

# Leitlinienreport

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

Version 2.0 - Oktober 2016

AWMF-Registernummer: 032/035OL

# Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu diesem Leitlinienreport .....</b>	<b>1</b>
1.1. Herausgeber .....	1
1.2. Finanzierung der Leitlinie .....	1
1.3. Federführende Fachgesellschaft.....	1
1.4. Kontakt.....	1
1.5. Zitierweise .....	2
<b>2. Geltungsbereich und Zweck.....</b>	<b>3</b>
2.1. Adressaten.....	3
2.2. Zielsetzung .....	3
2.3. Verwendete Abkürzungen .....	4
<b>3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....</b>	<b>6</b>
3.1. Beteiligte Fachgesellschaften und deren Vertreter.....	6
3.2. Patientenbeteiligung .....	7
3.2.1. Wissenschaftlicher Beirat .....	8
<b>4. Fragestellung und Gliederung .....</b>	<b>9</b>
4.1. Entwicklung und Aktualisierung der Schlüsselfragen.....	9
<b>5. Methodik.....</b>	<b>17</b>
5.1. Evidenzbasierung.....	17
5.1.1. Leitlinienadaptation.....	17
5.1.2. De-Novo-Recherchen.....	20
5.2. Dokumentation der Evidenzrecherche und -bewertung .....	23
5.2.1. Themenkomplex Früherkennung und Diagnostik .....	23
5.2.2. Themenkomplex II: Genetik, Prävention und Risikofaktoren.....	43
5.2.3. Themenkomplex III: Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren.....	47
5.2.4. Themenkomplex IV: Operative Therapie.....	56
5.2.5. Themenkomplex V: Systemische Primärtherapie.....	83
5.2.6. Themenkomplex VI: Rezidivtherapie .....	103

5.2.7.	Themenkomplex VII: Nachsorge, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Rehabilitation.....	117
5.2.8.	Themenkomplex VIII: Borderlinetumoren (BOT) .....	131
5.2.9.	Themenkomplex IX: Nicht-epitheliale Ovarial-Malignome .....	134
5.2.10.	Themenkomplex X: Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement .....	137
5.3.	Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung.....	139
5.3.1.	Empfehlungsgraduierung.....	139
5.3.2.	Abstimmung Graduierung der Empfehlungen.....	140
5.3.3.	Konsensuskonferenz .....	140
<b>6.</b>	<b>Qualitätsindikatoren.....</b>	<b>143</b>
6.1.	Bestandsaufnahme .....	143
6.2.	Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller QI).....	144
6.3.	Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung) .....	144
6.4.	Bewertung.....	144
6.5.	Finale Telefonkonferenz .....	145
<b>7.</b>	<b>Externe Begutachtung und Verabschiedung .....</b>	<b>145</b>
<b>8.</b>	<b>Redaktionelle Unabhängigkeit.....</b>	<b>146</b>
8.1.	Darlegung von Interessenkonflikten .....	146
<b>9.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung .....</b>	<b>175</b>
<b>10.</b>	<b>Gültigkeitsdauer der Leitlinie .....</b>	<b>175</b>
<b>11.</b>	<b>Anhänge.....</b>	<b>176</b>
11.1.	Suchstrings der De-Novo-Recherchen .....	176
11.1.1.	Themenkomplex I: Früherkennung und Diagnostik .....	176
11.1.2.	Themenkomplex II: Genetik, Prävention und Risikofaktoren.....	177
11.1.3.	Themenkomplex IV: Operative Therapie.....	179
11.1.4.	Themenkomplex V: Systemische Primärtherapie.....	182
11.1.5.	Themenkomplex VI: Rezidivtherapie .....	184
11.1.6.	Themenkomplex VII: Nachsorge, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Rehabilitation.....	185
11.1.7.	Themenkomplex VIII: Borderlinetumoren (BOT) .....	188
11.1.8.	Themenkomplex IX: Keimzelltumoren.....	188

---

11.1.9. Themenkomplex X: Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement .....	193
11.2. Evidenzbericht zu Prognosefaktoren .....	195
11.3. Evidenzbericht zur Operativen Therapie.....	247
11.4. Evidenzbericht zur postoperativen Hormontherapie .....	276
11.5. Formblatt zur Erklärung von Interessenkonflikten .....	303
<b>12. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>306</b>
<b>13. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>309</b>

# 1. Informationen zu diesem Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport ergänzt die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren.

Die Leitlinie und alle begleitenden Dokumente werden online publiziert über die Homepages des Leitlinienprogramms Onkologie ([www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)), der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Publiziert werden neben diesem Leitlinienreport eine Langversion, eine Kurzversion sowie eine Patientenleitlinie.

Autoren des Leitlinienreports

## **Koordinator**

Prof. Dr. Uwe Wagner (DGGG)

## **Redaktionsteam**

Prof. Dr. Uwe Wagner (DGGG), Alexander Reuß (KKS) Ko-Kordinator

**Statistiker Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Philipps-Universität Marburg**

Alexander Reuß

## 1.1. Herausgeber

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

## 1.2. Finanzierung der Leitlinie

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

## 1.3. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



## 1.4. Kontakt

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

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

## 1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Leitlinienreport 2.0, 2016, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: TT.MM.JJJJ]

## 2. Geltungsbereich und Zweck

### 2.1. Adressaten

Die Zielorientierung der Leitlinie umfasst die Beratung von Hochrisikogruppen, die Diagnostik, die operative und systemische Therapie der frühen und fortgeschrittenen Stadien, sowie die Behandlung seltener histologischer Subtypen. Großer Wert wird auf die Nachsorge, Rehabilitationsmaßnahmen, palliative Therapie und psychoonkologische Betreuung gelegt. Die Empfehlungen richten sich an die behandelnden ärztlichen Fachkollegen sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich, Pflegeberufe und weitere medizinische Partner in der Behandlung der Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren. Durch die eigenständigen Themenkomplexe Screening und Nachsorge sind auch niedergelassene Ärzte wichtige Adressaten der Leitlinie. Darüber hinaus soll sie Betroffenen und Ratsuchenden zur Orientierung dienen und eine Grundlage für die im Aufbau befindlichen Gynäkologischen Krebszentren bilden.

Auch Fachgesellschaften aus der Schweiz und Österreich wurden einbezogen, so dass sich der Geltungsbereich damit ausdehnt.

An der Erstellung der Leitlinie waren alle relevanten Fachgesellschaften und Selbsthilfegruppen beteiligt.

### 2.2. Zielsetzung

Das Ovarial-Karzinom stellt mit etwa 7.380 Neuerkrankungsfällen im Jahre 2012 die 8. häufigste, bösartige Erkrankung der Frau dar [1].

Mit 3,3 % aller bösartigen Neubildungen der Frauen und 5,6 % aller Krebssterbefälle ist der Eierstockkrebs damit nach dem Brustkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung [1]. Die Erkrankungsraten steigen bis zum 75-sten Lebensjahr an und bleiben dann konstant. 5 - 10 % aller bösartigen Erkrankungen des Eierstocks treten bereits unter dem 45-sten Lebensjahr auf. Hierbei handelt es sich dann jedoch meistens um den Typ des Keimzelltumors. Das Lebenszeitrisiko, jemals einen bösartigen Tumor an den Eierstöcken zu entwickeln, liegt bei 1,5 % (entsprechend 1 von 72 Frauen).

Eine Früherkennung, die durch ein flächendeckendes Screening ermöglicht werden könnte, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt ohne einen Einfluss auf die Sterblichkeit geblieben. Ca. 75 % der Fälle werden seit Jahrzehnten in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Das relative 5-Jahresüberleben liegt derzeit bei ca. 41 % über alle Stadien [1].

Trotz Entwicklung eines umfangreichen, operativen Therapiekonzeptes und moderner medikamentöser Behandlung einschließlich des Einsatzes eines monoklonalen Antikörpers ist die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane eher schlecht.

Die adäquate Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist bisher in Deutschland nur unzureichend sichergestellt. Die Schwerpunktweiterbildung zum Gynäkologischen Onkologen, die in anderen Ländern bereits seit Jahren etabliert ist, gibt es in Deutschland erst seit kurzer Zeit. Eine weitere strukturverbessernde

Maßnahme ist, wie bei anderen Tumorentitäten bereits erfolgt, die Einrichtung von zertifizierten Zentren für Gynäkologische Krebserkrankungen. Diese Zentren haben sich in der Zwischenzeit als eine zentrale Maßnahme zur Implementierung der Leitlinie etabliert. Eine S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren wurde erstmals 2007 unter der Federführung der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) erstellt. Die von der AGO Kommission Ovar durchgeführte Qualitätssicherung OVAR hat gezeigt, dass für die Prognose der Patientinnen die Durchführung einer leitliniengerechten operativen Therapie mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion und im Anschluss eine Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel essentiell ist.

## 2.3. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
BMI	Body mass index
BRCA1/2	Breast Cancer associated Gene 1/2
BSO	Bilaterale Salpingoophorektomie
CT	Computertomographie
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogen-Therapie
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HBOC	hereditary breast ovarian cancer syndrome
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome
HT	Hormonersatztherapie
IP	Intraperitoneal
KKP	Klinischer Konsenspunkt
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OC	Ovarian Cancer
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PPV	Positive Predictive Value
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SCSOCS	Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TVS	Transvaginalsonographie
UKCTOCS	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
USPSTF	US Preventive Services Task Force
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation

## 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 3.1. Beteiligte Fachgesellschaften und deren Vertreter

An der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie waren alle relevanten Fachgesellschaften und Vertreter der betroffenen Patientinnen beteiligt.

Autoren	Organisation
Prof. Dr. Andreas du Bois <sup>3</sup>	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)
Prof. Dr. Edgar Petru <sup>3</sup>	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich (AGO AT)
Prof. Dr. Werner Meier <sup>3</sup>	AGO Studiengruppe
Dr. Petra Ortner <sup>3</sup>	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)
Dr. Klaus König <sup>3</sup>	Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)
PD Dr. Katja Lindel <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Prof. Dr. Dieter Grab <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
Prof. Dr. Pompiliu Piso <sup>1</sup> Prof. Dr. J. Pelz <sup>2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)
Prof. Dr. Olaf Ortmann <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Prof. Dr. Ingo Runnebaum <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Jacobus Pfisterer <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Diana Lüftner <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft f. Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO)
Prof. Dr. Norbert Frickhofen <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DEGIM)
Prof. Dr. Frank Grünwald <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
Dr. Bernd Oliver Maier <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)
Prof. Dr. Joachim Diebold <sup>1</sup> , Prof. Dr. Steffen Hauptmann <sup>1</sup> , Prof. Dr. Friedrich Kommos <sup>1</sup> Prof. Dr. Doris Mayr <sup>2</sup> PD Dr. Annette Staebler <sup>2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)

Autoren	Organisation
Prof. Dr. Günter Emons <sup>3</sup>	Deutsche Menopausengesellschaft e. V. (DMG)
Dr. Boris Radeleff <sup>1</sup> Dr. Theresa Mokry <sup>2</sup>	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Marion Gebhardt <sup>3</sup> Dorothea Müller <sup>2</sup> (Patientinnenvertreterinnen)	Bundesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.
Prof. Dr. Norbert Arnold <sup>3</sup>	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Dr. Gabriele Calaminus <sup>3</sup>	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Isolde Weisse <sup>1</sup> Kerstin Paradies <sup>2</sup>	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
Prof. Dr. Joachim Weis <sup>3</sup>	Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (PSO)
Prof. Dr. Jalid Sehoul <sup>3</sup>	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
Prof. Dr. Daniel Fink <sup>3</sup>	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Dr. Alexander Burges <sup>3</sup>	als Experte ad personam
Prof. Dr. Annette Hasenburg <sup>3</sup>	als Expertin ad personam
<sup>1</sup> beteiligt an Version 1 <sup>2</sup> beteiligt an Version 2 <sup>3</sup> beteiligt an Version 1 und 2	

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

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

## 3.2. Patientenbeteiligung

Der Bundesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. – vertreten durch Marion Gebhardt und Dorothea Müller - waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

### 3.2.1. Wissenschaftlicher Beirat

Der Beirat des Redaktionsteams besteht aus den unten aufgeführten Personen.

#### Wissenschaftlicher Beirat der Leitlinie.

Mitglieder	Kontakt Daten
Prof. Dr. Andreas du Bois	Kliniken Essen-Mitte, Henricistr. 92, 45136 Essen
PD Dr. Philipp Harter	Kliniken Essen-Mitte, Henricistr. 92, 45136 Essen
Prof. Dr. Felix Hilpert	Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem, Moorkamp 2-6 20357 Hamburg
Prof. Dr. Sven Mahner	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum der Universität München (LMU) Campus Großhadern: Marchioninistr. 15, 81377 München Campus Innenstadt: Maistr. 11, 80337 München
Prof. Dr. Jalid Sehouli	Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1 13353 Berlin

## 4. Fragestellung und Gliederung

### 4.1. Entwicklung und Aktualisierung der Schlüsselfragen

Zunächst wurden während der konstituierenden Sitzung für die Erstellung der S3-Leitlinie (Version 1) die von der Leitlinie zu beantwortenden Schlüsselfragen formuliert. Als Vorlage hierfür wurden die Schlüsselfragen der S2k Leitlinie (Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren) verwendet und von der Kommission Ovarialkarzinom der Arbeitsgruppe für gynäkologische Onkologie geprüft, ergänzt und anschließend konsentiert. Gleichzeitig wurde die Strategie zur Beantwortung der Schlüsselfragen festgelegt. Die Zusammenstellung der Schlüsselfragen und der Art der Beantwortung ist in der unten stehenden Tabelle gelistet. Im Zuge der Aktualisierung für Version 2 wurden 22 Schlüsselfragen erneut bearbeitet und 1 Schlüsselfrage neu bearbeitet (siehe ebenfalls Tabelle 1)

**Tabelle 1: Konsentierete Schlüsselfragen und Bearbeitungsweise**

Fragestellung	Geplantes Vorgehen zur Beantwortung	Geplante Quellen	Stand
Themenkomplex I: Früherkennung und Diagnostik			
Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung?	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche Formulierung der Empfehlung unter Abwägung von Nutzen und Schaden	[2], [3]	Aktualisiert in Version 2 2016
Gibt es eine verbindliche Definition der Risikopopulation?:	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche Formulierung der Empfehlung unter Berücksichtigung der regionalen deutschen Verhältnisse.	[2], [3]	Version 1 2013
Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening von Risikopopulationen?	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche und Anpassung auf die deutschen Definitionen.	[2]	Version 1 2013
Welche Symptome weisen auf ein Ovarialkarzinom hin?	Expertenkonsens, da vorhandene Leitlinien-Empfehlung ebenfalls auf Expertenkonsens basiert.	[4]	Version 1 2013

