

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren

Kurzversion 2.1 – November 2017

AWMF-Registernummer: 032/035OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Kurzversion	5
1.1. Herausgeber	5
1.2. Federführende Fachgesellschaft.....	5
1.3. Finanzierung der Leitlinie	5
1.4. Kontakt.....	5
1.5. Zitierweise	5
1.6. Änderungen an der Version 2	5
1.7. Besonderer Hinweis	6
1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	6
1.9. Verantwortlichkeiten.....	7
1.9.1. Autoren dieser Leitlinie	7
2. Einführung	11
2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (Version 2.0, 2016)	11
2.2. Adressaten	13
2.3. Grundlagen der Methodik	13
2.3.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	14
2.3.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	15
2.4. Verwendete Abkürzungen.....	16
3. Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik	17
3.1. Früherkennung	17
3.2. Diagnostik	17
3.3. Rezidivdiagnostik	18
4. Patientinnenaufklärung und Information	19
5. Genetik, Prävention und Risikofaktoren.....	21

6. Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren	21
7. Operative Therapie	22
7.1. Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms.....	22
7.2. Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	22
8. Systemische Primärtherapie	23
8.1. Systemische Primärtherapie frühes Ovarialkarzinom.....	23
8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	24
9. Rezidivtherapie	24
9.1. Rezidivpopulationen	24
9.2. Systemische Rezidivtherapie	25
9.2.1. Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (ehemals platin-resistentes Rezidiv)	25
9.2.2. Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten platin-haltigen Therapie (ehemals platin-sensitives Rezidiv).....	26
9.3. Operative Rezidivtherapie	26
9.4. Vorgehen bei high grade serösem platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv mit BRCA-Mutation.....	26
10. Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie, Palliativmedizin	27
10.1. Nachsorge und Rehabilitation	27
10.2. Psychoonkologie.....	28
10.3. Palliativmedizin	28
11. Borderlinetumoren (BOT)	29
12. Keimstrangstromatumoren des Ovars	30
13. Keimzelltumoren des Ovars	31
14. Versorgungsstrukturen	31

15. Qualitätsindikatoren	32
16. Anlagen	36
16.1. Angaben zur Methodik	36
16.1.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	36
16.1.2. Schema der Empfehlungsgraduierung.....	36
16.1.3. Statements.....	37
16.1.4. Expertenkonsens (EK)	37
16.1.5. Aktualität der Empfehlungen	37
16.2. WHO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des Peritoneums.....	38
16.3. TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms	42
17. Tabellenverzeichnis	45
18. Literaturverzeichnis	45

1. Informationen zu dieser Kurzversion

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

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Kurzversion 2.1, 2017, AWMF-Registrierungsnummer: 032-035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>, [abgerufen am: TT.MM.JJJJ]

1.6. Änderungen an der Version 2

November 2017:

Im Jahre 2017 erfolgte eine Aktualisierung der systemischen Literaturrecherchen. Für die Aktualisierungsrecherchen wurden die Suchstrings der ursprünglichen Recherche verwendet und nur bezüglich des Recherchedatums angepasst, wobei vorwiegend nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht wurde (siehe Leitlinienreport). Weiterhin konnten durch das Redaktionsteam sowie die Arbeitsgruppen weitere Artikel per Handsuche (bis Juli 2017) ergänzend hinzugefügt werden.

Da keine Studien gefunden wurden, die einen Einfluß auf den Inhalt und die Aussagen der bestehenden Empfehlungen haben, wurden in Abstimmung mit der Leitliniengruppe lediglich eine Aktualisierung der Literatur, der Evidenztabelle und wo notwendig eine Einarbeitung der neuen Daten in die Hintergrundtexte vorgenommen.

Neue Daten liegen zur Genetik des Ovarialkarzinoms, Langzeitdaten zum Screening im Rahmen der PLCO-Studie, zur Lymphonodektomie und zur Rezidivtherapie mit PARP-Inhibitoren vor (siehe Langversion).

In der Kurzversion wurden lediglich die Anlagen 16.2 und 16.3 geändert.

1.7. 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.

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

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die Inhalte dieser Kurzversion beziehen sich auf die Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- AWMF: (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Neben der Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport zur Erstellung der Leitlinie,
- Langversion
- Patientenleitlinie

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar sein.

1.9. Verantwortlichkeiten

1.9.1. Autoren dieser Leitlinie

1.9.1.1. Redaktionsteam

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

1.9.1.2. Wissenschaftlicher Beirat der Leitlinie.

Mitglieder	Kontaktdaten
Prof. Dr. Andreas du Bois	Kliniken Essen-Mitte, Henricistr. 92, 45136 Essen
PD Dr. Philip 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

1.9.1.3. Beteiligte Autoren und Organisationen

Autoren	Organisation
Prof. Dr. Andreas du Bois ³	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)

Autoren	Organisation
Prof. Dr. Edgar Petru ³	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich (AGO AT)
Prof. Dr. Werner Meier ³	AGO Studiengruppe
Dr. Petra Ortner ³	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)
Dr. Klaus König ³	Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)
PD Dr. Katja Lindel ³	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Prof. Dr. Dieter Grab ³	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
Prof. Dr. Pompiliu Piso ¹ Prof. Dr. J. Pelz ²	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)
Prof. Dr. Olaf Ortmann ³	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Prof. Dr. Ingo Runnebaum ³	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Jacobus Pfisterer ³	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Diana Lüftner ³	Deutsche Gesellschaft f. Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO)
Prof. Dr. Norbert Frickhofen ³	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DEGIM)
Prof. Dr. Frank Grünwald ³	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
Dr. Bernd Oliver Maier ³	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 PD Dr. Annette Staebler ²	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)
Prof. Dr. Günter Emons ³	Deutsche Menopausengesellschaft e. V. (DMG)
Dr. Boris Radeleff ¹ Dr. Theresa Mokry ²	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Marion Gebhardt ³ Dorothea Müller ² (Patientinnenvertreterinnen)	Bundesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.

Autoren	Organisation
Prof. Dr. Norbert Arnold ³	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Dr. Gabriele Calaminus ³	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Isolde Weisse ¹ Kerstin Paradies ²	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
Prof. Dr. Joachim Weis ³	Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (PSO)
Prof. Dr. Jalid Sehouli ³	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
Prof. Dr. Daniel Fink ³	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Dr. Alexander Burges ³	als Experte ad personam
Prof. Dr. Annette Hasenburg ³	als Expertin ad personam
¹ beteiligt an Version 1 ² beteiligt an Version 2 ³ beteiligt an Version 1 und 2	

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) und die Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) verzichteten nach Anfrage auf eine Beteiligung an der Aktualisierung 2016.

Darüber hinaus waren Dr. C. Eggert vom Medizinischen Dienst der Krankenversicherung Hessen (MDK Hessen) als nicht stimmberechtigte Expertin an den Diskussionen der Konsensuskonferenzen sowie Dr. A. Jagota und Dr. M. Klinkhammer-Schalke von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) bei der Erstellung der Qualitätsindikatoren beteiligt.

