

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren

Version 6.0 – Oktober 2024

AWMF-Registernummer: 032-035OL

Leitlinie (Kurzversion)

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

Wesentliche Neuerungen

Version 6

„Pathologie“ (siehe [Kapitel 6](#))

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	8
1.1 Herausgeber	8
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	8
1.3 Finanzierung der Leitlinie	8
1.4 Kontakt.....	8
1.5 Zitierweise	8
1.6 Besonderer Hinweis	9
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	10
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
1.9.1 Koordination.....	11
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
1.10 Abkürzungsverzeichnis	12
2 Einführung	16
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	16
2.1.2 Adressaten	19
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	19
2.2 Grundlagen der Methodik.....	20
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	20
3 Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik.....	21
3.1 Epidemiologie	21
3.2 Früherkennung.....	21
3.2.1 Screening bei Normalbevölkerung	21
3.2.2 Früherkennung bei Risikopopulationen	21
3.3 Diagnostik	22
3.3.1 Symptomatik	22
3.3.2 Diagnostische Maßnahmen	22

3.3.3	Präoperative Diagnostik	22
3.4	Rezidivdiagnostik	23
4	Patientenaufklärung und -information	24
4.1	Patientinnenaufklärung	24
4.2	Diagnosemitteilung	25
5	Genetik, Prävention und Risikofaktoren	27
5.1	Genetik	27
5.2	Das Ovarialkarzinom als meldepflichtige Berufskrankheit.....	28
5.3	Prävention.....	28
5.4	Risikofaktoren.....	28
6	Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren.....	29
6.1	Fakultative Immunhistochemie	29
6.2	Zusammenfassung der Graduierung der Karzinome	31
6.3	Regressionsscore nach Chemotherapie	32
6.4	Borderlinetumoren (BOT)	32
6.5	Seröses tubares intraepitheliales Carcinom (STIC)	32
6.6	Makroskopische Beschreibung, histologische Aufarbeitung und Befundbericht	34
6.7	Prognosefaktoren.....	35
6.8	Prädiktive Parameter beim high-grade epithelialen Karzinom.....	36
6.9	Keimstrang-Stromatumoren des Ovars	37
6.10	Keimzelltumoren des Ovars	38
6.11	Unreifes Teratom	40
6.12	TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms.....	42
7	Operative Therapie	44
7.1	Vorgehen bei Nachweis von serösen tubaren intraepithelialen Carcinomen (STIC)	44

7.2	Vorgehen bei low-grade serösem Ovarialkarzinom (LGSOC)	44
7.3	Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms	45
7.3.1	Umfang der operativen Therapie (Staging)/Operationsschritte	45
7.3.2	Management des inkomplett operierten frühen Ovarialkarzinoms	45
7.3.3	Fertilitätserhalt	46
7.3.4	Endoskopische Operationsverfahren.....	46
7.4	Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	47
7.4.1	Operationsziel	47
7.4.2	Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.....	47
7.4.3	Multiviszzerale Resektionen	47
7.4.4	Inadäquat operiertes Ovarialkarzinom	47
7.4.5	OP-Zeitpunkt und präoperative Chemotherapie	48
7.4.6	Second-Look-OP	48
8	Systemische Primärtherapie	49
8.1	Systemische Primärtherapie des frühen Ovarialkarzinoms	49
8.1.1	Substanzen, Mono- oder Kombinationstherapie und Dauer der Therapie	49
8.2	Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	50
8.3	Einsatz von HIPEC.....	52
8.4	Dosisdichte und Dosisintensität.....	52
8.5	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo/Strahlentherapien	52
8.6	Therapiemonitoring.....	52
9	Rezidivtherapie.....	53
9.1	Rezidivpopulationen.....	53
9.2	Systemische Rezidivtherapie.....	54
9.2.1	Rezidivtherapie, wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (platin-resistentes Rezidiv)	54
9.2.2	Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten platin-haltigen Therapie (platin-sensitives Rezidiv)	55
9.3	Operative Rezidivtherapie.....	56
9.4	Strahlentherapie in der Behandlung von Rezidiven	56
10	Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie	57

10.1	Nachsorge und Rehabilitation	57
10.1.1	Rehabilitation	57
10.1.2	Nachsorge	57
10.1.3	Survivorship (Krankheitsgeschichte von ≥ 5 Jahren): Nachsorge Vorsorge	61
10.1.4	Postoperative Hormontherapie (HT)	62
10.2	Psychoonkologie	62
11	Palliativmedizin	63
12	Borderlinetumoren (BOT)	64
12.1	Definition	64
12.2	Operative Therapie	64
12.3	Inkomplett operierte BOT	64
12.4	Fertilitätserhaltende Operation bei BOT	65
12.5	Systemische Therapie bei BOT	65
13	Keimstrangstromatumoren des Ovars	66
13.1	Diagnostik	66
13.2	Operative Therapie	66
13.3	Systemische Therapie	67
13.4	Nachsorge	67
14	Keimzelltumoren des Ovars	68
14.1	Diagnostik	68
14.2	Operative Therapie	68
14.3	Systemische Therapie	68
14.4	Nachsorge	69
15	Versorgungsstrukturen	70
16	Qualitätsindikatoren	70
17	Anhänge	75

17.1	Übersicht der Änderungen in Version 6.....	75
18	Anhang	78
18.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	78
18.1.1	Koordination.....	78
18.1.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	79
18.1.3	Patientenbeteiligung	81
18.2	Grundlagen der Methodik	82
18.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	82
18.2.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	82
18.2.3	Statements	83
18.2.4	Expertenkonsens (EK)	83
19	Tabellenverzeichnis	85
20	Abbildungsverzeichnis	86
21	Literaturverzeichnis	87

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe (DGGG)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

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

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

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Kurzversion 6.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-035OL
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

Gesundheitssystemen ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

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

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

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Redaktionsteam dieser Leitlinie

Das Redaktionsteam der Leitlinie besteht aus den in der folgenden Tabelle aufgeführten Personen.

Tabelle: Koordination und Redaktionsteam der Leitlinie.

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

Wissenschaftlicher Beirat

Der Beirat des Redaktionsteams besteht aus den in der folgenden Tabelle aufgeführten Personen.

Tabelle: Wissenschaftlicher Beirat der Leitlinie.

Mitglieder	Kontaktdaten
Prof. Dr. Philipp Harter	Kliniken Essen-Mitte, Henricistr. 92, 45136 Essen
Prof. Dr. Felix Hilpert	Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem, Moorkamp 2-6 20357 Hamburg
Prof. Dr. Sven Mahner	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe LMU Klinikum Ludwig-Maximilians-Universität München Marchioninistr. 15, 81377 München
Prof. Dr. Jalid Sehouli	Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 23](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bds	beiderseits
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Borderlinetumor
BPM	beidseitige prophylaktische Mastektomie
BRCA1/2	Breast Cancer Associated Gene 1/2
BSO	Bilaterale Salpingo-Oophorektomie
CI	Confidence interval
CRS	Chemotherapie Response Score
CT	Computertomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Deoxyribonucleic acid
EG	Empfehlungsgrad, A=starke Empfehlung, B=Empfehlung, C= offene Empfehlung
EK	Expertenkonsens

Abkürzung	Erläuterung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogen-Therapie
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GCT	Granulosa Cell Tumor
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GIS	genomic instability score
GOG	Gynecologic Oncology Group
HBOC	Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome
HGSC	High-grade serous cancer
HGSOC	high grade serous ovarian carcinoma
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
HR	Hazard ratio
HRD	Homologous recombination deficiency
HT	Hormontherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LGSC	Low-grade serous carcinoma
LNE	Lymphonodektomie/ Lymphadenektomie
LOH	Loss Of Heterozygosity
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität

Abkürzung	Erläuterung
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NHS	National Health Service (UK)
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
OC	Ovarian Cancer
OEGGG	Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PPV	Positive Predictive Value
QI	Qualitätsindikator
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte klinische Studien
RR	Relatives Risiko
SCSOCS	Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
ST	Statement
STIC	Sterous Tubar Intraepithelial Carcinoma
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)

Abkürzung	Erläuterung
TVS	Transvaginalsonographie
UKCTOCS	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WART	Whole Abdomen Radiation
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)

2 Einführung

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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

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

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

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

Früherkennung (siehe [Kapitel 3.2](#))

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

Diagnostik (siehe [Kapitel 3.3](#))

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

Genetik (siehe [Kapitel 5.1](#))

- Gibt es eine verbindliche Definition der Risikopopulation?

Prävention (siehe [Kapitel 5.3](#))

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

Risikofaktoren (siehe [Kapitel 5.4](#))

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

Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren (siehe [Kapitel 6](#))

- Welche Prädiktions- und Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll?

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

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

Operative Therapie: Frühes Ovarialkarzinom (siehe [Kapitel 7.2](#))

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

Operative Therapie: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (siehe [Kapitel 7.3](#))

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

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

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

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

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

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

Rezidivtherapie (siehe [Kapitel 9](#))

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

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

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

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

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

Keimstrangstromatumoren des Ovars (siehe [Kapitel 13](#))

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

Keimzelltumoren des Ovars (siehe [Kapitel 14](#))

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

Versorgungsstrukturen (siehe [Kapitel 15](#))

- Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Behandlung eines Ovarialmalignoms notwendig?

2.1.2 Adressaten

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

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

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

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

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

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

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

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-035OL) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in [Kapitel 18.2](#) dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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

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

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

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

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

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

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

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

3 Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik

3.1 Epidemiologie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2 Früherkennung

3.2.1 Screening bei Normalbevölkerung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.1	Ein Screening mit CA 125 und TVS konnte bisher keine Reduktion der Mortalität nachweisen.		
	GoR: ST	LoE: 1++	Quellen: [1] ; [2] ; [3] ; [4] ; [5] ; [6] ; [7] ; [8] ; [9] ; [10]
3.2	Ein generelles Screening soll nicht durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 1++	Quellen: [6] ; [10] ; [4] ; [11] ; [2] ; [8] ; [9] ; [7]

3.2.2 Früherkennung bei Risikopopulationen

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.3	Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn Angehörige zu einer Risikopopulation gehören.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
3.4	Ein Screening mit CA 125 und TVS konnte in Risikogruppen keine Reduktion der Mortalität nachweisen.		
	GoR: ST	LoE: 3	Quellen: [11] ; [12] ; [1] ; [13] ; [14]
3.5	Ein Screening in Risikogruppen soll nicht durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 3	Quellen: [11] ; [12] ; [1] ; [13] ; [14]

3.3 Diagnostik

3.3.1 Symptomatik

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.6	<p>Weitergehende Untersuchungen sollten eingeleitet werden, wenn folgende Symptome wiederholt und anhaltend insbesondere bei Frauen über 50 Lebensjahren auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Völlegefühl • Blähungen • unklare abdominelle Schmerzen oder Beschwerden • Zunahme der Miktionsfrequenz
	Konsensbasierte Empfehlung

3.3.2 Diagnostische Maßnahmen

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.7	<p>Bei dem Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung soll eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung und als erste apparative Maßnahme eine Transvaginalsonographie durchgeführt werden.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