Fragestellung	Geplantes Vorgehen zur Beantwortung	Geplante Quellen	Stand
Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinoms (Sens. Spez, PPV)?	Expertenkonsens, da vorhandene Leitlinien-Empfehlung ebenfalls auf Expertenkonsens basiert. Limitiert auf das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor (vgl. dazu auch folgende Frage bzgl. Algorithmus).	[4], [2] Systematischer Review [5]	Version 1 2013
Primärsituation: Gibt es einen Algorithmus für die präoperative Diagnostik bei V.a. Ovarialkarzinom/ Adnextumor?	Sollte in den Hintergrundtext eingefügt werden.	[4], [3]	Version 1 2013
Gibt es eine verlässliche präoperative Methode für die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorresektion oder der Ausdehnung der Erkrankung?	Hier ist zu unterscheiden von Operabilität und Stellenwert bezüglich Nachweis und Ausbreitung.	[4]	Version 1 2013
Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinomrezidivs (Sens. Spez, PPV)?	Hier sollte unterschieden werden zwischen asymptomatischen und begründeten Verdacht bei einer symptomatischen Patientin, auch hier erfolgt eine Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche.	[2], [3] Systematischer Review [5]	Version 1 2013
<b>Themenkomplex II: Genetik, Prävention und Risikofaktoren</b>			
	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche	[2], [3]	Aktualisiert in Version 2 2016
Beeinflussen orale Kontrazeptiva und Sterilatoren das Ovarialkarzinomrisiko?	Adaptation und Nachrecherche	[3]	Version 1 2013
Beeinflusst eine HT in der Peri- und Postmenopause das Ovarialkarzinomrisiko?	Adaptation und Nachrecherche	[3] S3-Leitlinie in der Peri- und Postmenopau- se	Version 1 2013

Fragestellung	Geplantes Vorgehen zur Beantwortung	Geplante Quellen	Stand
Beeinflussen Menarche- und Menopausealter das Ovarialkarzinomrisiko?	Dieser Punkt soll in den Textpassagen Erwähnung finden, jedoch zu keinem eigenständigen Statement oder Empfehlung umgesetzt werden.	[3]	Version 1 2013
Beeinflussen Parität und Laktation das Ovarialkarzinomrisiko?	Dieser Punkt soll in den Textpassagen Erwähnung finden, jedoch zu keinem eigenständigen Statement oder Empfehlung umgesetzt werden.	[3]	Version 1 2013
Beeinflusst der Body Mass Index (BMI) das Ovarialkarzinomrisiko?	Dieser Punkt soll in den Textpassagen Erwähnung finden, jedoch zu keinem eigenständigen Statement oder Empfehlung umgesetzt werden.	[3]	Version 1 2013
<b>Themenkomplex III: Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren</b>			
Welche Prädiktions- und Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll? Explizit: Chemo-sensitivitäts-testung/Gene Arrays Typing/Grading/HR-Defizienz?	De-Novo-Recherche (extern)		Aktualisiert in Version 2 2016
<b>Themenkomplex IV: Operative Therapie</b>			
Frühes OC: Welchen Umfang hat die operative Therapie (Staging)? Gibt es Minimalanforderungen (z.B. EORTC, GOG) und welche OP Anteile/Schritte sind darin enthalten?	De-Novo-Recherche (extern)		Version 1 2013
Frühes OC: Wie sieht das Management des inkomplett operierten frühen OC aus? Was bringt eine Re-Staging OP bezüglich Stadieneinteilung (und nachfolgend adäquater Therapie) bzw. Überleben?	Expertenkonsens, da vorhandene Leitlinien-Empfehlungen ebenfalls auf Expertenkonsens basieren.	[2], [3]	Version 1 2013
Frühes OC: Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation gerechtfertigt (inkl. Beratung über	Nachrecherche und abschließende Umsetzung in einem Expertenkonsens.	[2], [3]	Version 1 2013

Fragestellung	Geplantes Vorgehen zur Beantwortung	Geplante Quellen	Stand
aktuelle Erfolgsraten)?			
Frühes OC: Welchen Stellenwert haben endoskopische Operationsverfahren?	Adaptation und Nachrecherche	[3] Cochrane Review [6]	Version 1 2013
Fortgeschrittenes OC: Welches Ziel hat die operative Therapie?	Leitlinienadaptation mit systematischer Nachrecherche.	[2] [3]	Version 1 2013
Fortgeschrittenes OC: Welchen Stellenwert haben multiviscerale Resektionen?	Expertenkonsens, da vorhandene Leitlinien-Empfehlung ebenfalls auf Expertenkonsens basiert.	[2] Cochrane Review [7]	Version 1 2013
Fortgeschrittenes OC: Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem Ovarialkarzinom?	Expertenkonsens, da vorhandene Leitlinien-Empfehlung ebenfalls auf Expertenkonsens basiert.	[3]	Version 1 2013
Fortgeschrittenes OC: Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)?	De-Novo-Recherche (extern)		Version 1 2013
Fortgeschrittenes OC: Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorresektion?	Expertenkonsens, da vorhandene Leitlinien-Empfehlung ebenfalls auf Expertenkonsens basiert.	[3]	Version 1 2013
<b>Themenkomplex V: Systemische Primärtherapie</b>			
Frühes Ovarialkarzinom: Gibt es Subgruppen (z.B. histologischer Typ, Grading, Stagingqualität, etc.) von Pat.. Die mehr oder weniger oder gar nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?	Leitlinienadaptation mit ausführlicher Begründung.	[2]	Version 1 2013
Frühes Ovarialkarzinom: Was ist die optimale Therapie (Substanzen, Mono- oder Kombination, Dauer der Therapie)?	Leitlinienadaption und systematische Aktualisierungsrecherche	Cochrane Reviews [8],[9]	Aktualisiert in Version 2 2016
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche ist/sind die derzeitigen	Leitlinienadaptation mit Aktualisierungsrecherche	[2], Cochrane Review [10]	Aktualisiert in Version 2 2016



Fragestellung	Geplantes Vorgehen zur Beantwortung	Geplante Quellen	Stand
Standardtherapie(n) (Substanzen, Applikationswege ((intravenös, intraperitoneal incl. HIPEC)), Therapiedauer, etc.)?			
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche Rolle spielen Dosisdichte und Dosisintensität?	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche	[2, 3] Cochrane Review [11]	Aktualisiert in Version 2 2016
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie (z.B. medikamentös, strahlentherapeutisch, etc.)?	Adaptation mit Nachrecherche.	[2]	Aktualisiert in Version 2 2016
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Gibt es Subgruppen von Patientinnen (z.B. histol. Typ, Grading, Tumorstadium etc.), die mehr oder weniger oder gar nicht von einer bestimmten Therapie profitieren?	Im Hintergrundtext besprochen.	Cochrane Reviews [8],[9]	Version 1 2013
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche Rolle spielt das Therapiemonitoring (z.B. CA 125, Lebensqualität, Patient reported outcome, etc.)?	Expertenkonsens, da vorhandene Leitlinien-Empfehlung ebenfalls auf Expertenkonsens basiert.	[2] Cochrane Review [10]	Version 1 2013
<b>Themenkomplex VI: Rezidivtherapie</b>			
Wie werden Rezidivpopulationen definiert, die eine spezifische Therapie benötigen? Wann ist eine Therapie mit welchen therapeutischen Zielen indiziert?	Leitlinienadaption und systematische Aktualisierungsrecherche.	[2]	Aktualisiert in Version 2 2016
Welche Standardtherapien in Abhängigkeit der Rezidivpopulation existieren und wie sollen diese durchgeführt werden?	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche	Cochrane Reviews [8],[9]	Aktualisiert in Version 2 2016
Welchen Stellenwert hat die Rezidivoperation?	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche	[2] Cochrane Review [10]	Version 1 2013

Fragestellung	Geplantes Vorgehen zur Beantwortung	Geplante Quellen	Stand
Wie ist das Vorgehen beim Vorliegen einer BRCA-Mutation	De-novo Recherche		Neu in Version 2 2016
Wie stellt sich eine palliativ-medizinische Betreuung beim Ovarialkarzinom dar? Welche palliativ-medizinischen Therapieansätze können bei Ileus, Aszites und Pleuraerguss sinnvoll sein?	Ebenfalls Leitlinienadaptation mit Nachrecherche und Verweis auf die geplante Leitlinie Palliativmedizin unter der entsprechenden Registrierungsnummer.	[2], [3] Cochrane Review [11]	Version 1 2013
<b>Themenkomplex VII: Nachsorge, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Rehabilitation</b>			
Welche Maßnahmen der Rehabilitation sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll?	Expertenkonsens		Version 1 2013
Welche Ziele verfolgt die Nachsorge?	Expertenkonsens	[2],[3]	Version 1 2013
Welche Untersuchungen sind in der Nachsorge sinnvoll? Welchen Stellenwert hat der Tumormarker CA125 in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms?	Leitlinienadaptation	[2],[3] Cochrane Review [12]	Version 1 2013
Welche psychoonkologische und psychosoziale Unterstützung sollten Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten?	Expertenkonsens	[3], [4]	Version 1 2013
Beeinflusst eine HT das Risiko für ein Ovarialkarzinomrezidiv?	Externe Recherche (De-Novo)		Aktualisiert in Version 2 2016
Betreuung/Bedürfnisse/Familiärität bei Langzeitüberlebender (Survivorship)?	Leitlinienadaptation .	[2], [3]	Version 1 2013
Wann ist der richtige Zeitpunkt zum Einsatz der Palliativmedizin?	Expertenkonsens.	[2], [3]	Version 1 2013
Gibt es spezifischen Bedarf und "Symptomcluster" die relevant sind für die Therapie des Ovarialcarcinoms in der	Erwähnung im Fließtext.	[3]	Version 1 2013

Fragestellung	Geplantes Vorgehen zur Beantwortung	Geplante Quellen	Stand
Palliativsituation?			
<b>Themenkomplex VIII: Borderlinetumoren (BOT)</b>			
Wie sind BOT definiert?	Expertenkonsens	[3]	Aktualisiert in Version 2 2016
Welchen Umfang hat die operative Therapie von BOT?	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche	[3]	Aktualisiert in Version 2 2016
Wie sieht das Management des inkomplett operierten BOT aus?	Expertenkonsens		Aktualisiert in Version 2 2016
Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation beim BOT gerechtfertigt?	Leitlinienadaption + systematische Aktualisierungsrecherche	[3]	Aktualisiert in Version 2 2016
Welchen Stellenwert hat eine systemische Therapie bei BOT?	Leitlinienadaption	[3] Cochrane Review [13]	Aktualisiert in Version 2 2016
<b>Themenkomplex IX: Nicht-epitheliale Ovarial-Malignome</b>			
Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren?	De novo Recherche		Aktualisiert in Version 2 2016
Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimstrangstromatumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitäts-erhaltenden Operation?	De novo Recherche		Aktualisiert in Version 2 2016
Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimstrangstromatumoren?	De novo Recherche		Aktualisiert in Version 2 2016
Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimzelltumoren?	De novo Recherche		Aktualisiert in Version 2 2016

Fragestellung	Geplantes Vorgehen zur Beantwortung	Geplante Quellen	Stand
Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimzelltumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitäts-erhaltenden Operation?	De novo Recherche		Aktualisiert in Version 2 2016
Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimzelltumoren?	De novo Recherche	Cochrane Review [14]	Aktualisiert in Version 2 2016
Welche Besonderheiten hat die Nachsorge bei nicht-epithelialen Ovarial-Malignomen?	De novo Recherche		Aktualisiert in Version 2 2016
<b>Themenkomplex X: Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement</b>			
Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Behandlung des Ovarialkarzinoms notwendig?	Expertenkonsens		Version 1 2013
Welche Qualitätsparameter können zur Beurteilung des Operationserfolgs heran-gezogen werden?	Expertenkonsens		Version 1 2013

## 5. Methodik

### 5.1. Evidenzbasierung

#### 5.1.1. Leitlinienadaptation

##### 5.1.1.1. Recherche

Die Recherche nach nationalen oder internationalen Leitlinien wurde für die Version 1 (2013) am 25.01.2010 in der International Guidelines Library innerhalb des Publikationstypen „Guideline“ mittels der Suchbegriffe „Ovarian Neoplasms“ (17 Treffer) und „Cancer“ and „Ovar“ (37 Treffer) vorgenommen. Weiterhin wurde ebenfalls am 25.01.2010 eine Pubmed-Suche mit folgendem Suchstring vorgenommen (86 Treffer):

("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields]) AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]).

Weitere Treffer wurden mittels Handsuche bei bekannten Leitlinien-Institutionen (u.a. NICE, SIGN, CCO) ermittelt.

Für die Version 2 (2016) erfolgte keine erneuten Recherche nach Leitlinien. Hinsichtlich der in Version 1 berücksichtigten Leitlinien wurde geprüft, ob aktualisierte Versionen der Leitlinien vorliegen und diese sich bezüglich der adaptierten Empfehlungen inhaltlich geändert hatten.

##### 5.1.1.2. Auswahl der Leitlinien, Ein-Ausschlusskriterien

Die Literaturstellen wurden durch das Redaktionsteam gesichtet und auf inhaltliche Relevanz geprüft. Hierfür wurden explizit Leitlinien zu benignen Erkrankungen ausgeschlossen. Für Version 1 (2013) wurden 7 als potentiell relevant eingestufte Leitlinien anhand der Domäne 3 des deutschen Leitlinienbewertungsinstruments (DELBI, siehe [www.delbi.de](http://www.delbi.de)) methodisch bewertet.

##### 5.1.1.3. Leitlinienbewertung

Nach der thematischen Vorauswahl wurden 7 Leitlinien anhand der 7 Kriterien der Domäne 3 von DELBI bewertet. Die Bewertung erfolgte durch Herrn Dr. Follmann und Herrn Reuß. Falls wenigstens einer der Bewerter mehr als 0,45 Punkte hinsichtlich des standardisierten Domänenmittelwerts vergab, wurde nach Diskussion ein Konsens über den Ein/Ausschluss der Leitlinie herbeigeführt. Leitlinien, welche in der Domäne 3 einen Domänenmittelwert < 0,45 Punkte erreichten, wurden ausgeschlossen. Die Ergebnisse der methodischen Leitlinienbewertung für Version 1 (2013) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die französische Leitlinie wurde aufgrund der Sprache ausgeschlossen. Es konnten für die Leitlinienadaptation insgesamt die folgenden Leitlinien berücksichtigt werden:

- NHMRC 2004
- SIGN 2003
- NHS TAG 91 2008

- NICE 2011

Zu folgende Leitlinien wurden im Rahmen des Updates 2016 aktualisierte Versionen identifiziert:

- NHMRC 2014
- SIGN 75/135 2013
- NICE CG 122 2011

Eine erneute Bewertung dieser Leitlinien erfolgte nicht.

**Tabelle 2: Ergebnisse der methodischen Leitlinienbewertung (Version 1; 2013)**

Ausgewählte Leitlinien	Stand	DELBI Domäne 3*
NHRMC Australien	03/2004	0,48
SIGN 75	10/2003	0,57
NHS TAG 91: Paclitaxel, PLD, and topotecan as second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer	02/2008	0,52
NICE: Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer	04/2011	0,62
NHS TAG 55: Guidance on the use of paclitaxel in the treatment of ovarian cancer.	07/2003	0,29
FNCLCC SOR: Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire, Traitement médical de première ligne	2008	0,76
JOG Canada	01/2007	0,19
* standardisierter Domänenmittelwert, zu lesen als Anteil der maximal erreichbaren Punkte aus den 7 abgefragten Aspekten der Domäne 3		

**Tabelle 3: nach Publikation der Version 1(2013) aktualisierte Leitlinie (ohne erneute Bewertung)**

Gefundene aktualisierte Leitlinien	Stand
NHRMC Australien einschl. First-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer <small>This document supplements information about use of chemotherapy for women with epithelial ovarian cancer (Chapter 11) contained in the <i>Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer</i>, 2004</small>	03/2014
SIGN 75/ 135	10/2013
NICE CG 122: Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer	04/2011

#### 5.1.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen

Empfehlungen, die aus anderen Quell-Leitlinien adaptiert werden sollten, wurden vom Redaktionsteam identifiziert und in einer Leitliniensynopse extrahiert. Soweit angegeben wurden zu den Empfehlungen ebenfalls Evidenzklassifikationen (Level of Evidence), Empfehlungsgrade (Grade of Recommendation) und die zugrundeliegenden Publikationen in der Synopse zusammengestellt.