1.9.1.4. Methodische Begleitung

1. durch das Leitlinienprogramm Onkologie

- Prof. Dr. I. Kopp, Marburg (AWMF),
- Dr. M. Follmann MPH MSc, Berlin (DKG),
- Dipl.-Soz.Wiss T. Langer (DKG).

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. D.Wallwiener, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),

2. Einführung

2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (Version 2.0, 2016)

Mit der jetzt vorliegenden Aktualisierung kommt es zur Umsetzung eines „living guideline-Konzeptes“. Vorgesehen ist die jährliche Aktualisierung, die gemeinsam von Methodikern, der Kommission ‚Ovar‘ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Leitliniengruppe realisiert wird.

Seit der Publikation der 1. Version (2013) der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie u. Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ kam es insbesondere durch die Einführung neuer Systemtherapeutika, zu neuen Optionen in der Therapie der malignen Ovarialtumoren.

Daneben gab es neue Evidenz im Bereich der Früherkennung, der Therapie des platin-resistenten Rezidivs und als wesentliche Veränderung die Einführung einer neuen pathologischen Klassifikation.

Im Folgenden sind die Änderungen des Updates 2016 im Vergleich zur Vorversion aus dem Jahre 2013 dargestellt:

Früherkennung

Eine weitere große Phase-III-Studie zur Früherkennung, die in der Langversion ausführlich dargestellt wird, wurde berücksichtigt. Es kommt nicht zu einer Änderung der Empfehlung (siehe Kapitel 3.1), da unter Berücksichtigung der Daten aus der primären Analyse des UKTOCS-Trials zum jetzigen Zeitpunkt die Reduktion der Mortalität durch die untersuchten Screening-Maßnahmen keine statistische Signifikanz erreicht hat.

Patientenaufklärung und -information

Das Kapitel (siehe Kapitel 4) wurde um Empfehlungen von besonderer Bedeutung erweitert. Hierbei wurde großer Wert darauf gelegt, die Empfehlungen anderer S3-Leitlinien zu gynäkologischen Tumoren zu harmonisieren und die Empfehlung zur Aufklärung und Information für die Patientinnen zu aktualisieren. Neu ist auch der Hinweis auf den Einsatz der jetzt vorliegenden Patientinnen-Leitlinie.

Genetik, Prävention und Risikofaktoren

Die Empfehlungen zur Prävention maligner Ovarialtumoren wurden in der vorliegenden Version auf Basis neuer Daten überarbeitet und die Empfehlungen präzisiert (siehe Kapitel 5).

Aufgrund neuer Daten muss davon ausgegangen werden, dass eine Altersgrenze für eine prophylaktische Operation nicht angegeben werden kann. Daher wurde die Altersgrenze und weitere Spezifikationen zur Population in der Empfehlung zur Beratung über eine prophylaktischen bilateralen Salpingoovarektomie bei Frauen mit nachgewiesener BRCA 1 u. 2-Mutation gestrichen. Darüber hinaus wurde im Hintergrundtext (siehe Langversion) eine Erläuterung zum Vorgehen bei bilateraler Salpingektomie, neu eingeführt und darauf hingewiesen, dass eine generelle Empfehlung noch nicht ausgesprochen werden kann.

Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

Mit Einführen einer neuen WHO-Klassifikation der Tumoren der weiblichen Reproduktionsorgane im Jahre 2014 sind eine Vielzahl von Veränderungen, die insbesondere das Ovarialkarzinom betreffen, eingeführt worden.

Ovarial-, Tuben- und Karzinome des Peritoneums werden hier zusammengefasst und nun gemeinsam klassifiziert.

Die Lokalisation des Tumorsprunges wird dabei durch ein entsprechendes Suffix angegeben. Aufgrund neuer histo-morphologischer und molekular-pathologischer Ergebnisse erfolgt jetzt eine duale Einteilung der Ovarialkarzinome in Typ 1- und Typ 2-Tumoren, unter denen sich die low-grade serösen Karzinome und die high-grade serösen Karzinome zuordnen lassen (siehe Hintergrundtext Kap. 6 in der Langversion).

Neben der Darstellung der Graduierung ist noch die Klassifikation der histo-morphologischen Subtypen beschrieben und die neue Stadieneinteilung vollständig dargelegt (siehe Langversion).

OP-Zeitpunkt und präoperative Chemotherapie

Auch hier liegen viele neue Studienergebnisse vor, die jedoch keine Überlegenheit einer primären systemtherapeutischen Vorgehensweise belegt haben. Die Daten werden in der Langversion ausführlich erläutert. Eine Änderung der Empfehlung ist jedoch nicht erfolgt (siehe Kapitel 7.2)

Rezidivtherapie und -population

Aufgrund neuer Studienergebnisse, insbesondere zum Mutationsstatus und dem Einsatz neuer molekularer Therapien, ist es zu einem Wandel der bisher rein kalendarisch ausgerichteten Definition eines Rezidivs gekommen. Es erfolgt eine ausführliche Begründung wie zukünftig Therapieentscheidungen in Abhängigkeit von Patientenpräferenzen, Mutationsstatus und zurückliegenden Therapie möglich sein können (siehe 9.1).

Die bevorstehenden Änderungen wurden vorbereitend in die Kapitelüberschriften eingearbeitet, jedoch noch nicht in die Empfehlungen übernommen, da eine umfassende Überarbeitung des Kapitels für die kommenden Versionen zu erwarten ist.

Systemische Rezidivtherapie, wenn eine platin-haltige Therapie keine Option ist

Mit dem Vorliegen neuer randomisierter Studien, insbesondere zur Therapie von Bevacizumab in der Behandlung des platin-resistenten Rezidivs mussten die Aussagen bzgl. einer Kombination konkretisiert werden (siehe Kapitel 9.2.1). Es wird darauf hingewiesen, dass Kombinationschemotherapien ohne Vorteil für die Patientin in dieser speziellen Rezidivsituation sind. Daneben wurde, basierend auf den vorliegenden Phase-III-Studien, eine neue Empfehlung zum Einsatz von Bevacizumab beim platin-resistenten Rezidiv abgegeben (siehe Kapitel 9.2.1).

Aufgrund neuester Studienergebnisse zum Einsatz von PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom wird, basierend auf zwei randomisierten Studien, deren Einsatz in einer Empfehlung und Erläuterung zusammengefasst. Bei Vorliegen eines BRCA-Mutationsstatus besteht die Möglichkeit durch eine Erhaltungstherapie das progressionsfreie Überleben der Patienten zu verbessern (siehe Kapitel 9.4.)