3.3.3 Präoperative Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.8	<p>Es existiert keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging beim Ovarialkarzinom ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

3.4 Rezidivdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.9	<u>Asymptomatische Patientinnen:</u> Sollte entgegen der Leitlinien-Empfehlung ein Rezidivverdacht durch einen erhöhten CA 125-Wert begründet sein, so sollte das weitere diagnostische Vorgehen individuell mit der Patientin diskutiert werden. Ein früherer präsymptomatischer Beginn einer Rezidivbehandlung ist nicht mit einem verbesserten Überleben verbunden.		
	GoR: B	LoE: 1+	Quellen: [15]
3.10	<u>Symptomatische Patientinnen:</u> Bei Auftreten von Symptomen kann eine weiterführende apparative Diagnostik eingeleitet werden. Hinweise für eine Überlebensverlängerung konnten wir für keines der verfügbaren Verfahren identifizieren.		
	GoR: 0	LoE: 2+	Quellen: [16] ; [17] ; [18] ; [19] ; [20] ; [21] ; [22] ; [23] ; [24]

4 Patientenaufklärung und -information

4.1 Patientinnenaufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.1	<p>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.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
4.2	<p>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.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

4.2 Diagnosemitteilung

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.3	<p>Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin soll nachfolgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören, • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen, • Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen, • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u. ä.), • Ermutigung, Fragen zu stellen, • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle, vor allem Befürchtungen und Ängste, auszudrücken, • weiterführende Hilfe anbieten.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.4	Die Wünsche der Patientin hinsichtlich der Einbeziehung in die medizinische Entscheidungsfindung sollen berücksichtigt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.5	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.6	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.7	Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
4.8	Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.9	Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Eierstockkrebs hingewiesen werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5 Genetik, Prävention und Risikofaktoren

5.1 Genetik

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.1	Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms sollen über das Risiko einer hereditären Erkrankung aufgeklärt und eine genetische Testung angeboten werden.		
	GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [25]

Tabelle 2: Kriterien zur Durchführung einer HNPCC-Analyse bei einer Indexperson der Familie.

Amsterdam-II-Kriterien

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

Modifizierte Bethesda-Kriterien

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

Quelle: [\[26\]](#)

5.2

Das Ovarialkarzinom als meldepflichtige Berufskrankheit

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.3

Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.2	Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Mortalität bei hereditärem Ovarialkarzinom.		
	GoR: ST	LoE: 2+	Quellen: [1] ; [2] ; [12] ; [27] ; [28] ; [29] ; [30] ; [31] ; [32] ; [33] ; [34] ; [35] ; [36] ; [37] ; [38] ; [39] ; [40] ; [41] ; [42] ; [43] ; [44]
5.3	Frauen mit nachgewiesener deletärer Keimbahnmutation in einem der Hochrisiko-Gene sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.		
	GoR: B	LoE: 2+	Quellen: [1] ; [2] ; [12] ; [27] ; [28] ; [29] ; [30] ; [31] ; [32] ; [34] ; [35] ; [36] ; [37] ; [41] ; [42] ; [43] ; [44]

5.4

Risikofaktoren

In der Langversion der Leitlinie wird auf die folgenden Aspekte eingegangen:

- Orale Kontrazeptiva (OC)
- Sterilisation
- Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause
- Menarche- und Menopausenalter
- Parität und Laktation
- Body-Mass-Index (BMI)

6 Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

In der Langversion der Leitlinie werden die folgenden histologische Typen der tubo-ovariellen Karzinome adressiert:

- Histologische Typen der tubo-ovariellen Karzinome
- High-grade seröses Karzinom von Tube oder Ovar
- Low-grade seröses Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- „Seromuzinöses Karzinom“ (Begriff nicht mehr verwendet)
- Endometrioides und klarzelliges Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom
- Maligner Brennertumor
- Karzinosarkom
- Mesonephric- like Karzinom:

6.1 Fakultative Immunhistochemie

Tabelle 3: Immunhistochemische Phänotypen der häufigsten histomorphologischen Typen der Ovarialkarzinome

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

Abkürzungen: HGSC, high-grade serous carcinoma; LGSC, low-grade serous carcinoma; EC, endometrioid carcinoma; CCC, clear cell carcinoma; MC mucinous carcinoma.
Quellen: [\[45\]](#) [\[46\]](#),

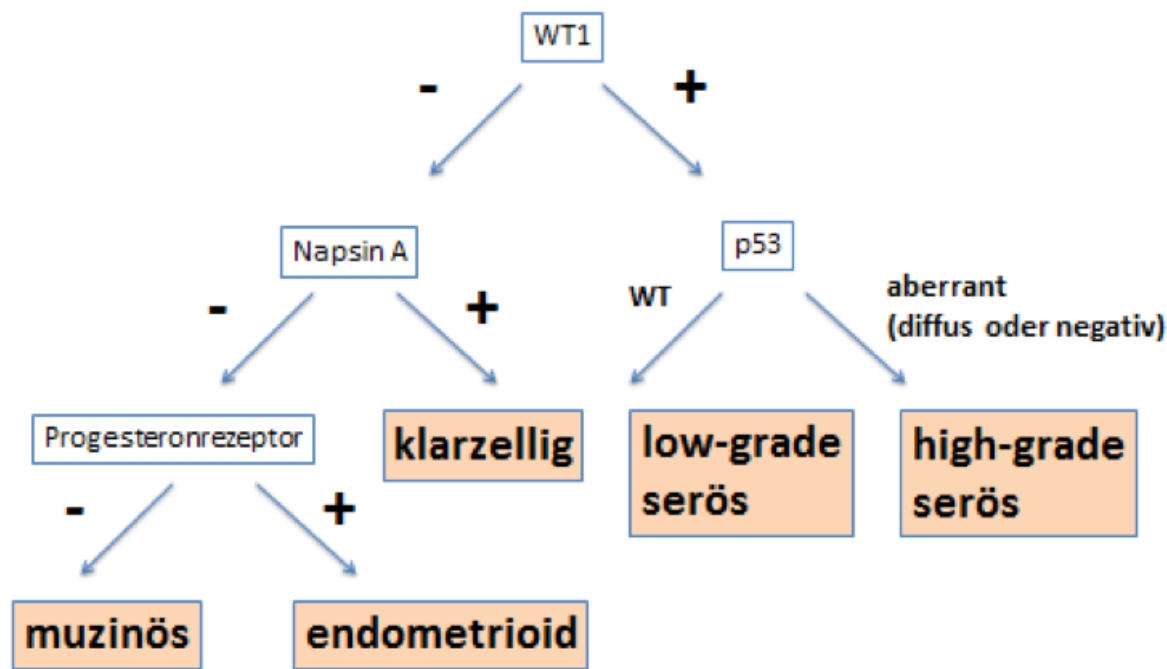


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose der histologischen Typen mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen

Tabelle 4: Empfohlenes Panel zur Differenzialdiagnose eines primären muzinösen Tumors des Ovars

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

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

6.2 Zusammenfassung der Graduierung der Karzinome

Tabelle 5: Zusammenfassung der Graduierung der Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014

Histologie	Graduierung			Erklärung/Bemerkung
Serös	Low-grade (G 1)	-	High-grade (G 3)	
Muzinös	-	-	-	keine einheitliche Graduierung
Seromuzinös	-	-	-	
Endometrioid	G 1	G 2	G 3	analog dem Endometrium, wird klinisch teilweise auch in low und high grade eingeteilt
Klarzellig	-	-	G 3	werden immer als G 3 klassifiziert
Maligner Brenner	-	-	-	keine Graduierung
undifferenziert	-			gelten als hoch maligne
Karzinoid	-			
Quelle: [47]				

6.3 Regressionsscore nach Chemotherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 6: Tumorregressionsgrad bzw. Score für die Ansprechbarkeit einer Chemotherapie

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

6.4 Borderlinetumoren (BOT)

- Seröser Borderlinetumor
- Muzinöser Borderlinetumor
- Peritoneale Implantate bei Borderlinetumoren

6.5 Seröses tubares intraepitheliales Carcinom (STIC)

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

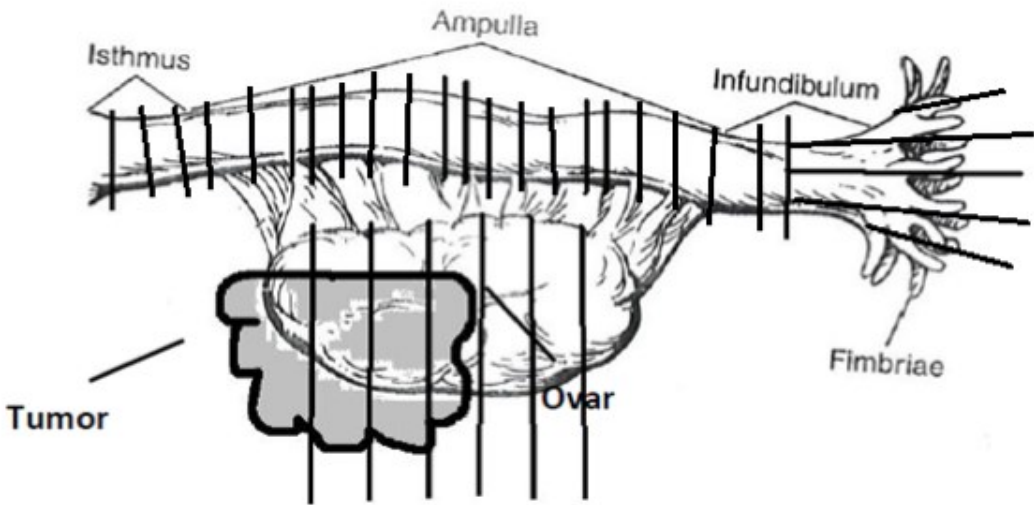


Abbildung 2: Komplette Aufarbeitung von Ovar in Querschnitten und Tube nach speziellem Protokoll: Sectioning and Extensively Examining the FIMbria (SEE-FIM).