Die Empfehlungen der in 2016 identifizierten aktualisierten Leitlinien wurden nicht synoptiert, da keine der adaptierten Empfehlungen geändert wurde.

#### 5.1.1.5. Zusätzliche Synoptierung von Cochrane Reviews

Für die Ersterstellung der Leitlinie wurden neben den internationalen Leitlinien für die Fragestellungen der Synopse geeignete Cochrane Reviews verwendet, die in der Cochrane Library unter der Kategorie Cancer/ Gynaecological/ Ovary zu finden waren.

Die Synopse aus Inhalten von Leitlinien und Cochrane Reviews wurde den Leitlinienautoren für die Erstellung der Empfehlungen zur Verfügung gestellt.

In Kapitel 5.2. sind die Abschnitte aus der Leitlinien/Review-Synopse zu den jeweiligen Themenbereichen dargestellt.

Bei der Aktualisierung 2016 erfolgte keine zusätzliche Synoptierung von Cochrane Reviews.

#### 5.1.1.6. Adaptierungsprozess

In den Protokollen der Konsensuskonferenzen finden sich nachvollziehbar alle Empfehlungen/Statements, bei denen eine Leitlinienadaptation entsprechend der Konsentierung durchgeführt wurde. Soweit notwendig wurden editorisch-redaktionelle Änderungen durch das Redaktionsteam vorgenommen.

#### 5.1.1.7. Weitere genutzte nationale Leitlinien

Bei der Erstellung der Hintergrundtexte wurden in 2013 und 2016 nationale, z:T. in Erstellung befindliche Leitlinien herangezogen (identifiziert durch Handsuche über AWMF-Seite und bereits bekannt) bzw. es wird auf diese verwiesen. Die folgenden Leitlinien wurden dabei berücksichtigt.

- S3-LL Palliativmedizin (AWMF-Leitlinie 128-001)
- S3-LL Mammakarzinom der Frau, Diagnostik, Therapie und Nachsorge (AWMF-Leitlinie 032-045)
- S2-LL Humangenetische Diagnostik (AWMF-Leitlinie 078-015)
- S3-LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (AWMF-Leitlinie 032-051)
- S1-LL Extrakranielle Keimzelltumoren (AWMF-Leitlinie 025-010)
- S3-Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) (AWMF-Leitlinie 015 - 062)

## 5.1.2. De-Novo-Recherchen

### 5.1.2.1. Recherche

Version 1 (2013)

Basierend auf dem Literaturstand der Synopse aus Leitlinien und Cochrane Reviews wurde die weitere Literatursuche zur Beantwortung der Schlüsselfragen geplant. Im AG-Treffen vom 30.09.2011 wurde darüber konsentiert, bei welchen Schlüsselfragen eine Adaption bisheriger Leitlinien erfolgen soll und welche Form der Literaturrecherche vorgenommen werden soll. Die jeweiligen konsentierten Vorgehensweisen, gelistet nach Schlüsselfrage, finden sich Abschnitt 4.1. Weil bei einigen Fragestellungen die Aussagen der aufgenommenen internationalen Leitlinien widersprüchlich waren, wurde hierfür eine externe Recherche in Auftrag gegeben. Hierfür wurde Dr. med. Klaus Giersiepen MPH, Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung, beauftragt.

Die ergänzende Literatursuche für die Schlüsselfragen wurde in PubMed durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Philipps-Universität Marburg (KKS) durchgeführt. Die verwendeten Suchstrings sind per Themenkomplex bzw. per Fragestellung im Anhang 11.1 dokumentiert. Weiterhin konnten durch das Redaktionsteam sowie die Arbeitsgruppen weitere Artikel per Handsuche ergänzend hinzugefügt werden.

Version 2 (2016)

Für die in 4.1 als aktualisiert bzw. neu gekennzeichneten Fragestellungen wurden Literaturrecherchen im März 2016 durchgeführt, wobei vorwiegend nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht wurde. Eine Ausnahme bilden die Themenkomplexe VIII und IX, wo auch Kohortenstudien zugelassen wurden. Für die Aktualisierungsrecherchen wurden die Suchstrings der ursprünglichen Recherche verwendet und nur bezüglich des Recherchedatums angepasst. Weiterhin konnten durch das Redaktionsteam sowie die Arbeitsgruppen weitere Artikel per Handsuche (bis Mai 2016) ergänzend hinzugefügt werden.

### 5.1.2.2. Auswahl der Evidenz

Die resultierenden Suchtreffer wurden mit einer ID versehen und als Zusammenstellung aus Titel und Abstract-Files an das Redaktionsteam zur Durchsicht weitergeleitet. Sich überschneidende Literaturstellen zwischen Fragenstellungen wurden mit Verweis auf die jeweils anderen Fragestellungen gekennzeichnet. Die Literatursuche-Resultate jeder Schlüsselfrage wurden unabhängig von jeweils zwei Klinikern des Redaktionsteams auf Tauglichkeit geprüft, die sich jeweils für die Aufnahme bzw. den Ausschluss des jeweiligen Artikels für die weitere Verwendung entschieden. Gründe für die Ablehnung einer Literaturstelle wurden nach folgenden Kategorien aufgeschlüsselt:

- LoE<sub>xy</sub> = Evidenzlevel [xy durch das LoE ersetzen]
- Ind = falsche Indikation
- Pop = falsche Population
- Lab = Laborstudie



- oth = sonstige [siehe spezifische Erklärungen in den jeweiligen Abschnitten von 5.2]

(Mehrfachwahlen waren möglich)

Für jede Fragestellung wurde vor Durchsicht ein Grenzwert bzgl der Evidenzklassifikation (LoE, siehe Tabelle 4) festgelegt.

Weiterhin wurde vermerkt, ob eine Literaturstelle Relevanz für eine weitere Schlüsselfrage besitzt. Anschließend wurden die Literaturlisten konsentiert. Stimmten bereits bei der ersten Durchsicht beide Kliniker gegen oder für den Artikel, wurde die jeweilige Literatur sofort aus-/eingeschlossen. In Fällen nur einer Zustimmung berieten sich die Kliniker über den Aus-/Einschluss des jeweiligen Artikels. Weiterhin stimmten sie über evtl. abweichende Zuordnungen zu den Schlüsselfragen und die per Handsuche ergänzten Artikel ab. Im Anschluss an das Titel-/Abstractscreening wurde die eingeschlossene Literatur in eine zentrale Literaturdatenbank übernommen und die entsprechende Primärliteratur angefordert. Diese Primärliteratur incl. einer Listung der jeweiligen relevanten Abstracts zu den jeweiligen Schlüsselfragen wurde den Arbeitsgruppen über einen Passwortgeschützten FTP-Server zur Verfügung gestellt. Die abschließende Prüfung auf Vollständigkeit der Literaturrecherchen innerhalb der Datenbanken erfolgte durch die Arbeitsgruppen. Weiterhin wurden Tabellen für die Bewertung der Primärliteratur erstellt. Hierfür wurden jeweils Formate für Interventions-, epidemiologische und diagnostische Studien erstellt.

### 5.1.2.3. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der ausgewählten Artikel erfolgte nach dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) unter Verwendung der von SIGN entwickelten Checklisten (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>). Die Evidenzklassen nach SIGN sind in Tabelle 4 dargelegt. Die Bewertung erfolgte als Einfachbewertung durch die Statistiker des KKS (Dirk Lubbe, Alexander Reuß).

Für die Version 2 erfolgten die Bewertungen durch Alexander Reuß.

**Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:**

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
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

Grad	Beschreibung
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

#### 5.1.2.4. Extraktion in Evidenztabellen

Zu den folgenden Fragestellungen wurden über die Bewertung der Studien hinaus, die Daten der Studien in Evidenztabellen extrahiert:

- Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung? (siehe 5.2.1.1) – letztes Update 2016 (Version 2)
- Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinomrezidivs (Sens. Spez, PPV)? (siehe 5.2.1.5) – letztes Update 2013 (Version 1)
- Welche Prädiktions- und Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll? Explizit: Chemo-sensitivitäts-testung/Gene Arrays Typing/Grading/HR-Defizienz? (siehe 5.2.3.1) – letztes Update 2016 (Version 2)
- Frühes Ovarialkarzinom: Welchen Umfang hat die operative Therapie (Staging)? Gibt es Minimalanforderungen (z.B. EORTC, GOG) und welche OP Anteile/Schritte sind darin enthalten? (siehe 5.2.4.1) – letztes Update 2013 (Version 1)
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)? (siehe 5.2.4.8) – letztes Update 2013 (Version 1)
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie (z.B. medikamentös, strahlentherapeutisch, etc.)? (siehe 5.2.5.5) – letztes Update 2016 (Version 2)
- Welchen Stellenwert hat die Rezidivoperation? (siehe 5.2.6.3) – letztes Update 2013 (Version 1)
- Beeinflusst eine HT das Risiko für ein Ovarialkarzinomrezidiv? (siehe 5.2.7.5) – letztes Update 2016 (Version 2)
- Vorgehen bei high grade serösem platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv mit BRCA-Mutation (siehe 5.2.6.4) – letztes Update 2016 (Version 2)

## 5.2. Dokumentation der Evidenzrecherche und -bewertung

### 5.2.1. Themenkomplex Früherkennung und Diagnostik

#### 5.2.1.1. Fragestellung: Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung?

##### 5.2.1.1.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 135	At present the value of general population screening remains uncertain and cannot be recommended. Results from the current UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) are not expected until 2011.	n.a.	n.a.	n.a.
Australian	There is no currently no national or international study which recommends routine screening for women in general None of the currently available screening tests, either singly or in combination, have been shown to be effective in reducing mortality from ovarian cancer. Population-based screening for ovarian cancer cannot be recommended at this time due to the absence of evidence for a reduction in morbidity or mortality.	n.a.  Key points	n.a.  n.a.	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a.= nicht angeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

##### 5.2.1.1.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (durch Handsuche) [15-21]

## 5.2.1.1.3. Gemäß Bewertung aufgenommene Artikel (Einschlusskriterium bzgl. Evidenzlevel war &lt;3)

Studie	Studien-typ	N	Patientenmerkmale	Marker / Verfahren / Algorithmus	Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse	Evidenz-niveau
Taylor et al. 2003 [22]	CSp	21.500	symptomfreie Frauen mit mindestens einem OC in der nahen Verwandtschaft	Transvaginal sonography (und CA 125)	9 Jahre	(1) findings at surgery, (2) histological classification of ovarian lesions, (3) cancer at follow-up	92% Sensitivität; 97.8% Spezifität	2+
Force et al. 2004 [23]	GL						Screening mit CA 125 und Transvaginal Ultrasound verbessern Früherkennung, tragen allerdings nicht zur Verbesserung der Mortalität bei.	1+
Fung et al. 2004 [18]	MA	17 CSp, 3 pilotRCT	Allgemeine Population ohne OC in Familie	CA125, ultrasound		OC Detection	Kein ausreichende Evidenz für ein Populationsscreening	1 -
Force et al. 2005 [24] Artikel zu LL der USPSTF	GL	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Früherkennung hat wahrscheinlich einen kleinen Effekt auf das Gesamtüberleben der allerdings den negativen Effekt invasiver Diagnostik nicht aufwiegt.	5

Studie	Studien-typ	N	Patientenmerkmale	Marker / Verfahren / Algorithmus	Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse	Evidenz-niveau
Menon et al. 2005 [25]	CSp (in RCT)	13 000	Postmenopausale Frauen	Screening Algorithmus (CA125 und Alter)		OC Detection	Spezifität 99.8%, PPV 19%	2+
Buys et al. 2005 [26]	CSp (in RCT)	39 115		Transvaginal sonography und CA 125		OC Detection	PPV 23.5% bei Kombination beider Marker	2+
Fields et al. 2006 [27]	RV			CA 125, transvaginal ultrasound, Kombination beider		OC Detection	Unzureichende Prognosegüte für Populationsscreening	2++
Kyrgiou et al. 2006 [28]	RV	18 CSp, 4 RCT		CA 125 und Ultrasound		OC Detection	CA125 als Primär-Test und Ultrasound als Sekundär-Test scheint am geeignetsten für die Populationsdiagnostik, allerdings fehlt die Evidenz für das Gesamtüberleben	2++
Van Nagell et al. 2007 [29]	CSp	25 327	symptomfreie Frauen mit OC in der Verwandtschaft	transvaginal sonography		OS, OC Detection	Frühere Erkennung und Tumorstadium-typisches Überleben. 89.9% OS nach 2 und 77.2% nach 5 Jahren. Sensitivität 85.0%, Spezifität 98.7%,	2++

Studie	Studien-typ	N	Patientenmerkmale	Marker / Verfahren / Algorithmus	Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse	Evidenz-niveau
Kobayashi et al. 2008 [16]	RCT	40 779	symptomfreie Frauen	control group vs. CA 125 und Ultrasound		Stage I bei Erstdiagnose	Höhere Erkennung von Stage I OC mit Screening (63% vs. 38%), allerdings nicht signifikant	1+
Menon et al. 2009 [15]	RCT	202 638	post-menopausale Frauen	No vs. CA125 vs.transvaginal sonography	4-57 Jahre	OC Detection	CA125: Sens. 89.4%,Spez. 99.8%; Transvaginal Scan Sens. 75.0%,Spez. 98.2%. Signifikante Differenz der Spezifität.	1+
Partridge et al. 2009 [30]	CSp (in RCT)	34 261	Frauen ohne vorherige Oophorectomie	CA 125 und Ultrasound	4 Jahre	OC Detection	Gleichbleibende PPVs über Studienjahre (Range 1.0-1.3%)	2+
Buys et al. 2011 [17]	RCT	78 216	Frauen zw. 55 und 74 Jahren	Usual Care vs. CA 125 und transvaginal ultrasound	13 years	OS	Keine Effekt auf Überleben (RR= 1.01)	1+
Van Nagell et al. 2011 [19]	CSp	37 293	Frauen über 50 J.	Unscreened vs. Ultrasonographic Screening	20.1 Jahre	OS	5-year survival, (53.7% ;+ 2.3%) Unscreened vs. (74.8%;+ 6.6%) Screened	2-

Studie	Studien-typ	N	Patientenmerkmale	Marker / Verfahren / Algorithmus	Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse	Evidenz-niveau
Jacobs 2016 [31] Follow-up von Menon et al 2009	RCT	202 638	post-menopausale Frauen	No vs. CA125 vs.transvaginal sonography	11.1 Jahre	death due to ovarian cancer	<p>The primary analysis using a Cox proportional hazards model gave a mortality reduction over years 0-14 of 15% (95% CI -3 to 30; p=0.10) with MMS and 11% (-7 to 27; p=0.21) with USS.</p> <p>Kein signifikanter Unterschied bzgl. Mortalität in der ITT-Population.</p> <p>Nur in einer retrospektiv definierten Subgruppe konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.</p>	1+