Nachsorge und Rehabilitation

Die Empfehlung zur Hormontherapie nach behandeltem Ovarialkarzinom wurde aufgrund einer jetzt vorliegenden randomisierten Phase-III-Studie überarbeitet. Die Datenlage ist weiterhin unsicher, jedoch lässt sich eine strikte Empfehlung – wie in der Version von 2013 – aufgrund der neuen Datenlage mit entsprechender Rücksicht auf deren Qualität nicht weiter aufrecht erhalten (siehe Kapitel 10.1). Eine Hormontherapie kann nach entsprechender Aufklärung zukünftig durchgeführt werden. Zur Sicherheit einer Hormontherapie kann weiterhin keine zuverlässige Aussage gemacht werden.

Im gleichen Kapitel wurde im Hintergrundtext ein Absatz (siehe Langversion) über ‚Survivorship‘ eingefügt, da mehr und mehr Patientin in ein Langzeit-Überleben übergehen und hier entsprechende Hinweise notwendig wurden.

Borderline-Tumoren

Durch die Änderung der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2014 sind entsprechende Veränderungen auch für die Charakterisierung von Borderline-Tumoren eingeschlossen worden. Daher wurden die Empfehlungen zur Charakterisierung auf die neue WHO-Klassifikation aktualisiert. Damit werden jedoch auch seröse Borderline-Tumoren mit invasiven Implantaten seit 2014 als low-grade seröse Karzinome klassifiziert. Wegen der klinischen Konsequenzen soll jedoch weiterhin bei Angabe eines als low-grade serösen Karzinoms zusätzlich zwischen Karzinom und invasiven Implantaten eines serösen Borderlines gemäß WHO 2004 subklassifiziert werden (siehe Kapitel 11).

Die Leitliniengruppe ist der Auffassung, dass durch die geänderte Klassifikation die Gefahr einer Übertherapie eingeführt wurde und hofft mit einer neuformulierten Empfehlung bzgl. der Klassifikation dieses Risiko zu reduzieren.

2.2. 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 wurden die Fachgesellschaften aus der Schweiz und Österreich einbezogen (siehe Kapitel 1.9.1.3).

2.3. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie ist ausführlich im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61_0.html) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sind in der Anlage 16.1 dargestellt.

2.3.1. **Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte**

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten auf der Grundlage des geltenden AWMF-Formblatts während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor.

In der Version 1.0 wurde das Ranking des Problempotentials der Interessenkonflikte von den Beteiligten zunächst selbst erstellt und von den Mitgliedern des Redaktionsteams anschließend bewertet. Die Selbsteinschätzung des Leitlinienkoordinators wurde durch die federführende Fachgesellschaft bewertet.

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

- 1 = Keine Konflikte
- 2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie
- 3 = Angaben mit geringer Relevanz
- 4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz

Vorträge wurden durchgängig als 3 (geringe Relevanz) bewertet. Gleiches galt für Beratungstätigkeiten, da diese sich in der Regel auf Studien bezogen. Daher gab es für Abstimmungen und Mitarbeit in Arbeitsgruppen oder Redaktionsteam keine Einschränkungen.

In der jetzt vorliegenden Version 2.0 wurde eine vollständige Überarbeitung des Umganges mit Interessenkonflikten umgesetzt. Die von den Mitgliedern der Leitliniengruppe angegebenen und selbst eingeschätzten möglichen Interessenkonflikte wurden durch das Redaktionsteam und zusätzlich durch eine externe Begutachtung (Redaktionsteam der S3-LL Zervixkarzinom) bewertet. Hinsichtlich des Umgangs mit Interessenkonflikten wurde bei der Aktualisierung 2016 die folgende Regel umgesetzt:

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

Bei den folgenden Themen kam es zu Stimmenthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten (moderate Relevanz):

- Rezidivtherapie – Testen von (10 Stimmenthaltungen) und Vorgehen bei BRCA-Mutation (11 Stimmenthaltungen)
- Rezidivtherapie – Bevacizumab (7 Stimmenthaltungen)

Das verwendete Formblatt, die offengelegten Interessenkonflikte und die Umsetzung der Regel zum Umgang mit Interessenkonflikten sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>) aufgeführt. An dieser Stelle möchten wir allen Autoren für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

2.3.2. **Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

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

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

2.4. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
bds	Beiderseits
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1/2	Breast Cancer Associated Gene ½
BSOEK	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
LoE	Leven of Evidence

3. Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik

3.1. Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1. (2016)	Screening mit CA 125 und TVS konnte bisher keine Reduktion der Mortalität nachweisen.	ST	1++	<u>Leitlinien:</u> [1, 2] <u>Primärstudien:</u> [3-9]
3.2. (2016)	Ein generelles Screening soll nicht durchgeführt werden.	A	1++	<u>Leitlinien:</u> [1, 2] <u>Primärstudien:</u> [3-9]
3.3. (2013)	Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn eine Patientin zu einer Risikopopulation gehört.			EK
3.4. (2013)	Ein Screening mit CA 125 und TVS konnte in Risikogruppen keine Reduktion der Mortalität nachweisen.	ST	3	<u>Leitlinien:</u> [1] <u>Primärstudien:</u> [10-13]
3.5. (2013)	Ein Screening in Risikogruppen soll nicht durchgeführt werden.	A	3	<u>Leitlinien:</u> [1] <u>Primärstudien:</u> [10-13]

3.2. Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.6. (2013)	Weitergehende Untersuchungen sollten eingeleitet werden, wenn folgende Symptome wiederholt und anhaltend insbesondere bei Frauen über 50 Lebensjahren auftreten: <ul style="list-style-type: none"> • Völlegefühl, • Blähungen, • Unklare abdominelle Schmerzen oder Beschwerden, • Zunahme der Miktionsfrequenz, 			EK
3.7. (2013)	Bei dem Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung soll eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung und als erste apparative Maßnahme eine Transvaginalsonographie durchgeführt werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.8. (2013)	Es existiert keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging beim Ovarialkarzinom ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann.			EK

3.3. Rezidivdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.9. (2013)	Asymptomatische Patientinnen: 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.	B	1+	<u>Primärstudien:</u> [14]
3.10. (2013)	Symptomatische Patientinnen: Bei Auftreten von Symptomen kann eine weiterführende apparative Diagnostik eingeleitet werden. Hinweise für eine Überlebensverlängerung konnten wir für keines der verfügbaren Verfahren identifizieren.	0	2+	<u>Primärstudien:</u> [15-23]

4. Patientinnenaufklärung und Information

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1. (2013)	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. (2016)	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. (2013)	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. (2013)	Die Wünsche der Patientin hinsichtlich der Einbeziehung in die medizinische Entscheidungsfindung sollen berücksichtigt werden.			EK
4.5. (2016)	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,			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
(2016)	Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.			
4.7. (2016)	Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.		EK	
4.8. (2016)	Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.		EK	
4.9. (2016)	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. (2013)	Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Mortalität bei hereditärem Ovarialkarzinom.	ST	2+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1], Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [11, 24-41]
5.2. (2016)	Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilaterale Salpingo-Oophorektomie beraten werden.	B	2+	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [11, 24-39]

6. Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1. (2013)	Für keinen der bisher untersuchten biochemischen Parameter lässt sich eine hinreichende Assoziation zwischen Nachweis und Prädiktion/Prognose darstellen.	ST	2+	[42-52]
6.2. (2013)	Als etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms sollen verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Tumorstadium, • postoperativer Tumorrest, • Alter, • Allgemeinzustand, • histologischer Typ, • Tumorgrading, • leitliniengerechte Therapie. 		EK	

Die TNM-Klassifikation gilt für Ovarialkarzinome, Borderlinetumoren und in Analogie zu den Karzinomen auch für nicht-epithliale Tumoren (z. B. Keimzell- und Keimstrangtumoren). Die TNM-Klassifikation ist nur teilweise in die FIGO-Klassifikation übertragbar, weshalb zur Vereinheitlichung grundsätzlich die TNM-Klassifikation von den Pathologen angegeben werden soll. Fakultativ kann zusätzlich das FIGO-Stadium mit angegeben werden.

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 den Anlagen 16.2 und 16.3.

7. Operative Therapie

7.1. Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1. (2013)	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, • Adnexektomie beidseits, • Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen, • Omentektomie mind. Infrakolisch, • Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp), • bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. 			EK
7.2. (2013)	Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkoonkologen erfolgen.			EK
7.3. (2013)	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]
7.4. (2013)	Die Patientin mit einem frühen Ovarialkarzinom soll über ein in Abhängigkeit der Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden.			EK
7.5. (2013)	Außerhalb von Studien soll ein laparoskopisches Staging nicht durchgeführt werden.	A	3	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [68-74]

7.2. Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.6. (2013)	Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.7. (2013)	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
7.8. (2013)	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 [2] <u>Primärstudien:</u> [75-91]
7.9. (2013)	Es gibt keinen Vorteil für eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation.	ST	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [92-97]
7.10. (2013)	Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [92-97]
7.11. (2013)	Eine Second-Look-Operation soll nicht durchgeführt werden			EK

8. Systemische Primärtherapie

8.1. Systemische Primärtherapie frühes Ovarialkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1. (2013)	Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1+	<u>Primärstudien:</u> [98-106]
8.2. (2013)	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> [98-106]
8.3. (2013)	Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA G2, IB G1/2 kann eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden.	0	1+	<u>Primärstudien:</u> [98-106]
8.4. (2013)	Die Therapie sollte Carboplatin enthalten und über 6 Zyklen andauern.	B	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1], Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [69, 101, 107-119]

8.2. Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.5. (2013)	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 [120], NHS TA91 [121], SIGN 135 [122] <u>Primärstudien:</u> [123-134]
8.6. (2013)	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB-IV) kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.	0	1+	<u>Primärstudien:</u> [135-137]
8.7. (2013)	Veränderungen von Dosisdichte oder Intensität sollten nur innerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.	B	1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [138-150]
8.8. (2013)	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 Bevacizumab vor	A	1+	<u>Primärstudien:</u> [135, 136, 151-158]
8.9. (2013)	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 therapiefreiem 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 (siehe Statement 9.1)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1. (2013)	Platin-sensitives Ovarialkarzinom: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an und zeigt ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe der <u>partiell platin-sensitiven</u>	ST		<u>Leitlinien:</u> SIGN [1], NHS TA91 [121] <u>Primärstudien:</u> [14, 159-167]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<p><u>Ovarialkarzinomrezidive</u>. 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>Platin-resistentes Ovarialkarzinom</u>: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe mit <u>platin-refraktärem Ovarialkarzinom-Rezidiv</u>. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.</p>			

Die Rezidiv- bzw. Progressionsdiagnose kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden [166, 168]. Unter Berücksichtigung der oben aufgezählten Faktoren, muss entschieden werden, ob eine erneute platinhaltige Therapie sinnvoll erscheint (Platingeeignetes Rezidiv) oder eine nicht-platinhaltige Therapie zu bevorzugen ist (Nicht-platingeeignetes Rezidiv). Patientinnen, welche nicht im Rahmen der Primärtherapie mit Platin behandelt wurden, gelten stets als platinsensitiv. Sowohl die Art der Therapie als auch die Therapieziele sind abhängig von der Platinsensitivität des Tumors. Während beim platinsensitiven Rezidiv die Therapieziele auf eine Verlängerung des progressionsfreien bzw. auch Gesamtüberlebens fokussieren, verschieben sich diese beim platinresistenten Rezidiv hin zur Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität. Ein alleiniger Anstieg des Tumormarkers bei asymptomatischer Patientin ohne weitere Anzeichen für eine Tumorphysion ist keine Indikation für die Durchführung einer Rezidivtherapie [14, 121].

9.2. Systemische Rezidivtherapie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.2. (2016)	Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie	ST	1+	<u>Leitlinien</u> : NHS TA91 [121] <u>Primärstudien</u> : [159, 160, 162, 169-176]
9.3. (2013)	Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen	ST	1+	<u>Leitlinien</u> : NHS TA91 [121] <u>Primärstudien</u> : [159, 160, 162, 169-176]
9.4. (2013)	Patientinnen mit platin-resistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine nicht-platinhaltige Monotherapie erhalten. Folgende Zytostatika können in	A	1+	<u>Leitlinien</u> : NHS TA91 [121] <u>Primärstudien</u> : [159, 160, 162, 169-176]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Pegyliertes liposomales Doxorubicin, • Topotecan, • Gemcitabin, • Paclitaxel wöchentlich. 			
9.5. (2016)	Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv angewendet werden.	0	1+	<u>Primärstudien:</u> [177]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.6. (2013)	Patientinnen mit platin-sensitivem 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 /Bevacizumab*, • Carboplatin/Peg.lip.Doxorubicin, • Carboplatin / Paclitaxel, • Carboplatin / Gemcitabin. *bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie		EK	

9.3. Operative Rezidivtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.7. (2013)	Der Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studiendaten mit hohem Evidenzniveau belegen, retrospektive Daten sprechen für einen möglichen klinischen Nutzen.	A	2+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [178-183]
9.8. (2013)	Ziel der Rezidivoperation sollte die makroskopische Komplettresektion sein.	B	2+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [178-183]

9.4. Vorgehen bei high grade serösem platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv mit BRCA-Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.9. (2016)	Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high grade serösen Ovarialkarzinoms und Nachweis einer deletären BRCA1/2	B	2+	<u>Primärstudien:</u> [184-186]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Mutation sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor nach Ansprechen auf eine vorherige platinhaltige Therapie angeboten werden			

10. Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie, Palliativmedizin

10.1. Nachsorge und Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1. (2013)	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. (2013)	Ziele der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung therapieassoziiertes Nebenwirkungen, das Angebot rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung und Reintegration, die Verbesserung der Lebensqualität und die Erkennung des Rezidivs.			EK
10.3. (2013)	Der routinemäßige Einsatz einer CA 125-Bestimmung führt nicht zu einer Verlängerung des Überlebens.	ST	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [14, 187, 188]
10.4. (2013)	Eine routinemäßige apparative Diagnostik oder Marker Bestimmung soll in der Nachsorge bei symptomfreier Patientin nicht durchgeführt werden.	A	1+	<u>Leitlinien:</u> SIGN [1] <u>Primärstudien:</u> [14, 187, 188]
10.5. (2013)	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. (2013)	Zur Sicherheit einer Hormontherapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden	ST	2+	<u>Primärstudien:</u> [189-193]
10.7. (2016)	Eine Hormontherapie kann nach entsprechender Aufklärung durchgeführt werden	0	2+	<u>Primärstudien:</u> [189-193]

10.2. Psychoonkologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.8. (2013)	Psychosoziale Interventionen haben einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität, die psychische Befindlichkeit und die Verarbeitung der Krankheit.			EK
10.9. (2013)	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. (2013)	Eine psychoonkologische Beratung und Unterstützung sollte allen Patientinnen und Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden.			EK
10.11. (2013)	Das Thema Sexualität sollte immer aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.			EK

10.3. Palliativmedizin

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.12. (2013)	Der richtige Zeitpunkt zum Einsatz palliativmedizinischer Maßnahmen hängt in erster Linie vom Bedürfnis der Patientin und dem individuellen krankheitsabhängigen Bedarf ab.			EK
10.13. (2013)	Patientinnen, die in erster Linie einen palliativmedizinischen Betreuungsbedarf haben, sollten einem Programm der spezialisierten Palliativversorgung zugeführt werden.			EK
10.14. (2013)	Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod. Sie erfolgt bedarfsgerecht als allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung.			EK
10.15. (2013)	In der Palliativsituation sollten alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden.			EK

11. Borderlinetumoren (BOT)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.1. (2016)	Borderlinetumoren sollen nach WHO charakterisiert und subtypisiert werden.		EK	[194]
11.2. (2016)	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	[194]
11.3. (2013)	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> [195-201]
11.4. (2013)	Es gibt Hinweise, dass Zystektomie anstatt Ovarektomie sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit höheren Rezidivraten assoziiert sind.	ST	2+	<u>Primärstudien:</u> [202]
11.5. (2013)	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 [2] <u>Primärstudien:</u> [201, 203]
11.6. (2013)	Es gibt keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bei Borderlinetumoren.	ST	1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [201, 204]
11.7. (2013)	Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten.	A	1+	<u>Leitlinien:</u> Australian [2] <u>Primärstudien:</u> [200, 201, 204]

12. Keimstrangstromatumoren des Ovars

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.1. (2013)	Die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen.			EK
12.2. (2013)	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> [205-208]
12.3. (2013)	Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen sollte bei jungen Patientinnen erwogen werden.	B	2+	<u>Primärstudien:</u> [209, 210]
12.4. (2013)	Der Nutzen einer adjuvanten Strahlen-, Chemo- oder endokrinen Therapie bei kompletter Operation ist nicht belegt und wird kontrovers diskutiert.	ST	2+	<u>Primärstudien:</u> [209, 210]
12.5. (2013)	Ab dem Stadium IC oder verbliebener Tumorreste sollte eine platinhaltige Chemotherapie erwogen werden	B	2+	<u>Primärstudien:</u> [211-214]

13. Keimzelltumoren des Ovars

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.1. (2013)	Die Diagnostik von Keimzelltumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen.			EK
13.2. (2013)	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, 215-224]
13.3. (2013)	Im Stadium IA soll keine adjuvante Chemotherapie erfolgen.	A	2+	<u>Primärstudien:</u> [225]
13.4. (2013)	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> [225, 226]
13.5. (2013)	Bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine primäre Chemotherapie geeignet, die Fertilität zu erhalten. Die Resektion des Tumorstes und residualer Metastasen ist nach Abschluss von 3 bzw. 4 Zyklen der Chemotherapie zu planen.			EK
13.6. (2013)	Die Nachsorge soll neben den allgemeinen Nachsorgeuntersuchungen die zusätzliche Bestimmung spezifischer Tumormarker umfassen.			EK

14. Versorgungsstrukturen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.1. (2013)	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

15. Qualitätsindikatoren

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

Qualitätsindikator 1: Operatives Staging frühes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit operativem Staging mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Laparotomie · Peritonealzytologie · Peritonealbiopsien · Adnexektomie beidseits · Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen · Omentektomie mind. infrakolisch · bds. pelvine u. paraaortale Lymphonodektomie <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose OC FIGO I-III A</p>	<p>7.1. Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Längsschnittlaparotomie · Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle · Peritonealzytologie · Biopsien aus allen auffälligen Stellen · Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen · Adnexektomie beidseits · Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen · Omentektomie mind. infrakolisch · Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp) · bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie 	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig operatives Staging</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> EK Leitlinien: NICE 2011 [120] Primärstudien: [227-235]</p>
--	---	--

Qualitätsindikator 2: Intraoperative Tumorrupturn

<p>Z: Anzahl Pat. mit intraoperativer Tumorrupturn</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines OC FIGO IA o. IB</p>	<p>Hintergrundtext zu 7.5 Bei laparoskopischer Entfernung eines unklaren Ovarialtumors ist die komplette Entfernung unter Vermeidung einer Ruptur notwendig.</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Keine intraoperative Tumorrupturn</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i></p>
--	--	--

Qualitätsindikator 3: Makroskopisch vollständige Resektion fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit makroskopisch vollständiger Resektion</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose OC ≥ FIGO IIB und operativer Tumorentfernung</p>	<p>7.6 Das Ziel der Primär-OP bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig makroskopisch vollständige Resektion</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> EK Leitlinien: SIGN [1], Australian [2] Primärstudien: [77, 85, 97, 180, 236-248]</p>
---	--	--

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

Qualitätsindikator 4: Operation fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Z: Anzahl Pat., deren definitive operative Therapie durch einen Gynäkoonkologen durchgeführt wurde. N: Alle Pat. mit Erstdiagnose OC FIGO \geq IIB nach Abschluss der operativen Therapie	7.8 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) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst häufig operative Therapie durch Gynäkoonkologen b) <i>Evidenzgrundlage</i> LoE 4, A Leitlinien: Australian [2] Primärstudien: [75-91]
--	---	--

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

Qualitätsindikator 5: Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Z: Anzahl Pat. mit postoperativer Chemotherapie N: Alle Pat. mit Erstdiagnose OC \geq FIGO IIB und Chemotherapie	7.10 Als Therapiefolge soll die Primär-Operation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.	a) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst häufig postoperative Chemotherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Chemotherapie b) <i>Evidenzgrundlage</i> LoE 1+, A Leitlinien: SIGN [1] Primärstudien: [92-97]
---	--	--

Qualitätsindikator 6: Keine adjuvante Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom

Z: Anzahl Pat. mit adjuvanter Chemotherapie N: Alle Pat. mit Erstdiagnose OC FIGO IA, G 1 und komplettem operativem Staging	8.1. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	a) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst keine adjuvante Chemotherapie bei FIGO IA, G 1 und komplettem operativem Staging b) <i>Evidenzgrundlage</i> LoE 1+, A Primärstudien: [98-106]
--	--	---

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

Qualitätsindikator 7: Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom

Z: Anzahl Pat. mit einer	8.2	a) <i>Qualitätsziel</i>
--------------------------	-----	-------------------------

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>platinhaltigen Chemotherapie</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose OC FIGO IC o. IA/B mit Grad 3</p>	<p>Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten.</p>	<p>Möglichst häufig platinhaltige Chemotherapie bei Erstdiagnose OC FIGO IC o. IA/B mit Grad 3</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 1+, A Primärstudien: [98-106]</p>

Qualitätsindikator 8: First-line-Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

<p>Z: Anzahl Pat. mit 6 Zyklen First-line-Chemotherapie Carboplatin AUC 5 u. Paclitaxel 175mg/m²</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose OC ≥ FIGO IIB</p>	<p>9.5</p> <p>Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIB-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.</p>	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig 6 Zyklen First-line-Chemotherapie Carboplatin AUC 5 u. Paclitaxel 175mg/m² bei Erstdiagnose OC ≥ FIGO IIB</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 1++, A Leitlinien: NICE 2011 [120], NHS TA91 [121] Primärstudien: [123-134]</p>
--	--	--

Qualitätsindikator 9: Chemotherapie beim platinresistenten u./o. -refraktären Erstrezidiv

Cave: Indikator wurde im Zuge der Aktualisierung 2015/2016 aufgrund neuer Empfehlungen (siehe Kapitel 2.1) ausgesetzt. Eine Überarbeitung aller Indikatoren erfolgt voraussichtlich in 2018.

<p>Z: Anzahl der Pat. mit nicht platinhaltiger Monotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin o. Paclitaxel wöchentlich</p> <p>N: Alle Pat. mit platinresistentem u./o. -refraktärem Erstrezidiv eines OC und Erstrezidiv-Chemotherapie außerhalb von klinischen Studien</p>	<p>9.4</p> <p>Patientinnen mit platinresistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine nicht platinhaltige Monotherapie erhalten: Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · pegyliertes liposomales Doxorubicin · Topotecan · Gemcitabin · Paclitaxel wöchentlich 	<p><i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig nicht platinhaltige Monotherapie (s. li.) bei platinresistenten u./o. -refraktärem Erstrezidiv eines OC und Erstrezidiv-Chemotherapie außerhalb von klinischen Studien</p> <p><i>b) Evidenzgrundlage</i> LoE 1+, A Leitlinien: NHS TA91 [121] Primärstudien: [159, 160, 162, 169-176]</p>
---	--	---

Anmerkung: Platinresistentes Rezidiv: Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie

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

Qualitätsindikator 10: Kombinationstherapie bei platinsensitivem Rezidiv

Cave: Indikator wurde im Zuge der Aktualisierung 2015/2016 aufgrund neuer Empfehlungen (siehe Kapitel 2.1) ausgesetzt. Eine Überarbeitung aller Indikatoren erfolgt voraussichtlich in 2018.

Z: Anzahl Pat. mit platinhaltiger Kombinationstherapie N: Alle Pat. mit platinsensitivem Rezidiv eines OC und Rezidivchemotherapie, außerhalb von klinischen Studien	9.6 Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten. Folgende Kombinationen können in Betracht gezogen werden: Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab* Carboplatin/peg.lip.Doxorubicin Carboplatin/Paclitaxel Carboplatin/Gemcitabin	a) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst häufig platinhaltige Kombinationstherapie bei platinsensitivem Rezidiv und Rezidivchemotherapie, außerhalb von klinischen Studien b) <i>Evidenzgrundlage</i> EK Leitlinien: SIGN [1] Primärstudien: [159, 161, 249-251]
*bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie		

Qualitätsindikator 11: Beratung Sozialdienst

Z: Anzahl Pat. mit Beratung durch den Sozialdienst N: Alle Pat. mit Erstdiagnose OC und Behandlung in der Einrichtung	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.	a) <i>Qualitätsziel</i> Möglichst häufig Beratung durch den Sozialdienst bei Erstdiagnose Ovarialkarzinom b) <i>Evidenzgrundlage</i> EK Leitlinien: SIGN [1] Primärstudien: [14, 187, 188]
--	---	---

Qualitätsindikator 12: Keine adjuvante Therapie BOT

Z: Anzahl Pat. mit adjuvanter Therapie N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines BOT	11.7 Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten.	a) <i>Qualitätsziel</i> Keine adjuvante Therapie bei BOT b) <i>Evidenzgrundlage</i> LoE 2+, A Leitlinien: Australian [2] Primärstudien: [204]
---	--	--

16. Anlagen

16.1. Angaben zur Methodik

16.1.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 1 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

16.1.2. 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 16.1.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe 16.1.1) 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 2), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: verwendete Empfehlungsgrade

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

16.1.3. 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.

16.1.4. 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 2

16.1.5. Aktualität der Empfehlungen

Die Publikation der ersten Version der S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom erfolgte in 2013-. Einige Themenbereiche (siehe Kapitel 2.1) wurden 2015/2016 aktualisiert (Version 2).

In den Empfehlungskästen ist in Klammern vermerkt, wann die jeweilige Empfehlung erstellt bzw. letztmalig aktualisiert wurde. Folgende Kategorien zur Kennzeichnung der Aktualität werden in dieser Leitlinie verwendet:

2013 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde im Rahmen der ersten Erstellung der Leitlinie konsentiert.

2016 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde im Rahmen der ersten Aktualisierung 2015/ 2016 letztmalig konsentiert.

16.2. WHO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des Peritoneums

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der Tumoren des Ovars [194]

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
Endometrioiden 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

- Adenosarkom
- Karzinosarkom

Tabelle 4: WHO-Klassifikation der Tumoren der Tube [194]

Epitheliale Tumoren	
Benigne	
	<ul style="list-style-type: none"> • Papillom
	<ul style="list-style-type: none"> • 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
	<ul style="list-style-type: none"> • High-grade seröses Karzinom
	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioides Karzinom
	<ul style="list-style-type: none"> • Undifferenziertes Karzinom
Andere	
	<ul style="list-style-type: none"> • Muzinöses Karzinom
	<ul style="list-style-type: none"> • Transitionalzellkarzinom
	<ul style="list-style-type: none"> • Klarzelliges Karzinom
Gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren	
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenosarkom
	<ul style="list-style-type: none"> • Karzinosarkom

Tabelle 5: WHO-Klassifikation der Tumoren des Peritoneums [194]

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
<ul style="list-style-type: none"> • High-grade seröses Karzinom

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

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

Die hier vorliegende TNM-Klassifikation richtet sich nach der aktuellen WHO- und FIGO-Klassifikation 2014 [194]. Die Aktualisierung der TNM-Klassifikation nach UICC ist in 2017 erschienen [252].