Tabelle 7: Kriterien für die Zuordnung des Primärtumors bei extrauterinem HGSC

Kriterien	Primärtumor	Kommentar
STIC vorhanden	Tubenkarzinom	Unabhängig ob Tumor in Ovar oder Peritoneum
Invasives Karzinom in Tube mit oder ohne STIC	Tubenkarzinom	Unabhängig ob Tumor in Ovar oder Peritoneum
Tube partiell oder komplett als Teil eines tubo-ovariellen Tumors	Tubenkarzinom	Unabhängig ob Tumor in Ovar oder Peritoneum
Kein STIC oder invasives Tubenkarzinom in Gegenwart eines ovariellen HGSC oder mikroskopischer ovarieller Läsionen	Ovarialkarzinom	Beide Tuben eindeutig sichtbar und komplett untersucht mit SEE-FIM Protokoll
Beide Tuben und Ovarien makroskopisch und mikroskopisch tumorfrei	Primäres peritoneales HGSC	Diese Diagnose sollte nur bei primärer Operation erfolgen, nicht nach Chemotherapie
HGSC diagnostiziert in kleinen Biopsien von Peritoneum oder Omentum oder Zytologie: ODER HGSC nach Chemotherapie	Tubo-Ovarielles Karzinom	Diese Diagnose sollte im klinischen Zusammenhang erfolgen, um andere Primärtumoren auszuschließen, insbesondere uterines seröses Karzinom.
[48], [49]		

6.6 Makroskopische Beschreibung, histologische Aufarbeitung und Befundbericht

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.2	<p>Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden, können. Der Befunderstellung soll die jeweils aktuelle WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden. Eine FIGO-Klassifikation kann ergänzend angegeben werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
6.3	<p>Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO (für invasive Karzinome und Borderlinetumoren) • histopathologisches Grading (für seröse, endometrioide, klarzellige und undifferenzierte Karzinome und Karzinosarkome) • bei Borderlinetumoren: Besondere Merkmale wie mikropapilläre Architektur beim serösen Typ oder Nachweis einer Mikroinvasion, Implantate (beim serösen und seromuzinösen Typ) • Seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC) • Mikroskopische Tumorlokalisation • Ergebnis der peritonealen Zytologie • Staging (TNM/pTNM) <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

6.7 Prognosefaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.4	Eine Assoziation zwischen Nachweis und Prädiktion/Prognose zeigt sich für verschiedene tumorbiologische Parameter bei Ovarialkarzinomen. Es ergibt sich jedoch außerhalb von klinischen Studien derzeit keine therapeutische Konsequenz.		
	GoR: ST	LoE: 2+	Quellen: [50] ; [51] ; [52] ; [53] ; [54] ; [55] ; [56]
6.5	Als etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms sollen verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Tumorstadium, • postoperativer Tumorrest, • Alter, • Allgemeinzustand, • histologischer Typ, • Tumorigradung, • leitliniengerechte Therapie. 		
	Konsensbasierte Empfehlung		

6.8 Prädiktive Parameter beim high-grade epithelialen Karzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 8: Tests zum Nachweis der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD)

LOE	HRD Test	Klinische Validität	Klinischer Nutzen 1st line Maintenance	Klinischer Nutzen bei Platin- sensiblen Rezidiv
1	Keimbahn BRCA Mutation	Gut	Gut	Gut
1	Tumor BRCA Mutation	Gut	Gut	Gut
1/2	Somatische BRCA Mutation	Gut- angemessen	Gut	Gut
2	Non-BRCA Mutationen von HRR Genen	Grenzwertig	Keine ausreichende Evidenz	Grenzwertig
HRD Assays für genomische Narben mit ausreichender Validierung :				
1	GIS Score	Gut	Gut	Gut
2	LOH	Gut	Keine Evidenz	Gut
Quelle: ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer [57] .				

6.9 Keimstrang-Stromatumoren des Ovars

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 9: Molekulare Befunde

Tumortyp	FOXL2	DICER-1	CTNNB1 /APC	AKT1 bzw. GNAS	STK11-Genmutation
Mikrozystischer Stromatumor	Wildtyp	Wildtyp	mutiert		
Adulter GCT	Mutiert >95%	Wildtyp			
Juveniler GCT	Wildtyp	Selten, mutiert bei DICER1-Syndrom		30% bzw. 60% Selten: P53, PTEN IDH1 und IDH2*	
Sertolizelltumor	Wildtyp	Einzelne mutiert			
KSST mit ringförmigen Tubuli	Wildtyp	Wildtyp			Bei Peutz-Jeghers-Syndrom: mutiert
Sertoli-Leydig-Zelltumor					
Junge Frauen, G2-3, retiform o. heterologe Elemente	Wildtyp	Mutiert 50-60%, davon 2/3 als Keimbahnmutation			
Postmenop., G2-3, nicht retiform, keine heterologen Elemente	Mutiert 0-22%	Wildtyp			
Alle G1, mittleres Alter, nicht retiform, keine heterologen Elemente	Wildtyp	Wildtyp			
KSST NOS	Wildtyp	Einzelfälle			
Gynandroblastom	Wildtyp	Oft mutiert			

Tumortyp	FOXL2	DICER-1	CTNNB1 /APC	AKT1 bzw. GNAS	STK11-Gen-mutation
* In einer aktuellen Studie von 31 juvenilen GCT konnte eine große Varianz an genomischen Alterationen nachgewiesen werden, einschließlich Mutationen sowie Amplifikationen in Genen, die an der homologen Rekombination DNA-Reparatur beteiligt sind (POLE), wie auch Gene der Mismatch repair (MLH1, MSH6), Histonmodifizierung (KMT2D) und Telomeraseelongation (TERT) [58].					

6.10 Keimzelltumoren des Ovars

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 10: Häufigkeit der malignen Keimzelltumoren

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

Tabelle 11: Immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen zur Diagnose der Keimzelltumoren

	Dys-germi-nom	Dotter-sack-tumor	Embryo-nales Kar-zinom	Chorion-karzinom	Reifes Teratom	Unreifes Teratom	Gemischte Tumoren
Dignität	maligne	maligne	maligne	maligne	benigne	maligne	maligne
IHC							
Pankerat in	ev. +	möglic h	+	+	+	+	In Abhängig keit ihrer Kom-ponenten
AFP	-	+	+/-	-			
PLAP	+	+/-	+	+	-		
CD117	+	+/-	-	-	-		
CD30	-	-	+	-	-		
Glypican 3	-	+	+	+		+/-	
OCT3/4	+	-	+	-	-		
SALL4	+	+	+	+	-	+/-	
SOX2	-	-	+/-	-	+/-	+/-	
βHCG	-	-	möglich	+	-		
EMA	-	-	-	+/-	+		

Tabelle 12: Molekulare Befunde

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

6.11 Unreifes Teratom

Tabelle 13: Histologische Graduierung unreifer Teratome

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

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

Weiterhin geht die Langversion auf die folgenden Themen weiterführend ein:

- Karzinoid des Ovars
- Somatische Neoplasien, die aus Teratomen entstehen
- Wolff'scher Adnextumor (FATWO-female adnexal tumor of probable wolffian origin)
- Kleinzelliges Karzinom vom hyperkalzämischen Typ

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

Tabelle 14: 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 15: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 2

TNM	FIGO	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien (eines oder beide) oder Tube(n)
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars oder der Tube; keine malignen Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche der beiden Ovarien oder Tuben; keine malignen Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien oder Tuben mit einem der nachfolgenden:
T1c1	IC1	Tumorzelldissemination während der Operation
T1c2	IC2	Kapselruptur vor Chirurgie oder Tumor an Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung

TNM	FIGO	Definition
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tube(n) und breitet sich im Becken aus, unterhalb des Beckenrandes
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n) und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Karzinom des Peritoneum mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
N1		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1i	Lymphknotenmetastasen 10mm oder weniger in größter Ausdehnung
N1b	IIIA1ii	Lymphknotenmetastasen größer als 10mm in größter Ausdehnung
T3a Jedes N	IIIA2	Mikroskopisch Ausbreitung jenseits des Beckens (oberhalb Beckenrand) mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen jenseits des Beckens
T3b Jedes N	IIIB	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T3c Jedes N	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, mehr als oder N1 2 cm in größter Ausdehnung und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen einschließlich Tumorausbreitung auf die Leber- und Milzkapsel ohne parenchymale Beteiligung dieser Organe
M1	IV	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)
M1a	IVA	Pleuraergüsse und positive Zytologie
M1b	IVB	Parenchymmetastasen und Fernmetastasen in extraabdominellen Organen (eingeschlossen inguinale Lymphknoten und Lymphknoten außerhalb der Bauchhöhle)
Anmerkung: Metastasen an der Leberkapsel entsprechen T3/Stadium III, Leberparenchymmetastasen M1/Stadium IV. Quelle: [59]		

7 Operative Therapie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.1	Bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinomes (STIC) sollte die Patientin über das Risiko eines bereits vorliegenden invasiven Prozesses informiert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
7.2	Bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinomes (STIC) sollte die Möglichkeit einer Staging-Operation zum Ausschluß einer höhergradigen Läsion mit der Patientin diskutiert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

7.2 Vorgehen bei low-grade serösem Ovarialkarzinom (LGSOC)

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.3	Bei Patientinnen mit mindestens einer Platin-basierten Vorbehandlung und Rezidiv eines low-grade serösen Ovarialkarzinoms kann eine Behandlung mit einem MEK-Inhibitor erfolgen (Daten liegen derzeit nur für Trametinib vor).		
	GoR: 0	LoE: ⊕⊕⊕⊕, ⊕⊕⊖⊖, ⊕⊕⊕⊖,⊕⊕⊖⊖	Quellen: [60]

7.3 Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms

7.3.1 Umfang der operativen Therapie (Staging)/Operationsschritte

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

7.3.2 Management des inkomplett operierten frühen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.5	<p>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.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

7.3.3 Fertilitätserhalt

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.6	Bei unilateralem Tumor im Stadium FIGO I kann unter der Voraussetzung eines adäquaten Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden.		
	GoR: 0	LoE: 4	Quellen: [61]; [62]; [63]; [64]; [65]; [66]; [67]; [68]; [69]; [70]; [71]; [72]; [73]; [74]; [75]
7.7	Die Patientin mit einem frühen Ovarialkarzinom soll über ein in Abhängigkeit der Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

7.3.4 Endoskopische Operationsverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.8	Außerhalb von Studien soll ein laparoskopisches Staging nicht durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 3	Quellen: [2]; [76]; [77]; [78]; [79]; [80]; [81]; [82]

7.4 Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

7.4.1 Operationsziel

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.9	Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.
	Konsensbasierte Empfehlung

7.4.2 Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.10	Bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten soll beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom auf die Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie verzichtet werden.
	GoR: A LoE: 1+ Quellen: [83]

7.4.3 Multiviszzerale Resektionen

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.11	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.
	Konsensbasierte Empfehlung

7.4.4 Inadäquat operiertes Ovarialkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.12	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.
	GoR: A LoE: 4 Quellen: [84] ; [2] ; [85] ; [86] ; [87] ; [88] ; [89] ; [90] ; [91] ; [92] ; [93] ; [94] ; [95] ; [96] ; [97] ; [98] ; [99] ; [100]

7.4.5 OP-Zeitpunkt und präoperative Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.13	Es gibt keinen Vorteil für eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation.		
	GoR: ST	LoE: 1+	Quellen: [1] ; [101] ; [102] ; [103] ; [104] ; [105] ; [106]
7.14	Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [1] ; [101] ; [102] ; [103] ; [104] ; [105] ; [106]

7.4.6 Second-Look-OP

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.15	Eine Second-Look-Operation soll nicht durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

8 Systemische Primärtherapie

8.1 Systemische Primärtherapie des frühen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements		
8.1	Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA Grad 1 nach komplettem operativem Staging soll keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.		
	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [107] ; [108] ; [109] ; [110] ; [111] ; [112] ; [113] ; [114] ; [115]
8.2	Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollen eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen erhalten.		
	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [107] ; [108] ; [109] ; [110] ; [111] ; [112] ; [113] ; [114] ; [115]
8.3	Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA G2, IB G1/2 kann eine platinhaltige Chemotherapie angeboten werden.		
	GoR: 0	LoE: 1+	Quellen: [107] ; [108] ; [109] ; [110] ; [111] ; [112] ; [113] ; [114] ; [115]