Abkürzungen: Studientypen (CR:case reports; CSp:cohort study prospective; CSr:cohort study retrospective; CCS:case control study; GL:guideline; MA:meta analysis; RCT:randomized controlled trial; RV:review; SRV:systematic review; CRV:cochrane review), OC = ovarian carcinoma, OS = overall survival, PPV = positive predictive value, RR = risk ratio

## 5.2.1.1.4. Gemäß Bewertung abgelehnte Artikel

Referenz	Grund für Ablehnung
Weissfeld et al. 2002 [32]	oth: passt nicht zur Fragestellung
Drescher et al. 2004 [33]	oth: Compliance Studie
Andriole et al. 2004 [34]	oth: Nur Populationsbeschreibung
Moore et al. 2005 [35]	oth: Nur Outline
Rufford et al. 2007 [36]	oth: Fallzahl zu niedrig für Aussagen
Pinsky et al. 2008 [37]	Pop: Minority populations in the United States
Lamerato et al. 2008 [38]	oth: Nur Recruiement
Croswell et al. 2009 [39]	oth: Nur Anstieg Falsch Positiver bei Mehrfachtestung
Valentin et al. 2009 [40]	oth: Kein Populationsscreening
Brown et al. 2009 [41]	oth: Deskriptive Arbeit, keine Diagnostikuntersuchung
Nelson et al. 2009 [42]	LOE_4
Barrett et al. 2010 [43]	oth: Nur Beschreibung der Diagnose-Route zwischen erstem Symptom und Diangnose
Nyante et al. 2011 [44]	oth: Nur Beschreibung der Path-Befunde Falsch Positive
Burnell et al. 2011 [45]	oth: Nur Recruitmentempfehlungen um einen Populationbias zu vermeiden
Gründe für Ablehnung (LoE_xy = Evidenidenzlevel [xy durch das LoE ersetzen] ; Ind = falsche Indikation; Pop = falsche	



Referenz	Grund für Ablehnung
Population ; Lab = Laborstudie ; oth = sonstige)	

### 5.2.1.2. Fragestellung: Gibt es eine verbindliche Definition der Risikopopulation?:

#### 5.2.1.2.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	<p>DEFINING HIGH RISK GROUPS USING FAMILY HISTORY</p> <p>Individuals at high risk are those with a first degree relative (mother, father, sister, brother, daughter or son) affected by cancer within a family that meets one of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• two or more individuals with ovarian cancer, who are first degree relatives of each other</li> <li>• one individual with ovarian cancer at any age, and one with breast cancer diagnosed under age 50 years, who are first degree relatives of each other*</li> <li>• one relative with ovarian cancer at any age, and two with breast cancer diagnosed under 60 years, who are connected by first degree relationships*</li> <li>• known carrier of relevant cancer gene mutations (eg BRCA 1 or 2)</li> <li>• untested first degree relative of a predisposing gene carrier</li> <li>• three or more family members with colon cancer, or two with colon cancer and one with stomach, ovarian, endometrial, urinary tract or small bowel cancer in two generations. One of these cancers must be diagnosed under age 50 years</li> <li>• an individual with both breast and ovarian cancer.</li> </ul>	n.a.	n.a.	[46]
Australian	<p>The following women should be advised that they have a potentially high risk of developing ovarian cancer and perhaps other cancers. This group includes less than 1% of the population, and comprises women who have:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One first degree relative diagnosed with epithelial ovarian cancer in a family of Ashkenazi Jewish ancestry;</li> <li>• Two first or second-degree relatives on the same side of the family diagnosed with breast or ovarian cancer, especially if one or more of the following features occurs on the same side of the family:</li> <li>• breast cancer diagnosed before the age of 40; bilateral breast cancer; breast and ovarian cancer</li> </ul>	n.a.	n.a.	n.a.

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
	in the same woman; breast cancer in a male relative; OR <ul style="list-style-type: none"> <li>• Three or more first or second degree relatives on the same side of the family diagnosed with any of the cancers associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC): colorectal cancer (particularly if diagnosed before the age of 50), endometrial cancer, ovarian cancer, gastric cancer, and cancers involving the renal tract;</li> <li>• A member of a family in which the presence of a high risk ovarian cancer mutation in a gene such as BRCA1, BRCA2 or one of the DNA mismatch repair genes, has been demonstrated.</li> <li>• Women in this group should be advised that, although potentially at high risk for ovarian cancer, the majority of women in this group will not develop ovarian cancer. For a woman who has had genetic testing, the identification of a germline mutation in one of the ovarian cancer susceptibility genes, however, is associated with a high risk of ovarian cancer, and perhaps other cancers, depending on the gene.</li> <li>• For a woman who has had genetic testing, the identification of a germline mutation in one of the ovarian cancer susceptibility genes is associated with her having a high risk of ovarian cancer.</li> </ul>	Key point	n.a.	

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a.= nicht angeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**5.2.1.2.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**  
[15-21]

**5.2.1.3. Fragestellung: Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening von Risikopopulationen?**

**5.2.1.3.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
-----------	------------------	-----	-----	-----------

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	<p>Women with a family history that appears to place them at high risk of developing ovarian cancer should be offered referral to a Clinical Genetics Service for assessment and confirmation of their family history. They may then be eligible for referral for screening via a research trial. Screening for ovarian cancer in high risk groups should only be offered in the context of a research study designed to gather data on:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sensitivity and specificity of the screening tool</li> <li>• FIGO stages of cancers detected through screening</li> <li>• residual risk of primary peritoneal cancer following prophylactic oophorectomy.</li> </ul>	<p>Good practice point</p> <p>D</p>	<p>n.a.</p> <p>1+, 3</p>	[47-49]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a.= nicht angeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

#### 5.2.1.3.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche) [47-50]

#### 5.2.1.4. Fragestellung: Welche Symptome weisen auf ein Ovarialkarzinom hin?

##### 5.2.1.4.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
NICE	<p><b>Awareness of symptoms and signs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carry out tests in primary care if a woman (especially if 50 or over) reports having any of the following symptoms on a persistent or frequent basis – particularly more than 12 times per month: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ persistent abdominal distension (women often refer to this as ‘bloating’)</li> <li>○ feeling full (early satiety) and/or loss of appetite</li> <li>○ pelvic or abdominal pain</li> <li>○ increased urinary urgency and/or frequency.</li> </ul> </li> <li>• Carry out appropriate tests for ovarian cancer in any woman of 50 or over who has experienced</li> </ul>	Key priority	n.a.	n.a

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
	<p>symptoms within the last 12 months that suggest irritable bowel syndrome (IBS) because IBS rarely presents for the first time in women of this age.</p> <p><b>Asking the right question - first tests</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Measure serum CA125 in primary care in women with symptoms that suggest ovarian cancer (see section 2.1 on page 16).</li> <li>• If serum CA125 is 35 IU/ml or greater, arrange an ultrasound scan of the abdomen and pelvis.</li> <li>• For any woman who has normal serum CA125 (less than 35 IU/ml), or CA125 of 35 IU/ml or greater but a normal ultrasound:</li> <li>• assess her carefully for other clinical causes of her symptoms and investigate if appropriate</li> <li>• if no other clinical cause is apparent, advise her to return to her GP if her symptoms become more frequent and/or persistent.</li> </ul> <p><b>Malignancy indices</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calculate a risk of malignancy index I (RMI I) score<sup>3</sup> (after performing an ultrasound) and refer all women with an RMI I score of 250 or greater to a specialist multidisciplinary team.</li> </ul>	Key priority	n.a.	n.a..
		Key priority	n.a.	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a.= nicht angeben, NICE= National Institute for Health and Care Excellence

#### 5.2.1.4.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[51–66]

#### 5.2.1.5. Fragestellung: Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinoms (Sens. Spez, PPV)?

##### 5.2.1.5.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
NICE	Perform an ultrasound of the abdomen and pelvis as the first imaging test in secondary care for women	n.a.	n.a.	[54, 58,

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
	with suspected ovarian cancer, if this has not already been done in primary care. If the ultrasound suggests ovarian cancer, perform a CT scan of the pelvis, abdomen and thorax to establish the extent of disease. Do not use MRI routinely for assessing women with suspected ovarian cancer.			59, 67-82]
SIGN 75	The RMI scoring system is the method of choice for predicting whether or not an ovarian mass is likely to be malignant. Women with an RMI score >200 should be referred to a centre with experience in ovarian cancer surgery.	C	2+	[83-88]
	Women with a pelvic mass should be referred to gynaecology irrespective of the CA125 test result.	D	3,4	[89-93]
	Women referred to gynaecology with suspected ovarian cancer need ultrasound assessment.	n.a.	n.a.	n.a.
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a.= nicht angeben, NICE= National Institute for Health and Care Excellence, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network				

#### Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
Systematischer Review	IQWiG 2011 [5]	RCT	Sens. Spez.	Zu den Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging liegen bisher zu wenige hochwertige Studien vor, um eine verlässliche Aussage zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET oder PET/CT treffen zu			[94]

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				können. Unklar bleibt insbesondere der Vorteil dieses metabolischen Verfahrens gegenüber den morphologischen bildgebenden Verfahren.			

#### 5.2.1.5.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[51–66]

#### 5.2.1.6. Fragestellung: Primärsituation –Gibt es einen Algorithmus für die präoperative Diagnostik bei V.a. Ovarialkarzinom/ Adnextumor?

##### 5.2.1.6.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perform an ultrasound of the abdomen and pelvis as the first imaging test in secondary care for women with suspected ovarian cancer, if this has not already been done in primary care.</li> <li>If the ultrasound suggests ovarian cancer, perform a CT scan of the pelvis, abdomen and thorax to establish the extent of disease.</li> <li>Do not use MRI routinely for assessing women with suspected ovarian cancer.</li> </ul>	n.a.	n.a.	[54, 58, 59, 67-82]

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	<pre> graph TD     A[Patient with vague persistent abdominal symptoms &gt; 1 month] --&gt; B[Careful clinical history]     B --&gt; C[Physical examination Abdominal palpation and pelvic assessment]     C --&gt; D[Mass identified clinically]     C --&gt; E[No mass identified clinically]     D --&gt; F["Either transvaginal ultrasound plus CA 125 OR abdominal ultrasound plus CA 125 OR CT plus CA 125"]     F --&gt; G[Mass confirmed CA 125 elevated]     F --&gt; H[Mass confirmed CA 125 low]     G --&gt; I[Refer to specialist gynaecological oncology unit]     H --&gt; J[Refer appropriately to specialist gynaecological, surgical, urological or gastroenterological unit for further review eg peritoneal tumour, omental cake etc.]     E --&gt; J             </pre>	<p>n.a.</p> <p>(Figure 11 Algorithm outlining approach to assessment of women with vague and persistent abdominal symptoms)</p>	<p>n.a.</p>	<p>[95]</p>

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), NICE= National Institute for Health and Care Excellence, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network



### 5.2.1.7. Fragestellung: Gibt es eine verlässliche präoperative Methode für die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorresektion oder der Ausdehnung der Erkrankung?

#### 5.2.1.7.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
NICE	<p><b>Prediction of optimal cytoreduction</b></p> <p>Most of the evidence about the prediction of optimal cytoreduction came from studies using CT (Bristow et al., 2000; Byrom et al., 2002; Dowdy et al., 2004; Ferrandina et al., 2009; Forstner et al., 1995; Gemer et al., 2009; Meyer et al., 1995; Nelson et al., 1993; Kebapci et al., 2010; Jung et al., 2010; Qayyum et al., 2004) with only one ultrasound study (Testa et al., 2006) and two MRI studies (Forstner et al., 1995; Qayyum et al., 2005).</p> <p>Five studies (Nelson et al., 1993; Bristow et al., 2000; Dowdy et al., 2004; Quayyum et al., 2004; Meyer et al., 1995) reported models to predict suboptimal cytoreduction on the basis of CT features.</p> <p>Although the authors of these models report reasonable sensitivity and specificity for their models, two independent studies (Axtell et al., 2007; Gemer et al., 2009) did not validate these findings. The low positive predictive values reported by Axtell et al., (2007) and Gemer et al., (2009) suggest that most patients predicted to have sub-optimal cytoreduction will in fact be optimally cytoreduced at operation.</p>	n.a.	n.a.	[54, 59, 67-73, 78, 79, 81, 82, 95]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), NICE= National Institute for Health and Care Excellence, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

#### 5.2.1.7.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[54, 59, 68-73, 78, 79, 81, 82]

**5.2.1.8. Fragestellung: Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinomrezidivs (Sens. Spez, PPV)?**

**5.2.1.8.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Radiological imaging should not be done routinely, but should be performed if there is clinical or CA125 evidence of recurrence. The rationale for not undertaking imaging should be discussed with the woman.	n.a.	n.a.	[91, 96, 97]
SIGN 75	CA125 measurement and MRI have a role in detecting presymptomatic disease. Standard therapy for relapsed disease is primarily for symptom control. It is unclear whether early treatment for relapse in those who are asymptomatic offers any benefit over waiting until the symptomatic stage.	n.a.	3	[98-103]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

*Systematische Reviews, HTA-Berichte*

Studien- typ	Autoren, Jahr	unter- suchte Studien/ Materialie n	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur belege
Systemati- scher Review	IQWiG 2011	RCT	Sensitivität, Spezifizität, Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Aus 11 Studien, die die PET bzw. PET/CT direkt mit einer Kombination aus CT und MRT bei der Rezidiverkennung verglichen, zeigte sich eine bessere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT. Ob die bessere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv auch zu einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt, ist bisher nicht untersucht.	[94]

Abkürzungen: CT= Computertomographie, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, MRT=Magnetresonanztomographie, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, RCT:randomized controlled trial;

**5.2.1.8.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**  
[55, 61, 104]

**5.2.1.8.3. Gemäß Bewertung aufgenommene Artikel (Einschlusskriterium bzgl. Evidenzlevel war <3)**

Studie	Studien- typ	N	Patienten- merkmale	Marker / Verfahren / Algorithmus	Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau
[65]	CSp	25	recurrent ovarian cancer (previously undergone	FDG-PET vs. conventional imaging and CA125 levels	> 6 mo.	pathological findings	Deskriptive Überlegenheit von FDG- PET: 84% accuracy (80% sensitivity,100%	wenig Fälle, keine Signifikanz	2-

Studie	Studien-typ	N	Patienten-merkmale	Marker / Verfahren / Algorithmus	Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-niveau
			surgery)				specificity) vs. 64% (conventional imaging) ans 80% (CA125)		
[105]	CSp	25		FDG-PET vs. CT		histologic findings (2nd-look laparoscopy /laparotomy	Deskriptive Überlegenheit von FDG-PET: 85.71% accuracy (82.60% sensitivity,82.60% specificity) vs. 74.28% accuracy (CT)	wenig Fälle, keine Signifikanz	2-
[52]	CSp	22	epithelial ovarian cancer	combined PET/CT vs. conventional imaging	> 6 mos.	recurrent ovarian cancer >1 cm,	Deskriptive Überlegenheit von combined PET/CT: 81.8% accuracy (83.3% sensitivity,93.8% specificity)	wenig Fälle, keine Signifikanz	2-
[64]	CSp	29	epithelial ovarian cancer	FDG-PET vs. CT/MRI, CA125	3 mos.	recurrent ovarian cancer	Deskriptive Überlegenheit von FDG-PET: 86.2% accuracy (84.6% sensitivity,100.0% specificity)	wenig Fälle, keine Signifikanz	2-
[62]	CSr	60	recurrent ovarian cancer	combined PET/CT vs.	---	recurrent ovarian	Deskriptive Überlegenheit von	keine Signifikanzprüfung	2-

Studie	Studien-typ	N	Patienten-merkmale	Marker / Verfahren / Algorithmus	Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-niveau
				abdominal/transvaginal ultrasound and CT		cancer	combined PET/CT: 84.6% sensitivity, 90.0% specificity vs. 66%/90% (US) and 81%/90% (CT)		
[106]	RCT	529 (random.)	OC, CR after first-line platinum-based CT, normal CA125	CA125	median 60 mos.	Overall Survival (of early vs. delayed relapse treatment)	Kein Unterschied: HR=0.98, 95%KI 0.80-1.20, p=0.85		1+

Abkürzungen: CT= Computertomographie, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, MRT=Magnetresonanztomographie, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, RCT:randomized controlled trial; Studientypen (CR:case reports; CSp:cohort study prospective; CSr:cohort study retrospective; CCS:case control study; GL:guideline; MA:meta analysis; RCT:randomized controlled trial; RV:review; SRV:systematic review; CRV:cochrane review), HR=hazard ratio

#### 5.2.1.8.4. Gemäß Bewertung abgelehnte Artikel

Studie	Studien-typ	N	Patienten-merkmale	Marker / Verfahren / Algorithmus	Follow-up	Endpunkte	Ergebnisse	Bemerkungen	Grund für Ausschluss
[107]	CSr	41	recurrent ovarian cancer (previously undergone)	F-FDG PET/CT vs. conventional imaging and	---	(1) histologic findings, (2) repeated imaging	Deskriptive Überlegenheit von FDG-PET: 85.4% accuracy (88.2% sensitivity, 71.4%	ungenauere Beschreibung des Outcomes, keine Vergleichs-	LoE_3

			surgery)	CA125 levels		during follow-ups	specificity)	statistiken	
--	--	--	----------	--------------	--	----------------------	--------------	-------------	--

## 5.2.2. Themenkomplex II: Genetik, Prävention und Risikofaktoren

### 5.2.2.1. Fragestellung: Welche Maßnahmen stellen eine effektive Methode zur Senkung der Mortalität des hereditären Ovarialkarzinoms dar?