Die TNM-Klassifikation gilt für Ovarialkarzinome, Borderlinetumoren und in Analogie zu den Karzinomen auch für nicht-epitheliale Tumoren (z. B. Keimzell- und Keimstrangtumoren). Die TNM-Klassifikation ist nur teilweise in die FIGO-Klassifikation übertragbar, weshalb zur Vereinheitlichung grundsätzlich die TNM-Klassifikation von den Pathologen angegeben werden soll. Fakultativ kann zusätzlich das FIGO-Stadium mit angegeben werden.

Tabelle 6: 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 7: TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 2

TNM	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

TNM	FIGO	Definition
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
N1		nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1i	Metastasen ≤ 10 mm
N1b	IIIAii	Metastasen > 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
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. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SCHEMA DER EVIDENZGRADUIERUNG NACH SIGN	36
TABELLE 2: VERWENDETE EMPFEHLUNGSGRADU.....	37
TABELLE 3: WHO-KLASSIFIKATION DER TUMOREN DES OVARS [163]	38
TABELLE 4: WHO-KLASSIFIKATION DER TUMOREN DER TUBE [163].....	41
TABELLE 5: WHO-KLASSIFIKATION DER TUMOREN DES PERITONEUMS [163].....	42
TABELLE 6: TNM UND FIGO KLASSIFIKATION DER TUMOREN DES OVARS, DER TUBE UND DES PRIMÄREN PERITONEALEN KARZINOMS TEIL 1.....	43
TABELLE 7: TNM UND FIGO KLASSIFIKATION DER TUMOREN DES OVARS, DER TUBE UND DES PRIMÄREN PERITONEALEN KARZINOMS TEIL 2.....	43

18. Literaturverzeichnis

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *SIGN #75: Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline*. 2003: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, .
2. The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre, *Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer*. 2004: National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.
3. Menon, U., et al., *Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(4): p. 327-40.
4. Kobayashi, H., et al., *A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan*. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. **18**(3): p. 414-20.
5. Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. *JAMA*, 2011. **305**(22): p. 2295-303.
6. Fung, M.F., et al., *Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2004. **26**(8): p. 717-28.
7. van Nagell, J.R., Jr., et al., *Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening*. *Obstet Gynecol*, 2011. **118**(6): p. 1212-21.
8. Timmerman, D., et al., *Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(6): p. 681-90.
9. Timmerman, D., et al., *Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. **16**(5): p. 500-5.
10. Karlan, B.Y., et al., *Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening*. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **180**(4): p. 917-28.
11. Moller, P., et al., *The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prospective series*. *Eur J Cancer*, 2001. **37**(8): p. 1027-32.
12. Taylor, L. and H. Schwarz, *Identification of a soluble OX40 isoform: development of a specific and quantitative immunoassay*. *J Immunol Methods*, 2001. **255**(1-2): p. 67-72.
13. van der Velde, N.M., et al., *Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers?* *Int J Cancer*, 2009. **124**(4): p. 919-23.
14. 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.
15. Forstner, R., et al., *ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up*. *Eur Radiol*, 2010. **20**(12): p. 2773-80.
16. 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.

17. 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.
18. Partridge, E.E. and M.N. Barnes, *Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(5): p. 297-320.
19. ESMO, *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer*. Ann Oncol, 2001. **12**(9): p. 1205-7.
20. 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.
21. IQWiG, *Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom*. 2011.
22. 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.
23. 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.
24. Rebbeck, T.R., et al., *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1616-22.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Rebbeck, T.R., et al., *Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group*. 2005(0732-183X (Print)).
29. Madalinska, J.B., et al., *The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy*. (1527-7755 (Electronic)).
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Hollowell, N., *A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy*. Psychooncology, 2000. **9**(6): p. 486-95.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Dreyer, G., *Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. **26**(2): p. 267-82.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Malamou-Mitsi, V., et al., *Prognostic significance of HER-2, p53 and Bcl-2 in patients with epithelial ovarian cancer*. Anticancer Res, 2007. **27**(2): p. 1157-65.
43. 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.

44. Secord, A.A., et al., *Co-expression of angiogenic markers and associations with prognosis in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*, 2007. **106**(1): p. 221-32.
45. Bellati, F., et al., *Immunology of gynecologic neoplasms: analysis of the prognostic significance of the immune status*. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009. **9**(4): p. 541-65.
46. Cree, I.A., *Chemosensitivity and chemoresistance testing in ovarian cancer*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009. **21**(1): p. 39-43.
47. Harry, V.N., F.J. Gilbert, and D.E. Parkin, *Predicting the response of advanced cervical and ovarian tumors to therapy*. *Obstet Gynecol Surv*, 2009. **64**(8): p. 548-60.
48. Itamochi, H., J. Kigawa, and N. Terakawa, *Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma*. *Cancer Sci*, 2008. **99**(4): p. 653-8.
49. Liu, N., X. Wang, and X. Sheng, *'Triple negative' epithelial ovarian cancer and pathologic markers for prognosis*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011. **23**(1): p. 19-23.
50. Sabatier, R., et al., *Gene expression profiling and prediction of clinical outcome in ovarian cancer*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. **72**(2): p. 98-109.
51. Tian, C., et al., *CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study*. *Cancer*, 2009. **115**(7): p. 1395-403.
52. Trainer, A.H., et al., *Moving toward personalized medicine: treatment-focused genetic testing of women newly diagnosed with ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. **20**(5): p. 704-16.
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. Marhhom, 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. Randall, T.C. and S.C. Rubin, *Surgical management of ovarian cancer.* Semin Surg Oncol, 1999. **17**(3): p. 173-80.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Trope, C. and J. Kaern, *Primary surgery for ovarian cancer.* Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(8): p. 844-52.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Elit, L.M., et al., *Surgical outcomes in women with ovarian cancer.* Can J Surg, 2008. **51**(5): p. 346-54.
84. 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.
85. 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.
86. Gerestein, C.G., et al., *Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer.* Eur J Cancer, 2009. **45**(16): p. 2799-803.
87. Eienenkel, 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Schwartz, P.E., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival.* Gynecol Oncol, 1999. **72**(1): p. 93-9.
94. 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.

95. 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.
96. Redman, C.W., et al., *Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer*. Br J Obstet Gynaecol, 1994. **101**(2): p. 142-6.
97. Tangjitgamol, S., et al., *Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. CD006014.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Kitchener, H.C., *Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of stage 1 ovarian cancer*. Cancer Treat Rev, 2005. **31**(4): p. 323-7.
112. 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.
113. 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.
114. Obermair, A., et al., *A new prognostic model for FIGO stage 1 epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **104**(3): p. 607-11.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.