8.1.1 Substanzen, Mono- oder Kombinationstherapie und Dauer der Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
8.4	Die Therapie sollte Carboplatin enthalten und über 6 Zyklen andauern.		
	GoR: B	LoE: 1+	Quellen: [1] ; [2] ; [77] ; [111] ; [116] ; [117] ; [118] ; [119] ; [120] ; [121] ; [122] ; [123] ; [124] ; [125] ; [126] ; [127] ; [128]

8.2 Systemische Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements		
8.5	Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (II-IV) soll aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m ² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.		
	GoR: A	LoE: 1++	Quellen: [129] ; [130] ; [131] ; [132] ; [133] ; [134] ; [134] ; [135] ; [136] ; [137] ; [138] ; [139] ; [140] ; [141] ; [142] ; [143] ; [144]
8.6	Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (III-IV) sollte eine zusätzliche Erhaltungstherapie erfolgen.		
	GoR: B	LoE: 1+	Quellen: [145] ; [146] ; [147]
8.7	<p>Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • PARP-Inhibitor • PARP-Inhibitor + Bevacizumab* <p>*Bei Patientinnen nach Ansprechen und Abschluss einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab deren Tumor einen positiven Status des homologen Rekombinationsmangels (HRD) aufweist, definiert durch BRCA1/2 Mutation und / oder genomische Instabilität. Daten hierfür liegen nur für Olaparib vor.</p>		
	GoR: 0	LoE: 1+	Quellen: [148] ; [149] ; [150] ; [151] ; [152]

Tabelle 16: Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stand 12/2020)

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

8.3 Einsatz von HIPEC

Nr.	Empfehlungen/Statements		
8.8	Bisher liegen keine überzeugenden Daten vor, die den Einsatz von HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom rechtfertigen.		
	GoR: ST	LoE: 1+	Quellen: [153] ; [154]

8.4 Dosisdichte und Dosisintensität

Nr.	Empfehlungen/Statements		
8.9	Veränderungen von Dosisdichte oder Intensität sollten nicht außerhalb von klinischen Studien zur Anwendung kommen.		
	GoR: B	LoE: 1+	Quellen: [2] ; [155] ; [156] ; [157] ; [158] ; [159] ; [160] ; [161] ; [162] ; [163] ; [164] ; [165] ; [166] ; [167]

8.5 Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo/Strahlentherapien

Nr.	Empfehlungen/Statements		
8.10	Erhaltungs-/Konsolidierungstherapien mit Chemo- und oder Strahlentherapien nach Abschluss der Primärtherapie sollen nicht durchgeführt werden*. *Für die Wirksamkeit einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie im Hinblick auf PFS liegen nur Daten für Antiangiogenetische Therapien / PARP-Inhibitoren vor (siehe 8.6. und 8.7.)		
	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [145] ; [146] ; [168] ; [169] ; [170] ; [171] ; [172] ; [173] ; [174] ; [175]

8.6 Therapiemonitoring

Nr.	Empfehlungen/Statements		
8.11	Zur Identifikation von Schwierigkeiten in der Behandlung kann die systematische Erfassung der Lebensqualität der Patientin hilfreich sein.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

9 Rezidivtherapie

9.1 Rezidivpopulationen

Nr.	Empfehlungen/Statements		
9.1	Alte Kalendarische Einteilung der Rezidive		
	<p>Platinsensitives Ovarialkarzinom: Erkrankung spricht primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an und zeigt ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie. Darin enthalten ist die Subgruppe der partiell platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidive. Hier spricht die Erkrankung auch primär auf eine platinhaltige First-line-Chemotherapie an, zeigt aber ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Platinresistentes Ovarialkarzinom: Erkrankung zeigt ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Darin enthalten ist die Subgruppe mit platinrefraktärem Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.</p>		
	GoR: ST	LoE: 1+	Quellen: [1] ; [129] ; [15] ; [176] ; [177] ; [178] ; [179] ; [180] ; [181] ; [182] ; [183] ; [184]

9.2 Systemische Rezidivtherapie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements		
9.2	Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie.		
	GoR: ST	LoE: 1+	Quellen: [129] ; [176] ; [177] ; [179] ; [185] ; [177] ; [186] ; [187] ; [188] ; [189] ; [190] ; [191] ; [192]
9.3	Endokrine Therapien sind einer Monotherapie unterlegen.		
	GoR: ST	LoE: 1+	Quellen: [129] ; [176] ; [177] ; [179] ; [185] ; [177] ; [186] ; [187] ; [188] ; [189] ; [190] ; [191] ; [192]
9.4	Patientinnen mit platinresistentem und/oder -refraktärem Ovarialkarzinomrezidiv sollen, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht, eine nicht platinhaltige Monotherapie erhalten. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine • Paclitaxel wöchentlich • Pegyliertes liposomales Doxorubicin • Topotecan 		
	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [129] ; [176] ; [177] ; [179] ; [185] ; [177] ; [186] ; [187] ; [188] ; [189] ; [190] ; [191] ; [192]
9.5	Bevacizumab kann in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv angewendet werden.		
	GoR: 0	LoE: 1+	Quellen: [193]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements		
9.6	Vor Einleiten einer Systemtherapie im ersten Rezidiv soll die Möglichkeit einer operativen vollständigen Rezidivresektion in einem Gynäko-Onkologischen Zentrum geprüft werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
9.7	<p>Patientinnen, bei denen eine Indikation für eine platinhaltige Rezidivtherapie besteht, sollen eine der folgenden Kombinationstherapien (\pm Bevacizumab) * erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/Gemcitabin • Carboplatin/Paclitaxel • Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin** <p>*bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie *Off-Label in Kombination mit Bevacizumab</p>		
	Konsensbasierte Empfehlung		
9.8	Bei Patientinnen mit Rezidiv sollte der Einsatz einer Erhaltungstherapie geprüft werden.		
	GoR: B	LoE: 1+	Quellen: [194] ; [195] ; [196] ; [197] ; [198] ; [199] ; [200] ; [201]
9.9	<p>Als Erhaltungstherapie sollen folgende Substanzen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • Niraparib, Olaparib, Rucaparib 		
	GoR: B	LoE: 1+	Quellen: [194] ; [195] ; [196] ; [197] ; [198] ; [199] ; [200] ; [201]
9.10	<p>Empfehlung ausgesetzt</p> <p>Bei Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltige Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, kann eine Mono-Therapie mit einem PARP-Inhibitor* angeboten werden.</p> <p>*Zugelassen ist Rucaparib (Stand 9/2018)</p>		
	GoR: 0	LoE: 2+	Quellen: [194] ; [195] ; [196] ; [197] ; [198] ; [199] ; [200] ; [201]

9.3 Operative Rezidivtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
9.11	Bei Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms führt die chirurgische komplette Entfernung gefolgt von einer Chemotherapie zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens*		
	*Patientinnen mit erstem Rezidiv des Ovarialkarzinoms, Platin-freiem Intervall von mindestens 6 Monaten und positivem AGO Score		
	GoR: ST	LoE: -,⊕⊕⊕⊕,- ,⊕⊕⊕⊕,⊕⊕⊕⊕	Quellen: [202] ; [203] ; [204] ; [205] ; [206] ; [207] ; [208] ; [83]
9.12	Ziel der Rezidivoperation soll eine makroskopische Komplettresektion sein.		
	GoR: A	LoE: -,⊕⊕⊕⊕,- ,⊕⊕⊕⊕,⊕⊕⊕⊕	Quellen: [202] ; [203] ; [204] ; [205] ; [206] ; [207] ; [208] ; [209] ; [83]

9.4 Strahlentherapie in der Behandlung von Rezidiven

Nr.	Empfehlungen/Statements		
9.13	In ausgewählten Fällen kann bei Patientinnen mit Rezidiv nach interdisziplinärer Indikationsstellung eine lokalisierte Strahlentherapie zur Symptomkontrolle der betroffenen Region eingesetzt werden.		
	GoR: 0	LoE: 3	Quellen: [210] ; [211] ; [212]

10 Nachsorge, Rehabilitation, Psychoonkologie

10.1 Nachsorge und Rehabilitation

10.1.1 Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements
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.
	Konsensbasierte Empfehlung

10.1.2 Nachsorge

10.1.2.1 Ziele

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.2	Ziele der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung therapieassoziiierter Nebenwirkungen, das Angebot rehabilitativer Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung und Reintegration, die Verbesserung der Lebensqualität und die Erkennung des Rezidivs bzw. der Progression der Erkrankung.
	Konsensbasierte Empfehlung
10.3	Auf Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen sollte hingewiesen und das entsprechende Informationsmaterial zur Verfügung gestellt werden,
	Konsensbasierte Empfehlung

10.1.2.2 Maßnahmen

Nr.	Empfehlungen/Statements
10.4	<p>Die Nachsorge sollte frühzeitig bereits während der Primärtherapie thematisiert werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
10.5	<p>Die Ziele und die Limitationen der jeweiligen Untersuchungsmethoden sollten mit der Patientin besprochen werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
10.6	<p>Ovarialkarzinompatientinnen sollen nach der Primärtherapie einer routinemäßigen Nachsorge zugeführt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
10.7	<p>Die Nachsorge soll eine sorgfältige Anamnese-Erhebung, die körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer Spiegel- und Tastuntersuchung, die rektale Untersuchung und die Vaginalsonographie umfassen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
10.8	<p>Eine routinemäßige apparative Diagnostik oder Markerbestimmung soll in der Nachsorge bei symptomfreier Patientin nicht durchgeführt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

Tabelle 17: Aufgaben der Nachsorge-Sprechstunde

Aufgaben der Nachsorge-Sprechstunde
Erklärung und Aufarbeitung durchgeführter Behandlungen bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen;
Erkennung und Behandlung von postoperativen Komplikationen (z.B. Lymphödem) und Therapienebenwirkungen (u.a. Polyneuropathie, kognitive Störungen, Fatigue, funktionelle Darmbeschwerden);
Adressierung von Hormonersatztherapien (prämenopausal) bzw. Diskussion der Behandlungsmöglichkeiten bei Wechseljahresbeschwerden. Bei fertilitätserhaltenden Therapien (Frühstadien): Beratung zu Familienplanung;
Beratung zu Lifestyle-Fragen wie Ernährung, Sexualität und Bewegung und Sport, Gewicht, Nikotin, Alkohol;
Sozialmedizinische Beratung und psychosozialer Support;
Motivation zur Kontaktaufnahme mit Selbsthilfegruppen;
Nebenwirkungsmanagement und Therapiemonitoring bei Erhaltungstherapien;
Die Erkennung und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen/Kardiotoxizität (Herzinsuffizienz, Hypertonie);
Erkennung und Behandlung und Prävention von ossären Folgen der Therapie (Osteopenie, Osteoporose, Knochenschmerzen);
Erkennung von Rezidiven;
Erkennung von Zweitmalignomen (cave: genetisches Risiko (BRCA-Formenkreis, Chemotherapie));
Motivation zur Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen (Kolonkarzinom, Mammakarzinom, malignes Melanom);
Genetische Beratung (wenn noch nicht primär erfolgt);
Einleitung von Maßnahmen zur Verbesserung des körperlichen und psychischen Zustandes und damit der Lebensqualität (Psychoonkologische Angebote, Physiotherapie, Rehabilitation, Ernährungsberatung);
Psychologischer bzw. psychoonkologischer Support (Empfehlung systematisches Screening auf psychische Belastungen, z.B. mittels HADS oder Distressthermometer);
Die (kommunikative) Koordination der versorgenden Akteure und Organisation im Gesundheitswesen rund um die Patientin;

Tabelle 18: Nachsorgeplan

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

*Mammadiagnostik: Bei Z.n. Mammakarzinomentsprechendder AGO-LeitlinieMammakarzinom
Bei genetischerBelastungentsprechenddenEmpfehlungen in der AGO-LeitlinieMammakarzinom.
Bei fehlenderRisikobelastungallgemeineEmpfehlungenzurVorsorge/Screening
BezüglichderMammadiagnostikisteineindividuelle und kritischeNutzen-Risiko-AbwägungmitderPatientinzubesprechen.
**Alle UntersuchungenbeziehehsichaufasymptomatischePatientinnen.