#### 5.2.2.1.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	Women with genetic mutations of BRCA1 or BRCA 2 genes should be counselled regarding prophylactic oophorectomy and removal of Fallopian tubes at a relevant time of their life. High risk women in whom mutations have not been identified should be counselled at around the age of 40 years regarding prophylactic oophorectomy.	C	2++,3	[48, 108-112]
Australian	Bilateral risk reducing salpingo-oophorectomy in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations reduces the risk of epithelial ovarian cancer by at least 90%. It is the only proven method of reducing the risk of ovarian cancer and cancer of the fallopian tube. It may also halve the risk of breast cancer in mutation carriers. Ideally, risk reducing surgery should always be discussed with women at potentially high risk of ovarian cancer.	n.a.	III-2	[109, 110, 113]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

#### 5.2.2.1.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche) [48, 108-123]

### 5.2.2.2. Beeinflussen orale Kontrazeptiva und Sterilisatoren das Ovarialkarzinomrisiko?

#### 5.2.2.2.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	There has been consistent evidence of a protective effect of the combined oral contraceptive pill on ovarian cancer risk. Women who had ever used the oral contraceptive pill had a 50% reduction in risk compared to women who had never used the Pill in the Australian case-control study. Although there is evidence that the protective effect persists for up to 15 years, it may diminish in the longer term.	n.a.	n.a.	[124-133]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

### 5.2.2.3. Beeinflusst eine HT in der Peri- und Postmenopause das Ovarialkarzinomrisiko?

#### 5.2.2.3.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	The effect of hormone replacement therapy (HRT) on ovarian cancer risk has been controversial with some studies showing a significant increase in risk while others show no association or only a non-significant increase in risk.	n.a.	n.a.	[128, 134-137]
	Further studies are needed to establish whether there are associations between different types of hormone replacement therapy and different histological types of ovarian cancer.	Key point	n.a.	
S3-Leitlinie Hormontherapie in der Peri-	In der Vergangenheit wurde der Zusammenhang zwischen der Anwendung einer HT und dem Ovarialkarzinomrisiko kontrovers diskutiert. Jüngere Metaanalysen konnten eine Steigerung des Ovarialkarzinomrisikos bei Anwendung einer ET oder EPT nachweisen.			



Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
und Postmenopaus e (HT) [AWMF Register-Nr. 015 - 062]	Eine HT erhöht das Ovarialkarzinomrisiko; inwieweit Unterschiede zwischen ET und EPT bestehen, ist unklar.  Die Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Bewertung einer HT eingehen.	Statement (starker Konsens)  Empfehlung (starker Konsens)	2a  A	[138-145]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

#### 5.2.2.4. Beeinflussen Menarche- und Menopausealter das Ovarialkarzinomrisiko?

##### 5.2.2.4.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Invasive ovarian cancer is rare among young women; the majority of cases are diagnosed in women over the age of 50. The pattern for borderline ovarian tumours is different	n.a.	n.a.	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

#### 5.2.2.5. Beeinflussen Parität und Laktation das Ovarialkarzinomrisiko?

##### 5.2.2.5.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Evidence for the protective effect of pregnancy on ovarian cancer risk comes from analyses of population	n.a.	n.a.	[128-131,

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
	<p>fertility rates and ovarian cancer mortality and more recently from case-control studies, including a large Australian study.</p> <p>Greater age at first birth and greater age at last birth have both been associated with a reduced risk of ovarian cancer in some but not all studies. Multiple pregnancies may also confer increased protection compared to singleton births, particularly for non-mucinous tumours.</p>			[146-152]
Australian	Breastfeeding may, however, reduce the risk of ovarian cancer slightly. It has also been shown to reduce the risk of borderline ovarian tumours in women aged 50-74	n.a.	n.a.	[125, 153]
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben				

### 5.2.2.6. Beeinflusst der Body Mass Index (BMI) das Ovarialkarzinomrisiko?

#### 5.2.2.6.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Some data suggest that increasing body weight may confer a protection against cancer but taken together, the evidence is in favour of a small to moderate positive relation between high Body Mass Index (BMI) and occurrence of ovarian cancer.	n.a.	n.a.	[154, 155]
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben				

### 5.2.3. Themenkomplex III: Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

#### 5.2.3.1. Welche Prädiktions- und Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll? Explizit: Chemo-sensitivitätstestung/Gene Arrays Typing/Grading/HR-Defizienz?

##### 5.2.3.1.1. Prüfung der vorhandenen Leitlinien

Es wurden 4 existierende Leitlinien und ein AHRQ Evidence Report auf einschlägige Aussagen geprüft: FIGO 2000, SIGN 2003, Australische Leitlinie 2004, NICE 2011; AHRQ No. 145; 2006.

Eine Vielzahl von Prognosefaktoren wird erwähnt, die nur in Ausnahmefällen im Rahmen eines experimentellen Designs identifiziert wurden. Meist basieren die Aussagen auf Beobachtungen im Rahmen von Kohortenstudien.

Die 4 geprüften Leitlinien bzw. AHRQ nennen unter anderem: Tumor-Stadium, Histologie (epithelialer Tumortyp versus andere), Grading, klinisches Staging, spontaner bzw. iatrogener Kapselriss, die Größe des postoperativen Tumorrests, die Art der ärztlichen Spezialisierung, die Spezialisierung der Klinik, den Einsatz platinhaltiger Arzneimittel, den Beginn einer Chemotherapie binnen acht Wochen nach Diagnosestellung (im Gegensatz zu später), die Nachsorge in einem multidisziplinären Team (im Gegensatz zu „ausschließlich operative Kompetenz“).

Widersprüchliche Aussagen finden sich zur Rolle des CA 125 bei symptomatischen und asymptomatischen Frauen: SIGN rät ab, AHRQ befürwortet eine CA 125 Bestimmung.

Keiner der sonstigen derzeit angebotenen Tests bzw. Marker verfüge über eine hinreichende diagnostische Aussagekraft, auch nicht die Bestimmung von BRCA 1 und BRCA 2 oder anderer Gene, die im Übrigen erheblichen Beratungsbedarf vor ihrer Anwendung auslösten.

NICE 2011 erwähnt explizit die Prüfung der diagnostischen Aussagekraft von CEA, CDX2, CA 72-4, CA 19-9, AFP, beta-hCG und HE4 neben CA 125 und betont, dass es sich bei den zu Grunde liegenden Studien um Evidenz niedriger Qualität handelt (Fallserien, retrospektive Analysen). Bei den Empfehlungen werden für Frauen < 40 Jahren die Messung von Alpha Fetoprotein (AFP), beta-humanem-Chorion-Gonadotrophin (beta-hCG) als auch Serum CA 125 empfohlen, um auch Frauen zu identifizieren, die keinen epithelialen Ovarialtumor aufweisen.

##### 5.2.3.1.2. Recherche nach Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten

Auf die Formulierung einer PICO-Frage wurde verzichtet, da nur eine Studie mit Interventionsvergleich aufzufinden war [156]. Die Suche in PubMed umfasste den Zeitraum 01.Jan 2007 -30.06.2011 und ergab 56 Treffer (Suchstrategie siehe Anhang 11.2)

Alle 56 Abstracts wurden von 4 Gynäkologen unabhängig voneinander gescreent. Bei  $\geq 2/4$  Vorschlägen zur Volltextanalyse wurde der Volltext analysiert (n=23). Bei den 23 berücksichtigten Arbeiten handelt es sich um: 4 Cochrane bzw. systematische Reviews, 9 Arbeiten mit Originaldaten sowie 10 andere Reviews.

**Tabelle 5: Ergebnis der Literaturrecherche zur pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren**

Auswahl der Artikel	beurteilt	ausgewählt	verworfen
Suchabfragen in der Cochrane Library ( <i>Winter-Roach</i> )	1	1	0
Suchabfragen in Medline:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>auf Basis der Titel und Abstracts (inkl. <i>Winter-Roach</i>)</li> </ul>	56	23	33
<ul style="list-style-type: none"> <li>auf Basis der besorgten PDF-Volltexte</li> </ul>	23	21	2
zusätzlich einbezogene Arbeit <i>Hess et al. 2007</i>	1	1	0
einbezogene Guidelines /HTA Reports	6	5 (siehe 5.2.3.1.1)	1 (NCCN)
Summe auf Basis der Volltexte	63	27	36
<b>Klassifizierung der gefundenen Arbeiten</b>			
Reviews/Metaanalysen	13	13	0
Davon:	4	4	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Systematic Reviews</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Meta-Analysen mit gepoolten Daten</li> </ul>	0		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sonstige Reviews</li> </ul>	9	8	1 <sup>a</sup>

Auswahl der Artikel	beurteilt	ausgewählt	verworfen
Originalarbeiten (mit eigenen Patientendaten)	10	8	2
davon:	1	1	0
• RCTs			
• (beobachtende) Kohortenstudien	9	7	2 <sup>b</sup>

a = Mironow 2007: state of the Art-Artikel, b = 2 mal Wimberger: da Subpopulationen von du Bois et al. 2009  
Abkürzungen: RCT=randomised controlled trial, HTA=Health technology assessment

#### 5.2.3.1.3. Prüfung der systematischen Reviews

Nur ein Review ergab Aussagen mit starker Evidenz und dies nur für 2 Prognosefaktoren (Winter Roach et al. 2009 [157]):

1. den *Nutzen* einer adjuvanten Chemotherapie im FIGO Stadium I und II in der Gesamtgruppe.
2. den *Schaden* für eine adjuvante Chemotherapie im FIGO Stadium I und II nachoptimalem chirurgischen Staging /Debulking.

Bei den anderen geprüften Fragestellungen ließ sich keine bzw. schwache Evidenz für die geprüften Zusammenhänge aufzeigen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Untersuchte prognostischen Faktoren in den systematischen Reviews

Erstautor, Jahr	Untersuchte Faktoren und Zielgröße(n)	Anzahl /Typ der zugrunde liegenden Studie(n)	Ergebnis	Bewertung
Ang et al. 2011 [7]	Welchen Einfluss haben eine chirurgische Standardtherapie, radikale chirurgische Therapie, ultra-radikale chirurgische Therapie auf die Prognose (OS und DFS) des OCs?	Suche bis November 2010: nur eine Kohortenstudie (kein RCT!) Aletti et al 2006): 194 Frauen mit OC im Stadium IIIC	HR = 0,64, 95% KI 0,40 - 1,04. hohes Bias-Risiko	Autoren: Nur niedrigstufige Evidenz für Nutzen einer ultra-radikalen Therapie. Keine Angabe zum progressionsfreien Überleben oder zur Lebensqualität. Fundierte Bewertung kann nicht erstellt werden.
du Bois, Rochon et al. 2009 [158]	Welchen Einfluss haben folgende Faktoren auf Prognose (OS)? 32 Studien: Grad des debulking 19 Studien: Qualität des Stagings 13 Studien: Qualität der Chemotherapie 10 Studien	Suche 1980 bis 31. Juli 2007. n=44 Studien für alle Fragen: 39 retrospektiv 5 prospektiv. Keine Aussage, ob RCTs darunter (unwahrscheinlich). Keine Spezifizierung des Studientyps für jede der 4 Einzelfragen. 35 Studien: alle FIGO-Stadien vertreten	mindestens 1 HR je Studie, kein Pooling, deshalb hier nicht darstellbar	
	chirurgische Qualifikation des Operateurs (gyn-Onkologe versus Chirurg)	n=24, Studientypen nicht beschrieben	s.o.	Schwache Evidenz für bessere Prognose bei Behandlung durch onkolog. spezialisierte Gynäkologen
	Spezialisierung der Klinik (gyn-	n=25, Studientypen nicht	s.o.	Keine hinreichende Evidenz für

Erstautor, Jahr	Untersuchte Faktoren und Zielgröße(n)	Anzahl /Typ der zugrunde liegenden Studie(n)	Ergebnis	Bewertung
	Onkologie)	beschrieben		bessere Prognose bei Behandlung in onkolog. spezialisierter Klinik
	Arzt-OC-OP-Volumen	n=4, Studientypen nicht beschrieben	s.o.	Keine hinreichende Evidenz für bessere Prognose bei OP durch Arzt mit vielen OC-OPs
	Klinik-OC-OP-Volumen	n=9, Studientypen nicht beschrieben	s.o.	Keine hinreichende Evidenz für bessere Prognose bei OP in Klinik mit vielen OC-OPs
Larsen et al. 2009 [159]	Welchen Einfluss auf die Prognose (OS) haben unterschiedliche Zeitintervalle (alle binnen 6 Wochen) für den Beginn der Chemotherapie nach erfolgter OP?	Suche 1990-2009. Kein RCT, 7 Kohortenstudien mit n=5.524	es werden keine Hazard Ratios zitiert	Derzeit ist keine Aussage zum optimalen Zeitintervall des Chemotherapiebeginns binnen 6 Wochen nach erfolgter OP möglich.
Winter-Roach et al. 2009 [157]	1. Unterscheidet sich die Prognose bei unverzüglicher adjuvanter Chemotherapie beim frühen OC gegenüber einer abwartenden Haltung?	Suche bis 2008. FIGO Stadium I und II 5 RCTs, n=1.277	gepooltes HR von 3 Studien (n=1.008) HR = 0,71; 95%-KI: 0,53-0,93 geringes Risiko der Verzerrung	Starke Evidenz eines Nutzens (OS) für adjuvante Chemotherapie in der Gesamtgruppe.
	2. Haben Subgruppen auf der Basis der Histologie oder des Ausmaßes der chirurgischen Therapie eine bessere Prognose?		HR für OS: 1,22; 95% KI 0.63 to 2.37	Starke Evidenz für einen Verzicht auf adjuvante Chemotherapie bei gut-differenziertem ovarialem Frühkarzinom und optimalem chirurgischen Staging /Debulking.