119. 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.
120. 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>.
121. 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>.
122. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer*. Vol. 135. 2013, Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,.
123. *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.
124. *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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Ozols, R.F., *Chemotherapy for ovarian cancer*. *Semin Oncol*, 1999. **26**(6 Suppl 18): p. 34-40.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(26): p. 2484-96.
137. 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.
138. McGuire, W.P., 3rd, *High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management*. *Semin Oncol*, 2000. **27**(3 Suppl 7): p. 41-6.
139. 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.
140. 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.
141. 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.

142. Jaaback, K. and N. Johnson, *Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD005340.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 34-43.
147. 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.
148. 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.
149. Lhomme, C., et al., *Phase III study of valspodar (PSC 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(16): p. 2674-82.
150. 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.
151. 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.
152. Sorbe, B., et al., *Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy*. ASCO, 1996.
153. Mei, L., et al., *Maintenance chemotherapy for ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007414.
154. Berek, J., et al., *Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(3): p. 418-25.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Williams, C., I. Simer, and A. Bryant, *Tamoxifen for relapse of ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD001034.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. 2009(1879-0852 (Electronic)).

166. Rustin, G.J., et al., *Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg)*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. **21**(2): p. 419-23.
167. Friedlander, M., et al., *Clinical trials in recurrent ovarian cancer*. 2011(1525-1438 (Electronic)).
168. 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.
169. 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.
170. ten Bokkel Huinink, W., S.R. Lane, and G.A. Ross, *Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(1): p. 100-3.
171. 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)).
172. 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.
173. Mutch, D.G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer*. 2007(1527-7755 (Electronic)).
174. 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)).
175. 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.
176. Peng, L.H., X.Y. Chen, and T.X. Wu, *Topotecan for ovarian cancer*. 2008(1469-493X (Electronic)).
177. 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.
178. 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*. 2000(0008-543X (Print)).
179. Harter, P., et al., *Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial*. 2006(1068-9265 (Print)).
180. 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.
181. Galaal, K., et al., *Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(6): p. CD007822.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(15): p. 1382-92.
187. 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.
188. 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.
189. Guidozzi, F. and A. Daponte, *Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial*. *Cancer*, 1999. **86**(6): p. 1013-8.

190. Eeles, R.A., et al., *Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer*. *BMJ*, 1991. **302**(6771): p. 259-62.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. Menczer, J., A. Chetrit, and S. Sadetzki, *The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(2): p. 372-5.
200. 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.
201. 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.
202. du Bois, A. and N. Ewald-Riegler, *Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht*. *Geburtsh Frauenheilk* 2009(69): p. 807 - 833.
203. 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.
204. Faluyi, O., et al., *Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9): p. CD007696.
205. Miller, B.E., et al., *Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary*. *Cancer*, 1997. **79**(10): p. 1951-5.
206. Nosov, V., et al., *Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(4): p. 628-33.
207. Colombo, N., et al., *Management of ovarian stromal cell tumors*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(20): p. 2944-51.
208. 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.
209. 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.
210. Evans, A.T., 3rd, et al., *Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors*. *Obstet Gynecol*, 1980. **55**(2): p. 231-8.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. Gershenson, D.M., *Management of ovarian germ cell tumors*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(20): p. 2938-43.
217. Pectasides, D., E. Pectasides, and D. Kassanos, *Germ cell tumors of the ovary*. *Cancer Treat Rev*, 2008. **34**(5): p. 427-41.

218. 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.
219. Oltmann, S.C., et al., *Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices?* *J Pediatr Surg*, 2010. **45**(6): p. 1096-102.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. Beiner, M.E., et al., *Cystectomy for immature teratoma of the ovary*. *Gynecol Oncol*, 2004. **93**(2): p. 381-4.
225. 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.
226. 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.
227. Chan, J.K., et al., *Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients*. *Obstet Gynecol*, 2007. **109**(1): p. 12-9.
228. Kim, H.S., et al., *Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. **20**(4): p. 520-8.
229. Maggioni, A., et al., *Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis*. *Br J Cancer*, 2006. **95**(6): p. 699-704.
230. Suzuki, S., et al., *Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in ovarian clear cell carcinoma patients?* *Ann Oncol*, 2008. **19**(7): p. 1284-7.
231. Yang, et al., *Prognosis in epithelial ovarian cancer: clinical analysis of 287 pelvic and para-aortic lymphadenectomy*. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2007. **6**(5): p. 492-496.
232. Yokoyama, Y., et al., *Evaluation of cytoreductive surgery with pelvic and paraaortic lymphadenectomy and intermittent cisplatin-based combination chemotherapy for improvement of long-term survival in ovarian cancer*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1999. **20**(5-6): p. 361-6.
233. Young, R.C., et al., *Staging laparotomy in early ovarian cancer*. *JAMA*, 1983. **250**(22): p. 3072-6.
234. Piver, M.S., J.J. Barlow, and S.B. Lele, *Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma*. *Obstet Gynecol*, 1978. **52**(1): p. 100-4.
235. Buchsbaum, H.J., et al., *Surgical staging of carcinoma of the ovaries*. *Surg Gynecol Obstet*, 1989. **169**(3): p. 226-32.
236. Griffiths, C.T., *Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma*. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1975. **42**: p. 101-4.
237. Hoskins, W.J., et al., *The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*, 1992. **47**(2): p. 159-66.
238. Hacker, N.F., et al., *Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 1983. **61**(4): p. 413-20.
239. Hunter, R.W., N.D. Alexander, and W.P. Soutter, *Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis?* *Am J Obstet Gynecol*, 1992. **166**(2): p. 504-11.
240. Allen, D.G., A.P. Heintz, and F.W. Touw, *A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1995. **16**(5): p. 349-56.
241. Voest, E.E., J.C. van Houwelingen, and J.P. Neijt, *A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log [relative risk] as main objectives)*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989. **25**(4): p. 711-20.
242. Nguyen, H.N., et al., *National survey of ovarian carcinoma. Part V. The impact of physician's specialty on patients' survival*. *Cancer*, 1993. **72**(12): p. 3663-70.
243. Junor, E.J., et al., *Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. **106**(11): p. 1130-6.

244. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
245. Elattar, A., et al., *Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(8): p. CD007565.
246. Ang, C., et al., *Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. **4**: p. CD007697.
247. Bashir, S., et al., *Surgical technique of diaphragm full-thickness resection and trans-diaphragmatic decompression of pneumothorax during cytoreductive surgery for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2010. **119**(2): p. 255-8.
248. Sehouli, J., et al., *Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(8): p. 1331-40.
249. Pfisterer, J., et al., *Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG*. J Clin Oncol, 2006. **24**(29): p. 4699-707.
250. Pujade-Lauraine, E., et al., *Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3323-9.
251. Peng, L.H., X.Y. Chen, and T.X. Wu, *Topotecan for ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD005589.
252. Wittekind, C., *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 2017: John Wiley & Sons.