10.1.3 Survivorship (Krankheitsgeschichte von ≥ 5 Jahren):
Nachsorge Vorsorge

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 19: Relevante Elemente eines „Cancer Survivorship Care Plan“

Relevante Elemente eines „Cancer Survivorship Care Plan“
Erkennung und Behandlung von Postoperativen Langzeitkomplikationen (z.B. Lymphödem) und Langzeittherapie Nebenwirkungen (u.a. Polyneuropathie, kognitive Störungen, Fatigue)
Erklärung und Aufarbeitung durchgeführter Behandlungen bezüglich Wirkung und Langzeitnebenwirkungen.
Nebenwirkungsmanagement und Therapiemonitoring bei Erhaltungstherapien
Beratung zu Lifestyle-Fragen wie Ernährung, Sexualität und Bewegung und Sport, Nikotin, Alkohol, Gewicht
Sozialmedizinische Beratung
Motivation zur Kontaktaufnahme mit Selbsthilfegruppen
Die Erkennung und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen/Kardiotoxizität (Herzinsuffizienz, Hypertonie) (kumulatives Risiko als Langzeitnebenwirkungen)
Erkennung, Behandlung und Prävention von ossären Folgen der Therapie (Osteopenie, Osteoporose, Knochenschmerzen)
Erkennung von Spätrezidiven
Überwachung und rechtzeitige Erkennung eines Zweitmalignoms (cave: PARP, Chemotherapie, genetische Belastung)
Motivation zur Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen (Kolonkarzinom, Mammakarzinom, malignes Melanom)
Genetische Beratung (wenn noch nicht primär erfolgt)
Einleitung von Maßnahmen zur Verbesserung des körperlichen und psychischen Zustandes und damit der Lebensqualität (Psychoonkologische Angebote, Physiotherapie, Kreativtherapien, Rehabilitation)
Die (kommunikative) Koordination der versorgenden Akteure und Organisation im Gesundheitswesen rund um die Patientin
Literatur: [213] , [214] , [215] , [216]

10.1.4 Postoperative Hormontherapie (HT)

Nr.	Empfehlungen/Statements		
10.9	Zur Sicherheit einer Hormontherapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden.		
	GoR: ST	LoE: 2+	Quellen: [217] ; [218] ; [219] ; [220] ; [221]
10.10	Eine Hormontherapie kann nach entsprechender Aufklärung durchgeführt werden.		
	GoR: 0	LoE: 2+	Quellen: [217] ; [218] ; [219] ; [220] ; [221]

10.2 Psychoonkologie

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

11 Palliativmedizin

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

12 Borderlinetumoren (BOT)

12.1 Definition

Nr.	Empfehlungen/Statements
12.1	Borderlinetumoren sollen nach WHO charakterisiert und subtypisiert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung
12.2	Seröse Borderlinetumoren mit invasiven Implantaten (WHO 2004) werden seit 2014 als low-grade-seröse Karzinome klassifiziert. Wegen der klinischen Konsequenzen soll bei Angabe eines low-grade-serösen Karzinoms zusätzlich zwischen Karzinom und invasiven Implantaten eines serösen Borderlinetumors (WHO 2004) subklassifiziert werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

12.2 Operative Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
12.3	Ein sorgfältiges chirurgisches Staging ist erforderlich und sollte neben der kompletten Tumorentfernung (einschließlich bilateraler Salpingo-Oophorektomie) die Inspektion des Abdomens mit Gewinnung einer Spülzytologie, Resektion aller auffälligen Areale und peritonealer Biopsien unauffälliger Areale, sowie eine Omentektomie umfassen.
	GoR: B LoE: 2+ Quellen: [222] ; [223] ; [224] ; [225] ; [226] ; [227] ; [228] ; [229] ; [230]

12.3 Inkomplett operierte BOT

Nr.	Empfehlungen/Statements
12.4	Es gibt Hinweise, dass Zystektomie anstatt Ovariectomie sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit höheren Rezidivraten assoziiert sind.
	GoR: ST LoE: 2+ Quellen: [231]

12.4 Fertilitätserhaltende Operation bei BOT

Nr.	Empfehlungen/Statements		
12.5	Bei einseitigem FIGO IA/C soll die Operation fertilitätserhaltend erfolgen. Auch bei FIGO IB und höheren Stadien ist ein Fertilitätserhalt vertretbar. Über das etwaige damit verbundene erhöhte Rezidivrisiko soll aufgeklärt werden.		
	GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [2] ; [230] ; [232]

12.5 Systemische Therapie bei BOT

Nr.	Empfehlungen/Statements		
12.6	Es gibt keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bei Borderlinetumoren.		
	GoR: ST	LoE: 1+	Quellen: [2] ; [230] ; [233]
12.7	Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten.		
	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [2] ; [229] ; [230] ; [233]

13 Keimstrangstromatumoren des Ovars

13.1 Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
13.1	Die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

13.2 Operative Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements			
13.2	<p>Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:</p> <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):• 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 Endometriumhyperplasie oder eines Endometriumkarzinoms).			
	<table><tr><td>GoR: A</td><td>LoE: 2+</td><td>Quellen: [234]; [235]; [236]; [237]</td></tr></table>	GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [234] ; [235] ; [236] ; [237]
GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [234] ; [235] ; [236] ; [237]		
13.3	<p>Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen sollte bei jungen Patientinnen erwogen werden.</p>			
	<table><tr><td>GoR: B</td><td>LoE: 2+</td><td>Quellen: [63]</td></tr></table>	GoR: B	LoE: 2+	Quellen: [63]
GoR: B	LoE: 2+	Quellen: [63]		

13.3 Systemische Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
13.4	Der Nutzen einer adjuvanten Strahlen-, Chemo- oder endokrinen Therapie nach kompletter Operation ist nicht belegt und wird kontrovers diskutiert.		
	GoR: ST	LoE: 2+	Quellen: [238] ; [239]
13.5	Ab dem Stadium IC oder verbliebener Tumorreste kann eine platinhaltige Chemotherapie erwogen werden.		
	GoR: 0	LoE: 2+	Quellen: [240] ; [241] ; [242] ; [243] ; [244]

13.4 Nachsorge

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

14 Keimzelltumoren des Ovars

14.1 Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements
14.1	Die Diagnostik von Keimzelltumoren soll in Anlehnung an das Ovarialkarzinom erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

14.2 Operative Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
14.2	<p>Ziel der chirurgischen Therapie ist neben der histologischen Typisierung die komplette Tumoresektion und die adäquate Stadieneinteilung unter Erhalt der Fertilität bei unauffälligem verbleibendem Genitale.</p> <p>Der Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei unauffälligen Lymphknoten ist nicht belegt.</p>		
GoR: ST	<table><tr><td>LoE: 2+</td><td>Quellen: [63]; [245]; [246]; [247]; [248]; [249]; [250]; [251]; [252]; [253]; [254]</td></tr></table>	LoE: 2+	Quellen: [63] ; [245] ; [246] ; [247] ; [248] ; [249] ; [250] ; [251] ; [252] ; [253] ; [254]
LoE: 2+	Quellen: [63] ; [245] ; [246] ; [247] ; [248] ; [249] ; [250] ; [251] ; [252] ; [253] ; [254]		

14.3 Systemische Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
14.3	Im Stadium IA soll keine adjuvante Chemotherapie erfolgen.		
	GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [255]
14.4	Ab dem Stadium > FIGO IA soll eine platinhaltige Chemotherapie durchgeführt werden, die risikoadaptiert aus zwei bzw. drei Zytostatika* besteht und 2–4 Kurse umfasst. *Die Chemotherapie soll in jedem Fall Platin und Etoposid enthalten. Als dritte Substanz kommen Bleomycin oder Ifosfamid infrage.		
	GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [255] ; [256]
14.5	Bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine primäre Chemotherapie geeignet, die Fertilität zu erhalten. Die Resektion des Tumorrestes und residualer Metastasen ist nach Abschluss von 3 bzw. 4 Zyklen der Chemotherapie zu planen.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

14.4 Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements
14.6	Die Nachsorge soll neben den allgemeinen Nachsorgeuntersuchungen die zusätzliche Bestimmung spezifischer Tumormarker umfassen.
	Konsensbasierte Empfehlung

15 Versorgungsstrukturen

Nr.	Empfehlungen/Statements
15.1	Die Behandlung einer Patientin mit Ovarialkarzinom sollte durch einen Gynäkoonkologen (Schwerpunktinhaber), in einer hierauf spezialisierten Einrichtung, in der interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Möglichkeiten vorhanden sind, erfolgen.
	Konsensbasierte Empfehlung

16 Qualitätsindikatoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Tabelle 20: Qualitätsindikatoren

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

QI 1: Operatives Staging frühes Ovarialkarzinom (seit 2013)

Zähler Patientinnen des Nenners mit operativem Staging mit: · Laparotomie · Peritonealzytologie · Peritonealbiopsien · Adnexexstirpation beidseits · Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen · Omentektomie mind. infrakolisch · bds. pelvine u. paraaortale Lymphonodektomie Nenner Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Ovarialkarzinom FIGO I-III A	<u>7.4</u> Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen: <ul style="list-style-type: none">• Längsschnittlaparotomie,• Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle,• Peritonealzytologie,• Biopsien aus allen auffälligen Stellen,• Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen,• Adnexexstirpation beidseits,• Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen,• Omentektomie mind. infrakolisch,• Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp),	**EK** **Qualitätsziel:** Möglichst vollständiges operatives Staging beim frühen Ovarialkarzinom
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	<ul style="list-style-type: none"> bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. 	