Erstautor, Jahr	Untersuchte Faktoren und Zielgröße(n)	Anzahl /Typ der zugrunde liegenden Studie(n)	Ergebnis	Bewertung
Abkürzungen: OC = ovarian cancer, OS = overall survival, RCT = randomised controlled trial, CI = confidence interval, DFS = disease free survival, OP = Operation, HR = Hazard ratio				

#### 5.2.3.1.4. Prüfung der vorhandenen Primärstudien

Es wurden 8 Primärstudien ausgewählt, darunter nur ein RTC: **Cree et al. 2007** führten einen nicht-verblindeten RCT bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom-Rezidiv (Platin-resistent) binnen 6 Monaten nach Primärtherapie durch (siehe auch : Im ersten Arm wurde die Chemotherapie aufgrund eines ATP-basierten Tumor-Chemosensitivitäts-Assays (ATP-TCA) bei Tumorsensitivität angewandt (94 Frauen), im zweiten Arm (86 Frauen) bestimmte der Arzt die Chemotherapie. Die Studie war initiiert worden nach Befunden aus der selben Arbeitsgruppe, die in einer Fall-Kontrollstudie ebenfalls einen Nutzen für mittels Assay bestimmter Tumorsensitivität dargestellt hatte (Kurbacher et al. 1998).

Es zeigte sich im RCT ein besseres Ansprechen (Response) der Therapie (partielle oder komplette Remission) in der Tumorsensitivitäts-Assay-Gruppe (30/74; 40,5 % Patientinnen) als in der Gruppe mit ärztlich bestimmter Therapie (23/73 Patientinnen; 31,5 %); der Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $p > 0,3$ ). Adjustiert für Alter, Remissionsdauer, Tumor-Stadium, histologische Klassifizierung und Grading ergab sich keine andere Interpretation.

Das PFS in der tumorsensitiven Assay-Gruppe betrug 104 Tage, in der Gruppe mit der ärztlich bestimmten Therapie 93 Tage (Hazard-Ratio HR: 0,80; 95%-KI: 0,59–1,10;  $p < 0,14$ ), war also nicht signifikant verschieden. Als sekundärer Endpunkt wurde über das OS berichtet, das keinen Vorteil für die tumorsensitiven Assay-Gruppe aufzeigte (HR: 1,04; 95%-KI: 0,73–1,48;  $p < 0,8$ ).

Die Autoren führen an, dass im Arm mit der ärztlich bestimmten Therapie häufig die gleiche Therapie verordnet wurde wie im ATP-TCA-Arm (meist Mitoxantrone+Paclitaxel oder Treosulfan+Gemcitabin) und dass dies den Kontrast zwischen beiden Armen verringert habe. Sie halten den Assay-Test für viel versprechend und fordern größere Studien.

Zitierte Literatur aus Cree et al. 2007:

Kurbacher CM, Cree IA, Bruckner HW, Brenne U, Kurbacher JA, Müller K, Ackermann T, Gilster TJ, Wilhelm LM, Engel H, Mallmann PK, Andreotti PE. Use of an ex-vivo ATP luminescence assay to direct chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 1998; 9:51–57. Kurbacher CM, Cree IA,



Bruckner HW, Brenne U, Kurbacher JA, Muller K, et al. Use of an ex-vivo ATP luminescence assay to direct chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 1998; 9:51-57.

Tabelle 7: Evidenztabelle der randomisierten Primärstudien zur pathologischen Diagnostik und Prognosefaktoren (ab 2007)

Autor, Jahr, Land	Fragestellung	Studien typ	N	Inter-vention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis Hazard-Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervall (KI)	Interpretation
Cree et al. 2007[156], UK und D	Ist eine über einen ATP basierten Tumor Chemosensitivitäts-Assay gesteuerte Chemo-Therapieauswahl überlegen gegenüber einer Arzt-bestimmten Chemotherapie?	RTC (Nicht verblind et)	180 Pat platin-resis-tentes OC	Chemo-Therapie -auswahl über ATP-Assay n=94	Arzt wählt Therapie aus n=86	1) Response der Chemo-Therapie 2) progressions-freies Survival PFS	1) 30/74 Response in Assay Gruppe (40,5%) 23/73 Response in Arzt- Gruppe (31,5%) p<0.3  2) PFS: HR=0,80, 95% KI: 0,59-1,10; P<0,14	Allenfalls Hinweise auf Nutzen, geringe Evidenz: zu geringe Power, Kontamination der Arztgruppe mindert Kontrast, größere RCTs gefordert, Assay viel versprechend

Abkürzungen: ATP = Adenosintriphosphat, OC = ovarian cancer, RCT =randomised controlled trial, KI = Konfidenzintervall, PFS = progression free survival, HR = Hazard ratio

#### 5.2.3.1.5. Zusammenfassung

Die Recherche ergab nur einen RCT (Cree et al. 2007) im Zeitintervall. Dieser untersuchte den Nutzen eines ATP-basierten Tumor-Chemosensitivitäts-Assays (ATP-TCA) bei Frauen mit einem platinresistenten OC-Rezidiv. Dieser RCT ist ein Einzelbefund zum Thema ATP-TCA und mit zu geringer statistischer Power durchgeführt worden. Den Autoren ist zuzustimmen, dass erst größere RTCs in der Zukunft eine Bewertung zulassen werden. Zu anderen Fragestellungen fanden sich keine RCTs, sondern nur Kohortenstudien auf der Basis von RCTs mit therapeutischen Fragestellungen. Diese wurden im ausführlichen Bericht (siehe Anhang 11.2) referiert.

In der Summe der geprüften Prognosefaktoren gab es starke Evidenz (Oxford Grade: 1+) nur für 2 Faktoren (Winter Roach 2009):

1. den *Nutzen* einer adjuvanten Chemotherapie im FIGO Stadium I und II in der Gesamtgruppe.

2. den *Schaden* für eine adjuvante Chemotherapie im FIGO Stadium I und II nachoptimalem chirurgischen Staging /Debulking.

## 5.2.4. Themenkomplex IV: Operative Therapie

### 5.2.4.1. Fragesstellung: Welchen Umfang hat die operative Therapie beim frühen OC (Staging)? Gibt es Minimalanforderungen (z.B. EORTC, GOG) und welche OP Anteile/Schritte sind darin enthalten?

#### 5.2.4.1.1. Prüfung der vorhandenen Leitlinien

Es wurden 4 existierende Leitlinien auf einschlägige Aussagen geprüft: FIGO 2000, SIGN 2003, Australische Leitlinie 2004, NICE 2011. Da sich NICE mit seinen Aussagen auf Winter-Roach et al 2009 bezieht, werden deren Aussagen ebenfalls in Tabelle 8 dargestellt.

Eine häufig untersuchte Frage ist, ob es einen Patientinnen-bezogenen Nutzen für die laparoskopisch durchgeführte OP gibt oder weiterhin die Laparotomie das Standard-Verfahren darstellt. Daneben behandeln die Leitlinien eine Vielzahl von Einzelkriterien, die bei operativen Verfahren zu beachten sind (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Synopse Guidelines / Cochrane Review zum Umfang des operativen Stagings / Management inklusive Aussage zur Laparoskopie**

Themen	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australien (2004)	Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)	NICE (2011)
Operativer Zugang	Laparotomie via Mittellinien-Inzision	Laparotomie via Mittellinien-Inzision	keine Aussage	Laparotomie via Mittellinien-Inzision	Verweis auf Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)
laparoskopisches Staging/ Management	keine Aussage zum Laparoskopischen Staging/Management	keine Aussage	nicht anwenden bei Malignitäts-verdacht	keine Aussage zum Laparoskopischen Staging/ Management	keine Aussage zum Laparoskopischen Staging /Management
peritoneale Oberflächen	sorgfältige Evaluation aller peritonealer Oberflächen	keine Aussage	Resektion metastatischer Läsionen von peritonealen Oberflächen oder vom	keine Aussage	keine Aussage

Themen	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australien (2004)	Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)	NICE (2011)
			Darm.		
Spülungen	4 Spülungen der (peritonealen) Bauchhöhle: Zwerchfell, rechtes und linkes Abdomen, Becken	assessment of peritoneal cytology	peritoneale Spülungen erforderlich	keine Aussage	keine Aussage
Omentektomie	infrakolische Omentektomie	infrakolische Omentektomie	„Typically includes total abdominal hysterectomy; bilateral salpingo-oophorectomy; omentectomy; and resection of metastatic lesions from the peritoneal surfaces or from the bowel.“	infrakolische Omentektomie	Verweis auf Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)
Lymphadenektomie	selektive Lymphadenektomie der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten	keine Aussage	“systematic lymphadenectomy is being tested currently in an international randomised trial“.	“retroperitoneal lymph node assessment involves sampling of retroperitoneal lymphatic tissue from the para-aortic area and pelvic side walls if there is a palpable abnormality, or random sampling if there is no palpable abnormality.“	eigene Einschätzung zur Systematischen retroperitonealen Lymphadenektomie (siehe Text zu NICE)
wo Biopsien nehmen?	Biopsie und/oder Resektion aller verdächtigen Läsionen,	keine Aussage	“biopsy of any suspicious nodules;	“biopsies of any peritoneal deposits“	Verweis auf Winter-Roach et

Themen	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australien (2004)	Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)	NICE (2011)
	Tumoren (Masses) und Adhäsionen		<ul style="list-style-type: none"> <li>· infracolic omentectomy, multiple peritoneal biopsies</li> <li>· at least adequate sampling of pelvic and paraaortic lymph nodes.“</li> </ul>		al. (2009, Cochrane Review)
wie Biopsien gewinnen?	per Zufall blind gewonnene Biopsien der normal erscheinenden peritonealan Oberflächen, einschließlich der unter-Oberfläche (undersurface der rechten Zwerchfellhälfte, Harnblasen Reflexion (bladder reflection), Cul-de-Sac, rechte und linke parakolische Rezesse, und beider Becken Seitenwände	keine Aussage	keine Aussage	<p>“random biopsies of the pelvic and abdominal peritoneum. systematic pelvic and para-aortic lymph-adenectomy will identify more women with lymph node metastases than sampling of suspicious nodes. However, no survival difference was seen in this trial though it was underpowered to examine this outcome (Maggioni 2006).”</p>	Verweis auf Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)
Umfang Organresektion	Totale abdominelle Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie	“hysterectomy, removal of ovaries and Fallopian tubes”	<p>“total abdominal hysterectomy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· bilateral salpingo-oophorectomy;</li> <li>· omentectomy; and</li> </ul>	Totale abdominelle Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie	Verweis auf Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)

Themen	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australien (2004)	Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)	NICE (2011)
			· resection of metastatic lesions from the peritoneal surfaces or from the bowel".		
Appendektomie?	Appendektomie bei muzinösen Tumoren	"aim to exclude disease involving ..... Appendix"	keine Aussage	keine Aussage	keine Aussage
Kontra-laterales Ovar bei Stadium I	keine Aussage	keine Aussage	„Consideration to remove the contralateral ovary should be given when childbearing has been completed".	"very good prognosis for women with stage Ia disease treated with conservation of the contralateral ovary in order to preserve their fertility (Morice 2001; Schilder 2002)".	keine Aussage
Spezialisierung des Operateurs bei Stadium I	keine Aussage	keine Aussage	"The training of the surgeon has an effect on prognosis, especially in early stage disease, where careful staging can determine whether a woman needs additional therapy or not."	"A proportion of patients with stage I disease will be cured by their surgery and it may be that the chance of survival is improved if the surgery is undertaken by trained a gynaecological oncologist (Mayer 1992)."	keine Aussage
Verhalten zu potentieller Kapselruptur	keine Aussage	"capsular rupture during surgery should	keine Aussage	keine Aussage	keine Aussage

Themen	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australien (2004)	Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)	NICE (2011)
		be avoided.”			
Intra-operative Inspektion	keine Aussage	„close clinical inspection and palpation by of liver, spleen, peritoneum, retroperitoneal nodes, appendix and diaphragm”	keine Aussage	keine Aussage	keine Aussage
wenn ausschließlich Ovarialzyste entfernt wurde	keine Aussage	“If only ovarian cyst removed discuss within multidisciplinary team”	keine Aussage	keine Aussage	keine Aussage
Verdacht auf Metastasierung	keine Aussage	“If concern of likelihood for metastatic disease, restaging recommended.”	“Primary cytoreduction includes..... resection of metastatic lesions from the peritoneal surfaces or from the bowel.”	keine Aussage	keine Aussage
Fertilitätserhalt	keine Aussage	“In women who wish to conserve their fertility a unilateral salpingo-oophorectomy may be performed if the contralateral ovary appears normal.”	“Where the tumour is confined to the ovary and fertility sparing surgery is appropriate, either a unilateral salpingo-oophorectomy or ovarian cystectomy is appropriate, minimising trauma to	keine Aussage	keine Aussage



Themen	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australien (2004)	Winter-Roach et al. (2009, Cochrane Review)	NICE (2011)
			the contralateral ovary by unnecessary biopsy. Bilateral ovarian cystectomy is equally acceptable if both ovaries are involved."		

Abkürzungen: FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics, GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, NHS TAG = National Health Service Technology Appraisal Guidance, NICE= National Institute for Health and Care Excellence, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network,

#### 5.2.4.1.2. Recherche nach Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten

Nur die Frage der laparoskopischen Primär-OP wird als PICO-Frage formuliert. Alle anderen Fragestellungen wurden in den gefundenen Literaturstellen nicht als experimenteller Ansatz untersucht.

**Tabelle 9: PICO-Schema zur Fragestellung zur laparoskopischen Primär-OP**

<u>P</u> atient und Problem	<u>I</u> ntervention	<u>C</u> omparator (Vergleich)	<u>O</u> utcome (Zielparameter)
Soll bei Frauen im Stadium FIGO I oder II das Staging per Laparoskopie oder per Laparotomie durchgeführt werden?	chirurgisches Staging per Laparoskopie	chirurgisches Staging per Laparotomie“	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS) als risk ratio (RR)</li> <li>• medianes Gesamtüberleben</li> <li>• progressionsfreies Überleben (PFS) als risk ratio (RR)</li> <li>• medianes progressionsfreies Überleben</li> </ul>

Die Suchabfrage am 17.08.2011 in der Cochrane Library ergab 1 Treffer (Winter-Roach et al 2009 [157]); in PubMed fanden sich im Zeitfenster ab 01.01.2007 88 Treffer (siehe Tabelle 10): Alle 88 Abstracts wurden von 4 Gynäkologen unabhängig voneinander gescreent. Bei  $\geq 2/4$  Vorschlägen zur Volltextanalyse wurde der Volltext analysiert (n=16). Bei den letztlich 14 berücksichtigten Arbeiten handelt es sich um: 1 Cochrane bzw. 4 systematische Reviews, 2 Arbeiten mit Originaldaten sowie 7 andere Reviews. Unter den beiden Arbeiten mit Originaldaten fand sich kein RCT.

