds. *WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract*. ed. R.H. Young. 2014, IARC Press: Lyon. 169-206.