QI 2: Angebot zur genetischen Testung (seit 2019)

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

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

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

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

Zähler	<u>7.12</u>	**EG A, LoE 4** **Qualitätsziel:**
---------------	-------------	---------------------------------------

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>Patientinnen des Nenners, deren definitive operative Therapie durch eine*n Gynäkoonkolog*in durchgeführt wurde</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms FIGO ≥IIB nach Abschluss der operativen Therapie</p>	<p>Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkoonkologen in einer geeigneten Einrichtung erfolgen.</p>	<p>Möglichst häufig operative Therapie durch Gynäkoonkolog*innen</p>

QI 5: Postoperative Chemotherapie fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (modifiziert 2021)

<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit postoperativer Chemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms ≥ FIGO II und Chemotherapie</p>	<p><u>7.14</u></p> <p>Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.</p>	<p>**EG A, LoE 1+**</p> <p>**Qualitätsziel:**</p> <p>Möglichst häufig postoperative Chemotherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Chemotherapie</p>
---	---	---

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

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

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
komplettem operativem Staging		

QI 7: Platinhaltige Chemotherapie frühes Ovarialkarzinom (seit 2013)

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

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

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

QI 9: Kombinationstherapie bei platinsensitivem Rezidiv (ausgesetzt 2021)

Zähler	<u>9.6</u>	**EK** **Qualitätsziel:** Möglichst häufig
---------------	------------	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>Patientinnen des Nenners mit platinhaltiger Kombinationstherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines Ovarialkarzinom und Rezidivchemotherapie , außerhalb von klinischen Studien</p>	<p>Vor Einleiten einer Systemtherapie im ersten Rezidiv soll die Möglichkeit einer operativen vollständigen Rezidivresektion in einem Gynäko-Onkologischen Zentrum geprüft werden.</p>	<p>platinhaltige Chemotherapie bei Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv eines Ovarialkarzinom und Rezidivchemotherapie , außerhalb von klinischen Studien</p> <p>Ausgesetzt bis zum Update der Leitlinienempfehlung und zur Umsetzung der Kriterien für platingeeignetes bzw. nicht-platingeeignetes Rezidiv</p>

QI 10: Wegen hinreichender Umsetzung in 2021 gestrichen: Keine adjuvante Therapie BOT (seit 2013)

<p>Zähler</p> <p>Anzahl Pat. mit adjuvanter Therapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Borderlinetumors</p>	<p><u>12.7</u></p> <p>Patientinnen mit Borderlinetumoren sollen keine adjuvante Therapie erhalten.</p>	<p>**EG A, LoE 1+**</p> <p>**Qualitätsziel:**</p> <p>Keine adjuvante Therapie bei Borderlinetumor</p>
---	--	---

17 Anhänge

17.1 Übersicht der Änderungen in Version 6

Tabelle 21: Änderungen der Version 6.0 gegenüber 5.1

Version 5.1	Version 6.0	Änderung
3.3	3.3	modifiziert 2023
Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn eine Patientin zu einer Risikopopulation gehört.	Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn Angehörige zu einer Risikopopulation gehören.	
5.3	5.3	modifiziert 2023
Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.	Frauen mit nachgewiesener deletärer Keimbahnmutation in einem der Hochrisiko-Gene sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden.	
	7.3	neu 2023
	Bei Patientinnen mit mindestens einer Platin-basierten Vorbehandlung und Rezidiv eines low-grade serösen Ovarialkarzinoms kann eine Behandlung mit einem MEK Inhibitor erfolgen (Daten liegen derzeit nur für Trametinib vor).	
	9.6	neu 2023
	Vor Einleiten einer Systemtherapie im ersten Rezidiv soll die Möglichkeit einer operativen vollständigen Rezidivresektion in einem Gynäko-Onkologischen Zentrum geprüft werden.	

Version 5.1	Version 6.0	Änderung
	9.7	neu 2023
	<p>Patientinnen, bei denen eine Indikation für eine platinhaltige Rezidivtherapie besteht, sollen eine der folgenden Kombinationstherapien (± Bevacizumab) * erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Carboplatin/Gemcitabin · Carboplatin/Paclitaxel · Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin** <p><small>* bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie*Off-Label in Kombination mit Bevacizumab</small></p>	
	9.8	neu 2023
	Bei Patientinnen mit Rezidiv sollte der Einsatz einer Erhaltungstherapie geprüft werden.	
	9.9	neu 2023
	<p>Als Erhaltungstherapie sollen folgende Substanzen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Bevacizumab · Niraparib, · Olaparib, · Rucaparib 	
	9.11	neu 2023
	Bei Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms führt die chirurgische komplette Entfernung gefolgt von einer Chemotherapie zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens*	

Version 5.1	Version 6.0	Änderung
	*Patientinnen mit erstem Rezidiv des Ovarialkarzinoms, Platin-freiem Intervall von mindestens 6 Monaten und positivem AGO Score	
	9.12	neu 2023
	Ziel der Rezidivoperation soll eine makroskopische Komplettresektion sein.	
	12.5	neu 2023
	Bei einseitigem FIGO IA/C soll die Operation fertilitätserhaltend erfolgen. Auch bei FIGO IB und höheren Stadien ist ein Fertilitätserhalt vertretbar. Über das etwaige damit verbundene erhöhte Rezidivrisiko soll aufgeklärt werden.	

18 Anhang

18.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

18.1.1 Koordination Redaktionsteam dieser Leitlinie

Das Redaktionsteam der Leitlinie besteht aus den in der folgenden Tabelle aufgeführten Personen.

Tabelle 22: Koordination und Redaktionsteam der Leitlinie.

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

Wissenschaftlicher Beirat

Der Beirat des Redaktionsteams besteht aus den in der folgenden Tabelle aufgeführten Personen.

Tabelle 23: Wissenschaftlicher Beirat der Leitlinie

Mitglieder	Kontaktdaten
Prof. Dr. Philipp Harter	Kliniken Essen-Mitte, Henricistr. 92, 45136 Essen
Prof. Dr. Felix Hilpert	Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem, Moorkamp 2-6 20357 Hamburg
Prof. Dr. Sven Mahner	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe LMU Klinikum Ludwig-Maximilians-Universität München Marchioninistr. 15, 81377 München
Prof. Dr. Jalid Sehouli	Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

18.1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Tabelle 24: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
AGO-Studiengruppe	Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Arbeitsgruppe	Prof. Dr. Annette Hasenburg
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGO und DKG (AGO)	Prof. Dr. Annette Hasenburg
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	PD Dr. Andreas Willer
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Dirk Vordermark
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Petra Ortner
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich (AGO AT)	Prof. Dr. Edgar Petru
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Prof. Dr. Peter Niehoff
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Klaus König
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Doris Mayr PD Dr. Annette Staebler
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Jörg Pelz
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Prof. Dr. Dennis Nowak
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	Prof. Dr. Olaf Ortmann

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Jacobus Pfisterer Prof. Dr. Ingo Runnebaum
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Norbert Arnold
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Diana Lüftner
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Dr. Kim Luley
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Jörg Kotzerke
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Bernd Oliver Maier
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Doris Mayr PD Dr. Annette Staebler
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Katja Lindel
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Doreen Sallmann
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Dieter Grab
Deutsche Menopause Gesellschaft (DMG)	Prof. Dr. Günter Emons
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Dr. Theresa Mokry
Eierstockkrebs Deutschland (GynKD)	Andrea Krull
Eingeladenen Fachexperten ohne Mandat	Dr. Alexander Burges Prof. Dr. Philipp Harter Prof. Dr. Felix Hilpert Prof. Dr. Sven Mahner
Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)	Bettina Onnasch
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Dr. Gabriele Calaminus
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	Prof. Dr. Jalid Sehouli

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

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

18.1.3 Patientenbeteiligung

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

18.2 Grundlagen der Methodik

18.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

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

Tabelle 25: 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

18.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

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

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.3.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe 2.3.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung

(Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe die folgende Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 26: Verwendete Empfehlungsgrade

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

Tabelle 27: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke

Konsensstärke	Definition
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmenden
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmenden
Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmenden

18.2.3 Statements

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

18.2.4 Expertenkonsens (EK)

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

Aktualität der Empfehlungen

Die Publikation der ersten Version der S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom erfolgte 2013. Seit 2015 werden die Empfehlungen der Leitlinie in jährlichen Intervallen auf Aktualität geprüft.

In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese letztmalig bearbeitet wurden und inwiefern es Änderungen der Empfehlungen gab (modifiziert, neu, geprüft [keine Änderungen])

19 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	12
Tabelle 2: Kriterien zur Durchführung einer HNPCC-Analyse bei einer Indexperson der Familie.	27
Tabelle 3: Immunhistochemische Phänotypen der häufigsten histomorphologischen Typen der Ovarialkarzinome.....	29
Tabelle 4: Empfohlenes Panel zur Differenzialdiagnose eines primären muzinösen Tumors des Ovars.....	30
Tabelle 5: Zusammenfassung der Graduierung der Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation von 2014.....	31
Tabelle 6: Tumorregressionsgrad bzw. Score für die Ansprechbarkeit einer Chemotherapie.....	32
Tabelle 7: Kriterien für die Zuordnung des Primärtumors bei extrauterinem HGSC.....	33
Tabelle 8: Tests zum Nachweis der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD).....	36
Tabelle 9: Molekulare Befunde.....	37
Tabelle 10: Häufigkeit der malignen Keimzelltumoren.....	38
Tabelle 11: Immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen zur Diagnose der Keimzelltumoren.....	39
Tabelle 12: Molekulare Befunde.....	40
Tabelle 13: Histologische Graduierung unreifer Teratome.....	40
Tabelle 14: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 1.....	42
Tabelle 15: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primären peritonealen Karzinoms Teil 2.....	42
Tabelle 16: Übersicht über die derzeit verfügbaren Optionen für eine Erhaltungstherapie bei primärem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stand 12/2020).....	51
Tabelle 17: Aufgaben der Nachsorge-Sprechstunde.....	59
Tabelle 18: Nachsorgeplan.....	60
Tabelle 19: Relevante Elemente eines „Cancer Survivorship Care Plan“.....	61
Tabelle 20: Qualitätsindikatoren.....	70
Tabelle 21: Änderungen der Version 6.0 gegenüber 5.1.....	75
Tabelle 22: Koordination und Redaktionsteam der Leitlinie.....	78
Tabelle 23: Wissenschaftlicher Beirat der Leitlinie.....	78
Tabelle 24: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch).....	79
Tabelle 25: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.....	82

Tabelle 26: Verwendete Empfehlungsgrade	83
---	----

Tabelle 27: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke	83
---	----

20 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose der histologischen Typen mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen.....	30
--	----

Abbildung 2: Komplette Aufarbeitung von Ovar in Querschnitten und Tube nach speziellem Protokoll: Sectioning and Extensively Examining the FIMbria (SEE-FIM).	33
---	----

21 Literaturverzeichnis

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN #75: Epithelial ovarian cancer A national clinical guideline. 2003; URL: https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf
2. The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. 2004; URL: <https://www.canceraustralia.gov.au/publications-and-resources/cancer-australia-publications/clinical-practice-guidelines-management-women-epithelial-ovarian-cancer>
3. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol. 2009;10:327-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282241/>
4. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. Int J Gynecol Cancer. 2008;18:414-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17645503/>
5. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305:2295-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642681/>
6. Fung MF, Bryson P, Johnston M, Chambers A. Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can. 2004;26:717-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15307976/>
7. van Nagell JR, Miller RW, DeSimone CP, Ueland FR, Podzielinski I, Goodrich ST, et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. Obstet Gynecol. 2011;118:1212-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105249/>
8. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31:681-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18504770/>
9. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16:500-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11169340/>
10. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:945-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707054/>
11. Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, Raffel LJ, Barbuto D, Narod S, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:917-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10203660/>
12. Moller P, Borg A, Heimdal K, Apold J, Vallon-Christersson J, Hovig E, et al. The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prospective series. Eur J Cancer. 2001;37:1027-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11334729/>