**Tabelle 10: Ergebnis der Literaturrecherche zur operativen Therapie**

Auswahl der Artikel	beurteilt	ausgewählt	verworfen
Suchabfragen in der Cochrane Library ( <i>Winter-Roach</i> )	1	1	0
Suchabfragen in Medline:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• auf Basis der Titel und Abstracts (inkl. <i>Winter-Roach</i>)</li> </ul>	88	16	72
<ul style="list-style-type: none"> <li>• auf Basis der besorgten PDF-Volltexte</li> </ul>	16	14	2

Auswahl der Artikel	beurteilt	ausgewählt	verworfen
einbezogene Guidelines /HTA Reports	4	4	0
Summe auf Basis der Volltexte	20	18	72
<b>Klassifizierung der gefundenen Arbeiten</b>			
Reviews/Metaanalysen	14	12	2 <sup>a</sup>
Davon:	5	5	0
• Systematic Reviews			
• Meta-Analysen mit gepoolten Daten	2	2	0
• Sonstige Reviews	9	7	2 <sup>a</sup>
Originalarbeiten (mit eigenen Patientendaten)	2	2	0
davon:	0		
• RCTs			
• (beobachtende) Kohortenstudien	2	2	0
a = Mironow 2007: state of the Art-Artikel, Leitao 2009: Buch-Artikel Abkürzungen: RCT=randomised controlled trial, HTA=Health technology assessment			

In den Metaanalysen bzw. systematischen Reviews wird eine Vielzahl einzelner Fragestellungen untersucht. Die maximal erreichte Evidenzstufe nach dem Oxford Schema beträgt nach unserer Einstufung „2-“ für das verbesserte Survival nach complete Debulking, wenn es durch einen onkologisch spezialisierten Gynäkologen ausgeführt wurde, gegenüber einem nicht einschlägig qualifizierten Gynäkologen/Chirurgen.

**Einzelresultate der systematischen Übersichtsarbeiten (siehe auch Tabelle 11)**

**Du Bois et al 2009** untersuchten den Effekt der Qualifikation und der Spezialisierung von Ärzten und Kliniken sowie des jährlichen OP-Volumens mit Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) bzw. das progressionsfreie Überleben (PFS) und fanden nur für die Frage der Behandlung durch einen onkologisch spezialisierten Gynäkologen schwache Evidenz für eine bessere Prognose bei Vorliegen dieser Qualifikation. Für alle anderen geprüften Fragestellungen fanden du Bois et al 2009 keine unterstützende Evidenz.

**Winter Roach 2009** stellen fest:

- den *Nutzen* einer adjuvanten Chemotherapie im FIGO Stadium I und II in der Gesamtgruppe.
- den *Schaden* für eine adjuvante Chemotherapie im FIGO Stadium I und II nach optimalem chirurgischen Staging /Debulking.

**Kim et al 2010** sehen die Möglichkeit, dass die systematische Lymphadenektomie (SL) das OS verbessert bei fortgeschrittenem epithelalem OC: Allerdings sei die Wirksamkeit („efficacy“) weiterhin unbekannt, da keine RCTs vorlägen. Ihre Bewertung endet in einer „limitierten Evidenz“ für einen höheren Nutzen der systematischen Lymphadenektomie (SL).

**Medeiros et al. 2008** untersuchen die Frage nach einem Nutzen für die laparoskopisch durchgeführte OP gegenüber der Laparotomie. Sie sehen auf der Basis von 3 kleinen Studien (n maximal = 42; 2 Kohortenstudien und 1 Fall-Kontrollstudie) keine unterstützende Evidenz für die laparoskopisch durchgeführte OP.

**Vernooij et al. 2007** ist ein systematischer Review zur Frage, ob die Prognose für Patientinnen mit Ovarialkarzinom günstiger sei, wenn sie von onkologisch spezialisierten Gynäkologen operiert werden. Unter den 19 berücksichtigten Arbeiten aus dem Zeitraum 1991 bis November 2006 findet sich kein RCT, sondern nur Beobachtungsstudien, meist retrospektiv auf der Basis von Administrations-Daten durchgeführt. Das gepoolte Odds Ratio für den Nutzen „< 2 cm Resttumor“ beträgt 1,4 (95%-KI: 1,2–1,5) zu Gunsten des onkologisch spezialisierten Gynäkologen, für makroskopisch nicht mehr sichtbare Residuen 2,3 (95%-KI: 1,5–3,5).

In spezialisierten Krankenhäusern zeigte sich ein Nutzen im Sinne eines häufiger erreichten optimalen Debulking (Odds-Ratios zwischen 1,9 und 6,0). Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom war das Gesamtüberleben um 5-8 Monate (Median) verlängert, wenn sie durch einen onkologisch spezialisierten Gynäkologen operiert worden waren. Die Überlebenszeit war verlängert, wenn die Operation in einer spezialisierten Klinik stattfand. Die Autoren schließen daraus, dass das Outcome für Frauen mit Ovarialkarzinom besser sei, wenn sie durch einen onkologisch spezialisierten Gynäkologen bzw. in einer spezialisierten Klinik operiert werden.

### Zusammenfassung

Die Autoren der systematischen Übersichtsarbeiten führen selbst keine Klassifizierung der Evidenz nach dem Oxford-Schema durch. Die Oxford-Bewertung wäre durchweg für alle geprüften Fragestellungen mit dem Level „2-“ zu bewerten, da eine Reihe von Verzerrungsmöglichkeiten

bestehen, wie zum Beispiel „Patientinnenselektion in spezialisierte Krankenhäuser“, die methodisch kritisch zu sehende eigene Beurteilung des Outcomes durch den Operateur selbst zum Ausmaß des debulking.

Auch muss vermutet werden, dass das Erreichen eines optimal debulking abhängig ist von individuellen Merkmalen der Patientinnen im Kontext mit der individuellen Prognose und dass auch hier Selektionsmechanismen greifen.

**Tabelle 11: Evidenztabelle der sytematischen Übersichtsarbeiten zur operative Therapie**

Erstautor, Jahr	Untersuchte Faktoren und Zielgröße(n)	Anzahl /Typ der zugrunde liegenden Studie(n)	Ergebnis	Bewertung
du Bois, Rochon et al. 2009 [158]	Welchen Einfluss haben folgende Faktoren auf Prognose (OS) 32 Studien: Grad des debulking 19 Studien: Qualität des Stagings 13 Studien: Qualität der Chemotherapie 10 Studien	Suche 1980 bis 31. Juli 2007. n=44 Studien für alle Fragen: 39 retrospektiv 5 prospektiv. Keine Aussage, ob RCTs darunter (unwahrscheinlich). Keine Spezifizierung des Studientyps für jede der 4 Einzelfragen. 35 Studien: alle FIGO-Stadien vertreten	mindestens 1 HR je Studie, kein Pooling, deshalb hier nicht darstellbar	entfällt
	chirurgische Qualifikation des Operateurs (gyn-Onkologe versus Chirurg)	n=24, Studientypen nicht beschrieben	s.o.	Schwache Evidenz für bessere Prognose bei Behandlung durch onkolog. spezialisierte Gynäkologen
	Spezialisierung der Klinik (gyn-Onkologie)	n=25, Studientypen nicht beschrieben	s.o.	Keine hinreichende Evidenz für bessere Prognose bei Behandlung in onkolog. spezialisierter Klinik
	Arzt-OC-OP-Volumen	n=4, Studientypen nicht beschrieben	s.o.	Keine hinreichende Evidenz für bessere Prognose bei OP durch Arzt mit vielen OC-OPs
	Klinik-OC-OP-Volumen	n=9, Studientypen nicht beschrieben	s.o.	Keine hinreichende Evidenz für

Erstautor, Jahr	Untersuchte Faktoren und Zielgröße(n)	Anzahl /Typ der zugrunde liegenden Studie(n)	Ergebnis	Bewertung
				bessere Prognose bei OP in Klinik mit vielen OC-OPs
Winter-Roach et al. 2009 [157]	Suche bis 2008. 1. Unterscheidet sich die Prognose bei unverzüglicher adjuvanter Chemotherapie beim frühen OC gegenüber einer abwartenden Haltung?	FIGO Stadium I und II 5 RCTs, n=1.277	gepooltes HR von 3 Studien (n=1.008) HR = 0,71; 95%-KI: 0,53-0,93 geringes Risiko der Verzerrung	Starke Evidenz eines Nutzens (OS) für adjuvante Chemotherapie in der Gesamtgruppe.
	2. Haben Subgruppen auf der Basis der Histologie oder des Ausmaßes der chirurgischen Therapie eine bessere Prognose?		HR für OS: 1,22; 95% KI 0.63 to 2.37	Starke Evidenz für einen Verzicht auf adjuvante Chemotherapie bei gut-differenziertem ovarialem Frühkarzinom und optimalem chirurgischen Staging /Debulking.
Kim 2010 [160]	Suche 1995-2008, Systematische Lymphadenektomie (SL) -vs- unsystematische Lymphadenektomie (USL) in Bezug auf OS	Meta-Analyse 2 RCTs 7 Kohortenstudien	HR: 0,72; KI: 0,68-0,76	Limitierte Evidenz für Nutzen von SL gegenüber USL
			HR 0,70; KI :0,67-0,75	
Medeiros et al. 2008 [161]	1990 - November 2007 Laparoskopie -vs- Laparotomie als Primär-OP in Bezug auf OS/PFS	Systematischer Review, Metaanalyse unmöglich, kein RCT 2 Kohorten-Studien 1 Fall Kontroll-Studie	Tozzi 2004: alle 24 Pat mit Laparoskopie hatten 5 J überlebt, PFS nach 5 J 91,3% Hua 2005: keine Angabe zu OS/PFS: Ghezzi 2007: OS identisch, PFS nur bei Laparotomie-gruppe	“no evidence to help quantify the value of laparoscopy for management of early stage ovarian cancer as routine clinical practice.”

Erstautor, Jahr	Untersuchte Faktoren und Zielgröße(n)	Anzahl /Typ der zugrunde liegenden Studie(n)	Ergebnis	Bewertung
			eingeschränkt nach 2 Jahren (7,1% hatten Rezidiv)	
Vernooij et al. 2008 [162]	1991 - Nov 2006 Unterscheidet sich der residuale Tumorrest für Patientinnen, die von gynäkologischem Onkologen operiert worden von -vs- Operation durch Allgemein-Chirurg / Gyn	Systematischer Review : 19 Beobachtungs-Studien	OR für komplettes Debulking durch onkologischen Gynäkologen besser: OR=1,4 95%-KI 1,2-1,5) für RO: OR=2,3 95%KI 1,5-3,5).	"outcome ... better when treatment provided by gynecologic oncologist or in specialized hospital." (Evidenz aber schwach, da keine RCTs)
	Unterscheidet sich das OS / PFS für Patientinnen, die in spezialisierter Klinik operiert worden -vs- Operation in onkologisch nicht spezialisierter Klinik		„Long-term survival was better after treatment in a specialized hospital.“	

Abkürzungen: HR = hazard ratio, KI = Konfidenzintervall, OC = ovarian carcinoma, OP = Operation, OS = overall survival, OR = odds ratio, PFS = progression free survival, PPV = positive predictive value, RCT: randomized controlled trial, RR = risk ratio

#### 5.2.4.1.3. Prüfung der vorhandenen Primärstudien

Die erste der beiden Studien mit Originaldaten ist eine Fallserie von 26 Patientinnen, die ihr nicht weiter dargestellt wird Ghezzi et al. 2009.

Trimbos et al. 2010 führten eine Langzeitanalyse (ursprünglich 5,5 Jahre Follow up, jetzt 10,1 Jahre) der ACTION-Studie durch (RCT, *Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm der European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC*). 448 Patientinnen mit frühem OC wurden entweder einer adjuvanten Chemotherapie zugeordnet oder ohne Behandlung weiter beobachtet (Fortsetzung von Trimbos et al. 2003).

Bei der aktuellen Analyse gab es keine Unterschiede der Befunde gegenüber Trimbos et al. 2003 mit der Ausnahme, dass das OS nach optimalem chirurgischem Staging in der jetzigen Analyse verbessert war, was auch galt für Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten (HR für Überleben: 1,89, 95%-KI: 0,99–3,60;  $p = 0,05$ ; also grenzwertig signifikant).



Tabelle 12: Evidenztabelle der Primärstudien zur operativen Therapie

Erstautor, Jahr	Studie	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung
Trimbos et al. 2010 [163] (ACTION-Studie)	Follow-Up Beobachtung (10,1 Jahre) auf Basis eines RCT mit 446 Pat mit Früh-OC	Rolle des kompletten Debulking auf OS auf der Basis eines RCTs: adjuvante Chemo -vs- reine Beobachtung	HR für OS: 1,89; KI 0,99-3,60; p = 0,05	OS nach optimalem Debulking verbessert ( grenzwertig signifikant). Ein Nutzen der adjuvanten Chemotherapie war nur nachweisbar bei Frauen, die vorher ein nicht optimales Debulking erhalten hatten
Abkürzungen: HR = hazard ratio, KI = Konfidenzintervall, OC = ovarian carcinoma, OS = overall survival, RCT: randomized controlled trial				

Für die 7 sonstigen Review-Studien wird auf den ausführlichen Bericht (siehe Anhang 11.3) verwiesen.

#### 5.2.4.2. Fragestellung: Wie sieht das Management des inkomplett operierten frühen OC aus? Was bringt eine Re-Staging OP bezüglich Stadieneinteilung (und nachfolgend adäquater Therapie) bzw. Überleben?

##### 5.2.4.2.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 13: Leitlinienaussagen zum Management des inkomplett operierten frühen OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	In the event of an unexpected diagnosis of ovarian cancer at the time of surgery for other purposes: diagnosis should be confirmed with a biopsy; minimal additional surgery should be undertaken; postoperative referral to a gynaecological oncology unit for definitive treatment should be arranged.	n.a.	IV	[164]
SIGN 75	Cases where only the ovarian cyst was removed should be discussed within the multidisciplinary team. If there is concern that there is a likelihood of metastatic disease restaging is recommended.	Good practice point	n.a.	n.a.