13. Taylor L, Schwarz H. Identification of a soluble OX40 isoform: development of a specific and quantitative immunoassay. *J Immunol Methods*. 2001;255:67-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11470287/>
14. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers?. *Int J Cancer*. 2009;124:919-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035463/>
15. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1155-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888993/>
16. ESMO. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2001;12:1205-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11697825/>
17. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol*. 2010;20:2773-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20839002/>
18. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2009;71:164-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378417/>
19. IQWiG. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom. 2011; URL: https://www.iqwig.de/download/d06-01i_vorbericht_pet_bei_ovarialkarzinom.pdf?rev=186471
20. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*. 1989;4:1-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2651469/>
21. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 1999;49:297-320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11198956/>
22. Peng NJ, Liou WS, Liu RS, Hu C, Tsay DG, Liu CB. 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;26:175-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21510748/>
23. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2005;10:177-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990965/>
24. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:797-803. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029554/>
25. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marme F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*. 2017;12:e0186043. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053726>
26. Kast K, Arnold N. Gendiagnostik bei familiären Tumoren. *Der Gynäkologe*. 2012;45:28-34
27. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, 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;72:1117-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12677558/>

28. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. JAMA. 2011;305:2304-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642682/>
29. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. J Clin Oncol. 2006;24:863-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484695/>
30. Tinelli A, Malvasi A, Leo G, Vergara D, Pisano M, Ciccarese M, et al. Hereditary ovarian cancers: from BRCA mutations to clinical management A modern appraisal. Cancer Metastasis Rev. 2010;29:339-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20405170/>
31. Dreyer G. Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012;26:267-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22361688/>
32. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med. 2002;346:1616-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023993/>
33. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2002;346:1609-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023992/>
34. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. N Engl J Med. 2002;346:1660-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12024000/>
35. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA. 2006;296:185-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16835424/>
36. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, 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; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219936/>
37. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. 2006; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16877724/>
38. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstet Gynecol. 2009;113:1027-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384117/>
39. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, 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;23:6890-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129845/>
40. Wagner TM, Moslinger R, Langbauer G, Ahner R, Fleischmann E, Auterith A, 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;82:1249-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755396/>
41. Hallowell N. A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy. Psychooncology. 2000;9:486-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180583/>

42. Fry A, Busby-Earle C, Rush R, Cull A. Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer. *Psychooncology*. 2001;10:231-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11351375/>
43. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32:1547-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24567435/>
44. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health*. 2014;14:150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25494812/>
45. Female genital tumors. WHO Classification of tumours. 5th edition Volume 4. 2020
46. Kobel M, Rahimi K, Rambau PF, Naugler C, Le Page C, Meunier L, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol*. 2016; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974996/>
47. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract. 2014;169-206. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014>
48. Singh N, Gilks C, Wilkinson N, McCluggage W. Assessment of a new system for primary site assignment in high-grade serous carcinoma of the fallopian tube, ovary, and peritoneum. *Histopathology*. 2015;67(3):331-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640750/>
49. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage W, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046081/>
50. Verhaak RG, Tamayo P, Yang JY, Hubbard D, Zhang H, Creighton CJ, et al. Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. 2013;123:517-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257362/>
51. Waldron L, Haibe-Kains B, Culhane AC, Riester M, Ding J, Wang XV, et al. Comparative meta-analysis of prognostic gene signatures for late-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700801/>
52. Yoshihara K, Tsunoda T, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Masuzaki H, et al. High-Risk Ovarian Cancer Based on 126-Gene Expression Signature Is Uniquely Characterized by Downregulation of Antigen Presentation Pathway. *Clin Cancer Res*. 2012;18:1374-1385. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241791/>
53. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012;124:192-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22040834/>
54. Li J, Wang J, Chen R, Bai Y, Lu X. The prognostic value of tumor-infiltrating T lymphocytes in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8:15621-15631. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28152503/>
55. Ovarian Tumor Tissue Analysis C, Goode EL, Block MS, Kalli KR, Vierkant RA, Chen W, et al. Dose-Response Association of CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Survival Time in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;e173290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049607/>

56. Kommos S, du Bois A, Ridder R, Trunk MJ, Schmidt D, Pfisterer J, et al. Independent prognostic significance of cell cycle regulator proteins p16(INK4a) and pRb in advanced-stage ovarian carcinoma including optimally debulked patients: a translational research subprotocol of a randomised study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2007;96:306-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242700/>
57. Miller R, Leary A, Scott C, Serra V, Lord C, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1606-1622. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004253/>
58. Vougiouklakis T, Zhu K, Vasudevaraja V, Serrano J, Shen G, Linn R, et al. Integrated Analysis of Ovarian Juvenile Granulosa Cell Tumors Reveals Distinct Epigenetic Signatures and Recurrent TERT Rearrangements. *Clin Cancer Res*. 2022;28(8):1724-1733. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031544/>
59. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren, 8 Auflage. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 2020
60. Gershenson D, Miller A, Brady W, Paul J, Carty K, Rodgers W, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2022;399(10324):541-553. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123694/>
61. Shaw MC, Wolfe CD, Devaja O, Raju KS. Development of an evidence-based algorithm for the management of ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24:117-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14584646/>
62. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, Bozdogan G, Aksu T. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24:223-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807228/>
63. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;43-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784822/>
64. Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique). *Hum Reprod*. 2005;20:1379-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817592/>
65. Leita MM, Chi DS. Fertility-sparing options for patients with gynecologic malignancies. *Oncologist*. 2005;10:613-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16177285/>
66. Dexeus S, Labastida R, Dexeus D. Conservative management of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26:473-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16285560/>
67. Monk BJ, Disaia PJ. 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 3:199-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343231/>
68. Colombo N, Parma G, Lapresa MT, Maggi F, Piantanida P, Maggioni A. Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15 Suppl 3:206-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343232/>
69. Marthom E, Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62:58-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17176489/>

70. Denschlag D, von Wolff M, Amant F, Kesic V, Reed N, Schneider A, et al. Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70:160-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558989/>
71. Sarnacki S, Brisse H. Surgery of ovarian tumors in children. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:220-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160172/>
72. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1030-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9307530/>
73. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol.* 2002;87:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12468335/>
74. Morice P, Camatte S, Wicart-Poque F, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours. *Hum Reprod Update.* 2003;9:185-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12751780/>
75. Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer.* 1999;85:2623-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10375111/>
76. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD005344. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18843688/>
77. Trope C, Kaern J. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. *J Clin Oncol.* 2007;25:2909-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617522/>
78. Panici PB, Palaia I, Bellati F, Pernice M, Angioli R, Muzii L. Laparoscopy compared with laparoscopically guided minilaparotomy for large adnexal masses: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110:241-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666596/>
79. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Uccella S, Siesto G, Franchi M, et al. Should adnexal mass size influence surgical approach? A series of 186 laparoscopically managed large adnexal masses. *BJOG.* 2008;115:1020-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18651883/>
80. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, Gallotta V, Ercoli A, Paglia A, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery?. *Gynecol Oncol.* 2010;116:72-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846211/>
81. Kindermann G, Massen V, W K. Laparoscopic management of ovarian tumours subsequently diagnosed as malignant. *Lournal Pelvic Surgery.* 1996;2:245-251. URL: https://journals.lww.com/fpmrs/Abstract/1996/09000/Laparoscopic_Management_of_Ovarian_Tumors.5.aspx
82. Canis M, Rabischong B, Houille C, Botchorishvili R, Jardon K, Safi A, et al. Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard?. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:423-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151833/>
83. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2123-2131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874631/>
84. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary

- cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:384-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17264334/>
85. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115:1234-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189349/>
86. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;112:422-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990435/>
87. Randall TC, Rubin SC. Surgical management of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999;17:173-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10504665/>
88. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1642-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20165986/>
89. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A, et al. Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane- plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study. *J Clin Oncol*. 2005;23:751-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613698/>
90. Trope C, Kaern J. Primary surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:844-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677797/>
91. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol*. 2007;104:480-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17166564/>
92. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*. 2007;106:69-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17397910/>
93. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007;105:801-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433422/>
94. Elit LM, Bondy SJ, Paszat LP, Holowaty EJ, Thomas GM, Stukel TA, et al. Surgical outcomes in women with ovarian cancer. *Can J Surg*. 2008;51:346-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18841223/>
95. Gerestein CG, Eijkemans MJ, de Jong D, van der Burg ME, Dykgraaf RH, Kooi GS, et al. The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma. *BJOG*. 2009;116:372-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187369/>

96. Gerestein CG, Damhuis RA, de Vries M, Reedijk A, Burger CW, Kooi GS. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45:2799-803. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615887/>
97. Einenkel J, Ott R, Handzel R, Braumann UD, Horn LC. Characteristics and management of diaphragm involvement in patients with primary advanced-stage ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1288-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19823067/>
98. Tixier H, Fraisse J, Chauffert B, Mayer F, Causeret S, Loustalot C, et al. Evaluation of pelvic posterior exenteration in the management of advanced-stage ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281:505-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847452/>
99. Gerestein CG, van der Spek DW, Eijkemans MJ, Bakker J, Kooi GS, Burger CW. Prediction of residual disease after primary cytoreductive surgery for advanced-stage ovarian cancer: accuracy of clinical judgment. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1511-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955927/>
100. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2011;120:23-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933255/>
101. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818904/>
102. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol*. 1999;72:93-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9889037/>
103. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:629-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7845426/>
104. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, SC R. 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
105. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:142-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8305389/>
106. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD006014. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927744/>
107. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:982-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20445161/>
108. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD004706. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588360/>
109. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer Results of two prospective

- randomized trials. *N Engl J Med*. 1990;322:1021-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2181310/>
110. Trope C, Kaern J, Vergote IB, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol*. 1993;51:236-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8276300/>
111. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:113-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529344/>
112. Timmers PJ, Zwinderman AH, Teodorovic I, Vergote I, Trimbos JB. Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:88-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19258948/>
113. Adams G, Zekri J, Wong H, Walking J, Green JA. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy?. *BJOG*. 2010;117:1459-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20560942/>
114. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sagae S, Kuzuya K, Udagawa Y, et al. Less impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:1506-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119366/>
115. Garcia-Saenz JA, Custodio A, Casado A, Vidart JA, Coronado PJ, Martin M, et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelial ovarian cancer patients Long-term single institution experience and literature review. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:121-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324801/>
116. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:105-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529343/>
117. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, 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;95:125-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529345/>
118. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001;357:176-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213094/>
119. Ho CM, Chien TY, Shih BY, Huang SH. 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;88:394-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12648592/>
120. Kitchener HC. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of stage 1 ovarian cancer. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:323-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15905036/>
121. Shimada M, Kigawa J, Kanamori Y, Itamochi H, Oishi T, Minagawa Y, et al. Outcome of patients with early ovarian cancer undergoing three courses of adjuvant chemotherapy

- following complete surgical staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:601-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16014112/>
122. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, 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;102:432-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860852/>
123. Obermair A, Fuller A, Lopez-Varela E, van Gorp T, Vergote I, Eaton L, et al. A new prognostic model for FIGO stage 1 epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;104:607-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17092548/>
124. Skirnisdottir I, Sorbe B. Survival and prognostic factors in early-stage epithelial ovarian carcinoma treated with taxane-based adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:1231-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17425681/>
125. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008;112:2202-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18348296/>
126. Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Ueki M, Tsuda H, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *Br J Cancer*. 2006;94:1369-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641903/>
127. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, 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;116:301-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945740/>
128. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2011;122:89-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529904/>
129. NHS National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance 91 Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. 2005;2012: URL: <http://www.nice.org.uk/TA091>
130. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN #135: Management of epithelial ovarian cancer. 2013;135: URL: https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf
131. 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;352:1571-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9843101/>
132. 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;360:505-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12241653/>
133. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, 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;334:1-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7494563/>

134. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, 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;18:106-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10623700/>
135. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol. 2000;18:3084-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963636/>
136. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst. 2000;92:699-708. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10793106/>
137. West RJ, Zweig SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. Eur J Gynaecol Oncol. 1997;18:343-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9378150/>
138. Ozols RF. Chemotherapy for ovarian cancer. Semin Oncol. 1999;26:34-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10892576/>
139. du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care?. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 1:35-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10219451/>
140. Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer. 1998;78:1479-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9836481/>
141. du Bois A, Lück H, Meier W, Adams H, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2003;95:1320-1329. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12953086/>
142. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, 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;21:3194-200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860964/>
143. NICE. NICE Clinical Guideline 122 The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. 2011;2012: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122>
144. NICE. NICE Clinical Guideline 122 The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. 2011;2012: URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG122>
145. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365:2473-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204724/>
146. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365:2484-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204725/>
147. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16:928-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115797/>

148. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2416-2428. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851799/>
149. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2403-2415. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562800/>
150. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2391-2402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562799/>
151. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2317-2328. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216226/>
152. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-2505. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345884/>
153. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:230-240. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342393/>
154. Aronson S, Lopez-Yurda M, Koole S, Schagen van Leeuwen J, Schreuder H, Hermans R, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(10):1109-1118. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37708912/>
155. McGuire WP. High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management. *Semin Oncol*. 2000;27:41-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952126/>
156. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol*. 2007;25:4187-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698804/>
157. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1331-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767092/>
158. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1547-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20937992/>
159. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD005340. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437527/>
160. Buyse M, Burzykowski T, Parmar M, Torri V, Omura G, Colombo N, et al. Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:1682-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12721242/>

161. Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, Dimopoulos MA, Stathopoulos GP, Pavlidis N, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol.* 2005;16:1116-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928071/>
162. Dizon DS, Weitzen S, Rojan A, Schwartz J, Miller J, Disilvestro P, et al. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100:417-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336992/>
163. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394300/>
164. Grenman S, Wiklund T, Jalkanen J, Kuoppala T, Maenpaa J, Kuronen A, et al. A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study. *Eur J Cancer.* 2006;42:2196-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16893642/>
165. Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, Clarke-Pearson DL, Burger RA, Mannel R, et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:4466-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906207/>
166. Lhomme C, Joly F, Walker JL, Lissoni AA, Nicoletto MO, Manikhas GM, 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;26:2674-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509179/>
167. Safra T, Menczer J, Bernstein RM, Shpigel S, Matcejevsky D, Inbar MJ, et al. Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;114:215-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446318/>
168. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. 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;8:327-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9209661/>
169. Sorbe B, Trope C, Nordal, Himmelmann, Simonsen E, Hogberg, et al. Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy. *ASCO.* 1996
170. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007414. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824860/>
171. Berek J, Taylor P, McGuire W, Smith LM, Schultes B, Nicodemus CF. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:418-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075271/>
172. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol.* 2009;27:4642-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19704064/>

173. Penson RT, Dizon DS, Cannistra SA, Roche MR, Krasner CN, Berlin ST, 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;28:154-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917843/>
174. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, Rey A, Lhomme C, Classe JM, 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;36:589-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20466507/>
175. Hess LM, Rong N, Monahan PO, Gupta P, Thomaskutty C, Matei D. Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2010;116:5251-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665885/>
176. Williams C, Simera I, Bryant A. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD001034. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238312/>
177. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:2183-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196130/>
178. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-22 trial. *Lancet*. 2003;361:2099-106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826431/>
179. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19:3312-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11454878/>
180. Cantu MG, Buda A, Parma G, Rossi R, Floriani I, Bonazzi C, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol*. 2002;20:1232-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870165/>
181. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer*. 1989;59:650-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2713253/>
182. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). 2009; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
183. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:419-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270624/>
184. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. 2011; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543939/>
185. Meier W, du Bois A, Reuss A, Kuhn W, Olbricht S, Gropp M, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group

- (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114:199-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446314/>
186. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15:100-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679127/>
187. Vergote I, Finkler N, del Campo J, Lohr A, Hunter J, Matei D, et al. Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer. 2009; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515553/>
188. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:890-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281662/>
189. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. 2007; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602086/>
190. du Bois A, Meier W, Luck HJ, Emons G, Moebus V, Schroeder W, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. 2002; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11886002/>
191. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3176-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591555/>
192. Peng LH, Chen XY, Wu TX. Topotecan for ovarian cancer. 2008; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425923/>
193. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1302-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637997/>
194. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22452356/>
195. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:852-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882434/>
196. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1579-1589. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617661/>
197. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised

- phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:87-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481791/>
198. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:75-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908594/>
199. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-2164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717299/>
200. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-1284. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754483/>
201. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:1949-1961. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916367/>
202. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. 2000; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618617/>
203. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. 2006; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009163/>
204. Sehouli J, Richter R, Braicu EI, Buhling KJ, Bahra M, Neuhaus P, et al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol.* 2010;102:656-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20734422/>
205. Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007822. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556785/>
206. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2009;112:265-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18937969/>
207. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:289-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270612/>
208. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN #75: Epithelial ovarian cancer A national clinical guideline. 2003; URL: https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf
209. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):439-449. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705695/>
210. Manchanda R. Opportunistic salpingectomy for prevention of ovarian cancer. *BJOG.* 2017; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334492/>

211. Mai PL, Piedmonte M, Han PK, Moser RP, Walker JL, Rodriguez G, et al. Factors associated with deciding between risk-reducing salpingo-oophorectomy and ovarian cancer screening among high-risk women enrolled in GOG-0199: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2017;145:122-129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190649/>
212. Nunez C, Bauman A, Egger S, Sitas F, Nair-Shalliker V. Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiol*. 2017;47:56-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126584/>
213. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:6000. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000
214. Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Kalbacher E, Heutte N, Clarisse B, Grellard J, et al. Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study. *Ann Oncol*. 2019;30(5):845-852. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851097/>
215. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:6002. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6002
216. Woopen H, Braicu I, Richter R, Schnuppe K, Krabisch P, Boxler T, et al. Quality of life and symptoms in longterm survivors with ovarian cancer: It's still an issue Expression VI – Carolin meets HANNA – holistic analysis of long-term survival with ovarian cancer: The international NOGGO, ENGOT and GCIG survey. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii335. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy285.148>
217. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*. 1999;86:1013-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10491528/>
218. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ*. 1991;302:259-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1998789/>
219. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause*. 2001;8:70-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201519/>
220. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer*. 2006;119:2907-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998830/>
221. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenczl M, et al. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:4138-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417001/>
222. Sioris T, Sihvo E, Salo J, Rasanen J, Knuuttila A. Long-term indwelling pleural catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:546-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644696/>
223. WHO. Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 2003

224. Kaern J, Trope CG, Abeler VM. 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;71:1810-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8383580/>
225. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol*. 1992;47:150-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1468692/>
226. Odegaard E, Staff AC, Langebrekke A, Engh V, Onsrud M. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:620-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464594/>
227. Camatte S, Morice P, Thoury A, Fourchette V, Pautier P, Lhomme C, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer*. 2004;40:1842-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288285/>
228. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2012;125:372-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366596/>
229. Trillsch F, Mahner S, Woelber L, Vettorazzi E, Reuss A, Ewald-Riegler N, et al. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol*. 2014;25:1320-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618151/>
230. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. 2013;49:1905-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490647/>
231. du Bois A, Ewald-Riegler N. Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht. *Geburtsh Frauenheilk*. 2009;807 - 833
232. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:951-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697684/>
233. Faluy O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD007696. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824864/>
234. Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer*. 1997;79:1951-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149022/>
235. Nosov V, Silva I, Tavassoli F, Adamyan L, Farias-Eisner R, Schwartz PE. Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:628-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509561/>
236. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:2944-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617526/>
237. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann W, Kuhn W, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res*. 2004;24:1223-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154651/>

238. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25:431-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285297/>
239. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980;55:231-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6243409/>
240. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol.* 2007;104:396-400. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030354/>
241. Fotopoulou C, Savvatis K, Braicu EI, Brink-Spalink V, Darb-Esfahani S, Lichtenegger W, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol.* 2010;119:285-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637497/>
242. Zambetti M, Escobedo A, Pilotti S, De Palo G. cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1990;36:317-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1690679/>
243. Colombo N, Sessa C, Landoni F, Sartori E, Pecorelli S, Mangioni C. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1986;67:265-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2418394/>
244. Seagle BL, Ann P, Butler S, Shahabi S. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol.* 2017;146:285-291. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532858/>
245. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25:2938-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617525/>
246. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer.* 2011;105:493-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772335/>
247. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:427-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378402/>
248. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-Fehmi R, et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2008;110:125-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18571705/>
249. Oltmann SC, Garcia NM, Barber R, Hicks B, Fischer AC. Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices?. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1096-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620302/>
250. Gobel U, Haas RJ, Calaminus G, Bamberg M, Bokkerink EB, Engert J, et al. Treatment of germ cell tumors in children: results of European trials for testicular and non-testicular primary sites. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1990;10:89-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1694438/>
251. Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 1999;17:2137-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561269/>
252. Gershenson DM, Copeland LJ, del Junco G, Edwards CL, Wharton JT, Rutledge FN. Second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1986;67:789-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3010204/>

253. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg. 2004;39:424-9; discussion 424-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017564/>
254. Beiner ME, Gotlieb WH, Korach Y, Shrim A, Stockheim D, Segal Y, et al. Cystectomy for immature teratoma of the ovary. Gynecol Oncol. 2004;93:381-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15099949/>
255. Cushing B, Giller R, Ablin A, Cohen L, Cullen J, Hawkins E, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. Am J Obstet Gynecol. 1999;181:353-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10454682/>
256. Kang H, Kim TJ, Kim WY, Choi CH, Lee JW, Kim BG, 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;111:106-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18656249/>