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network				

**5.2.4.2.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**  
[164-169]

**5.2.4.3. Fragestellung: Unter welchen Voraussetzungen ist beim frühen OC eine fertilitätserhaltende Operation gerechtfertigt (inkl. Beratung über aktuelle Erfolgsraten)?**

**5.2.4.3.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

**Tabelle 14: Leitlinienaussagen zur fertilitätserhaltenden Operation beim frühen OC**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	In premenopausal women, with invasive adenocarcinomas, early disease and favourable pathology (Grade I or Grade II, Stage IA or 1B tumours) fertility-preserving surgery in association with appropriate follow-up can be safely undertaken, if child bearing is desired.	n.a.	IV	[165, 170-172]
SIGN 75	In women who wish to conserve their fertility, adequate staging (excluding disease involving the liver, spleen, peritoneum, retroperitoneal nodes, appendix and diaphragm) is required and the risk of recurrent disease developing must be discussed.	n.a.	n.a.	[170]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network,

**5.2.4.3.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**  
[165, 166, 170-182]

#### 5.2.4.4. Fragestellung: Welchen Stellenwert haben endoskopische Operationsverfahren beim frühen OC?

##### 5.2.4.4.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 15: Leitlinienaussagen zu endoskopischen Operationsverfahren beim frühen OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Laparoscopic surgery should not be performed when there is any significant risk of malignancy. If malignancy is encountered, then the patient should be referred promptly for immediate surgical staging and definitive treatment	Key point	n.a.	[183, 184]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

Tabelle 16: Systematische Reviews, HTA-Berichte zu endoskopischen Operationsverfahren beim frühen OC

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
Cochrane Review	Medeiros et al. 2008	non-randomised comparative studies, cohort studies and case-controls studies, but not studies with historical controls, No RCTs were identified. Three observational studies were identified.	OS,PFS,Complications	This systematic review found no evidence to help quantify the value of laparoscopy for the management of early stage ovarian cancer in clinical practice.			[6]

##### 5.2.4.4.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[6, 183-188]

#### 5.2.4.5. Fragestellung: Welches Ziel hat die operative Therapie beim fortgeschrittenem OC:?

##### 5.2.4.5.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 17: Leitliniensaussagen zu operativen Therapiezielen beim fortgeschrittenem OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	<p>Primary cytoreduction is considered the initial treatment of choice for women with ovarian cancer and typically includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• total abdominal hysterectomy;</li> <li>• bilateral salpingo-oophorectomy;</li> <li>• omentectomy; and</li> <li>• resection of metastatic lesions from the peritoneal surfaces or from the bowel.</li> </ul>	n.a.	IV	[189-191]
SIGN 75	<p>Aggressive surgical cytoreduction with the aim of leaving no residual disease.</p> <p>If aggressive cytoreduction is not possible then optimal cytoreduction is the recommended surgical procedure if performance status allows this to take place.</p>	C	1-	[192-197]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network,

## 5.2.4.5.2. Systematische Reviews, HTA-Berichte

Tabelle 18: Systematische Reviews, HTA-Berichte zu operativen Therapiezielen beim fortgeschrittenem OC

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literaturbelege
Cochrane Review	Elattar et al. 2011	RCT	OS	During primary surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer all attempts should be made to achieve complete cytoreduction.	[198]

Abkürzungen: OS = overall survival, RCT: randomized controlled trial

## 5.2.4.5.3. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[189–205]

## 5.2.4.6. Fragestellung: Welchen Stellenwert haben multiviscerale Resektionen beim fortgeschrittenen OC?

## 5.2.4.6.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 19: Leitlinienaussagen zu multiviscerale Resektionen beim fortgeschrittenen OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	Bowel surgery should only be performed where obstruction is imminent or where it enables optimal cytoreduction or aggressive cytoreduction to be achieved.	Good practice point	n.a.	[192-197]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network,

**Tabelle 20: Systematische Reviews, HTA-Berichte zu multiviscerale Resektionen beim fortgeschrittenen OC**

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur belege
Cochrane Review	Ang et al. 2011	Non-RCT	OS	We found only low quality evidence comparing ultra-radical and standard surgery in women with advanced ovarian cancer and carcinomatosis. The evidence suggested that ultra-radical surgery may result in better survival.	[199]

**5.2.4.6.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[160, 192–199, 206–208]

**5.2.4.7. Fragestellung: Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom?****5.2.4.7.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews****Tabelle 21: Leitlinienaussagen zum Vorgehen bei inadäquat operiertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	In the event of an unexpected diagnosis of ovarian cancer at the time of surgery for other purposes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnosis should be confirmed with a biopsy;</li> <li>• minimal additional surgery should be under taken;</li> <li>• postoperative referral to a gynaecological oncology unit for definitive treatment should be arranged.</li> </ul>	n.a.	IV	[164]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

**5.2.4.7.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[67, 162, 164, 200, 205, 209–220]

### 5.2.4.8. Fragestellung: Wann ist der beste OP-Zeitpunkt bei fortgeschrittenem OC (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)?

#### 5.2.4.8.1. Prüfung der vorhandenen Leitlinien

Tabelle 22: Leitlinienaussagen zur neoadjuvanten Chemotherapie bei fortgeschrittenen OC

Themen	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australische Leitlinie (2004)	NICE (2011)
Aussage zur neo-adjuvanten Chemotherapie	Stage IB2 - IIA (> 4 cm): There are no data available to compare the results of concurrent chemoradiation with those of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. LoE: B GoR: n.a. Basis für Aussage: 4 RCTs GOG: Omura 1991, Markman 2003, UK: Aabo 1998 EORTC: van der Burg 1995	in advanced disease chemotherapy can be offered as a first treatment option LoE: 3 GoR: n.a. Basis für Aussage: 2 Beobachtungsstudien	Neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction may be considered if optimal primary cytoreduction was not achieved* LoE: 2 GoR: n.a. Basis für Aussage: 1 RCT (van der Burg 1995) <small>*Schink JC. Current initial therapy of stage III and IV ovarian cancer: challenges for managed care. Semin.Oncol 1999; 26:2-7</small>	Recommendations for further research into the effectiveness of surgery. Grade: limited, of poor quality, contradictory and open to interpretation.  Basis für Aussage: SR Morrison et al. (2007) Tangitjamol et al. (2009). 2 RCTs: Nicoletta 1997, Vergote 2010

Abkürzungen: FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics, GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, NICE= National Institute for Health and Care Excellence, RCT = randomized controlled trial, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

#### 5.2.4.8.2. Recherche nach Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten

Tabelle 23: PICO-Schema zur Recherche der Fragestellung

<u>P</u> atient und Problem	<u>I</u> ntervention	<u>C</u> omparator (Vergleich)	<u>O</u> utcome (Zielparameter)
Soll bei Frauen im Stadium FIGO III-IV primär operativ	primär operativ	neoadjuvant mit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtüberleben (OS) als risk ratio</li> </ul>

vorgegangen werden oder zunächst neoadjuvant behandelt werden mit anschließendem <i>Interval Debulking</i> ?	anschließendem <i>Interval Debulking</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medianes Gesamtüberleben</li> <li>• progressionsfreies Überleben als risk ratio (PFS)</li> <li>• medianes progressionsfreies Überleben</li> </ul>
--	--	--

Die Literaturrecherchen in der Cochrane Database und in Pubmed fanden am 8.7.2011 statt, in Cochrane fanden sich – ohne Zeitfensterreduktion - 5 Arbeiten, davon eine passend zum Thema (Morrison et al 2007), in Pubmed fanden sich im Zeitfenster 2007-8.7.2011 28 Treffer. Alle 28 Abstracts wurden von 4 Gynäkologen unabhängig voneinander gescreent. Bei  $\geq 2/4$  Vorschlägen zur Volltextanalyse wurde der Volltext analysiert (n=29). Bei den letztlich 14 berücksichtigten Arbeiten handelt es sich um: 4 Cochrane bzw. systematische Reviews, 3 Arbeiten mit Originaldaten sowie 7 andere Reviews. Unter den beiden Arbeiten mit Originaldaten fanden sich 2 RCTs.

**Tabelle 24: Ergebnis der Literaturrecherche zur neoadjuvanten Chemotherapie beim fortgeschrittenen OC**

Auswahl der Artikel	beurteilt	ausgewählt	verworfen
Suchabfragen in der Cochrane Library ( <i>Winter-Roach</i> )	5	1	4
Suchabfragen in Medline:			
auf Basis der Titel und Abstracts (inkl. <i>Winter-Roach</i> )	28	18	10
auf Basis der besorgten PDF-Volltexte	18 + Morrison	14	4
einbezogene Guidelines /HTA Reports	4	4	0
<b>Klassifizierung der gefundenen Arbeiten</b>			
Reviews/Metaanalysen	17	4	13
Davon: Systematic Reviews	9	4	5



Auswahl der Artikel	beurteilt	ausgewählt	verworfen
Meta-Analysen mit gepoolten Daten	2	2	0
Sonstige Reviews	8	0	8
Originalarbeiten (mit eigenen Patientendaten)	3	3	0
davon: RCTs	2	2	0
(beobachtende) Kohortenstudien	1	1	0
Abkürzungen: RCT=randomised controlled trial, HTA=Health technology assessment			

Tabelle 25: Evidenztabelle der systematischen Übersichtsarbeiten zu neoadjuvanter Chemotherapie und Interval Debulking Surgery

Angaben	Bristow et al. 2007	Morrison et al. 2007	Tangjitgamol et al. 2010	Ang et al. 2011
Zeitraum für die Recherche	1989 – 2006	bis einschließlich Juni 2006	bis einschließlich Juni 2009	bis einschließlich November 2010
FIGO Stadium	ab IIB, III, IV	ab IIB, III, IV	III, IV	III, IV, epitheliales OC
Fragestellung	verbessert IDS das OS? verbessert NCT das OS?	verbessert NCT Überleben?	verbessert IDS das OS? verbessert IDS das PFS?	Welchen Einfluss haben eine chirurgische Standardtherapie radikale chirurgische Therapie ultra-radikale chirurgische Therapie auf die Prognose (OS) des OCs?
zugrunde	Zu IDS: 3 RCTs mit 781	1 RCT (Liu 2004)	3 RCTs mit 781 Patientinnen	1 Kohortenstudie (kein RCT!),

Angaben	Bristow et al. 2007	Morrison et al. 2007	Tangjitgamol et al. 2010	Ang et al. 2011
gelegte Studien	Patientinnen, dazu 6 Beobachtungsstudien Zu NCT: 10 Beobachtungsstudien	n=42 erhielten 1 Zyklus platinbasierte NCT in die Ovarialarterie mit anschließender Arterienembolisierung, gefolgt von 7 weitere CT-Zyklen n=43 mit primärer OP gefolgt von 8 CT-Zyklen		Aletti et al 2006): 194 Frauen mit OC im Stadium IIIC
berücksichtigte RCTs	Redman 1994 davon n=29/79 im Stadium IV (36,7%) van der Burg 1995 davon n=61/178 im Stadium IV (34,3%) Rose 2004 davon n=24/424 im Stadium IV (5,6%)	Siehe oben	Redman 1994 van der Burg 1995 Rose 2004 (siehe Bristow)	keiner
Ergebnisse	neoadjuvante Chemotherapie schlechteres OS als bei primärer OP neoadjuvante Chemotherapie schlechteres /allenfalls gleiches OS im Vergleich zu suboptimaler OP	neoadjuvante Therapie bei inoperablen Patientinnen eine nachvollziehbare Option	Nutzen für IDS nur in der Untergruppe der von Allgemein-chirurgen operierten Frauen bzw. mit größerem Residualtumor	nur niedrigstufige Evidenz für eine ultra-radikale Therapie

Abkürzungen: CT = Chemotherapie, IDS = Interval Debulking Surgery, NCT = neoadjuvanter Chemotherapie, OS = overall survival, OP = Operation, PFS = progression free survival, RCT = randomized controlled trial

#### Kurzportraits der 4 systematischen Reviews

**Bristow et al. 2007** stellen auf der Basis von 3 RCTs (Redman 1994, van der Burg 1995, Rose 2004) und 6 Beobachtungsstudien für Frauen im FIGO Stadium IIB, III oder IV fest, dass IDS keinen zusätzlichen Nutzen bringt bei primärer nicht-optimaler chirurgischer Tumorentfernung (Residualtumor > 1 cm). Standard bliebe der Ansatz einer primär optimalen chirurgischen Tumorentfernung mit einem angestrebten

Residualtumor < 1 cm. Eine neoadjuvante Chemotherapie bietet für die wenigen Patientinnen eine Alternative, die primär keine maximale Tumorentfernung durch einen onkologisch spezialisierten Gynäkologen erhalten könnten (unresektabel). Die Autoren weisen aber daraufhin, dass hier die Auswahlkriterien und die wirksamste Therapieform noch definiert werden müssen. Bristow et al. 2007 sehen ein schlechteres Gesamtüberleben für Frauen, die primär eine Chemotherapie erhalten gegenüber Patientinnen mit einer primär chirurgischen Tumorentfernung. Sie beschreiben den Überlebensnachteil für jeden neoadjuvant erhaltenen Zyklus mit jeweils 4,1 Monaten.

**Morrison et al. 2007** untersuchen, ob bei FIGO Stadium III-IV primär eine Chemotherapie eingesetzt oder chirurgisch vorgegangen werden soll. Es fand sich ein RCT mit 85 Patientinnen, der keinen Unterschied. Das mediane Follow-up lag bei 32 Monaten (Range 8-98 Monate; Liu et al. 2004). Die Autoren sehen keinen Grund, von der bisherigen Strategie abzuweichen, zunächst zu operieren mit folgender Chemotherapie. Unsicher sei, ob eine neoadjuvante Therapie bei inoperablen Patientinnen von Nutzen ist, was aber nicht abgesichertes Verfahren gelte (*remains non-gold standard treatment*).

**Tangjitgamol et al. 2010** untersuchen, ob „Interval Debulking Surgery“ nach neoadjuvanter Chemotherapie (NCT-IDS) für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom einen Nutzen bringt im Vergleich zu primärem Debulking mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (PD-ACT). Sie stützen ihre Analyse auf die gleichen 3 RCTs wie Bristow et al 2008 und finden wiederum keinen statistisch signifikanten Unterschied für das OS für NCT-IDS gegenüber PD-ACT: Hazard Ratio (HR) = 0,80, 95%-Konfidenzintervall: 0,61-1,06. In zwei der Studien (Redman 1994, van der Burg 1995) war der Eingriff nicht von einem onkologisch spezialisierten Gynäkologen vorgenommen worden oder die Operation war weniger umfassend (Tumorrest > 1cm): Hier zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein signifikanter Nutzen für das Gesamtüberleben für NCT-IDS gegenüber PD-ACT: HR = 0,68; 95%- Konfidenzintervall 0,53 - 0,87, aber nicht für das progressionsfreie Überleben (PFS: HR:= 0,88; 95% KI 0,57 - 1,33). Bezüglich der toxischen Reaktionen war kein Unterschied in den beiden Therapiearmen festzustellen. In den drei Studien fanden sich allerdings nur spärliche Informationen zu adversen Reaktionen oder zur Lebensqualität. Die Autoren schließen, dass es keine hinreichende Evidenz gäbe zur Beantwortung der Frage, ob NCT-IDS besser geeignet ist als PD-ACT für Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Wenn ein Nutzen für die NCT-IDS festzustellen sei, dann nur in der Untergruppe der von nicht onkologisch spezialisierten Gynäkologen operierten Frauen und damit einhergehendem größerem Tumorrest.

Tabelle 26: Evidenztabelle zu Primärstudien zu neoadjuvanter Chemotherapie und Interval Debulking Surgery

Erstautor, Jahr Land	Studientyp Anzahl Patientinnen TU-Stadium	Fragestellung	Intervention	Kontrolle	Ergebnis	Bewertung
Pölcher et al. 2009, Deutschland „PRIMOVAR-Studie“ [221]	RCT Outcome: OS und PFS n=83, Stadium IIIC oder IV n=40 nach 3 Zyklen n=43 nach 2 Zyklen	2 neoadjuvante Therapieformen werden verglichen. Kein Vergleich mit primärer Chirurgie	2 von 6 Zyklen präoperativ	3 von 6 Zyklen präoperativ	Keine Unterschiede: 1) PFS: Median 12,2 versus 12.5 Monate; p=0,77 OS: Median 24,1 versus 28.8 Monate, p=0,87 neoadjuvante Chemotherapie schon nach 2 Zyklen effektiv	Kein Beitrag zur Frage, ob zunächst neoadjuvante oder primär chirurgische Therapie erfolgen soll. Allenfalls Beitrag, ob 2 oder 3 adjuvante Zyklen gewählt werden sollen. Für diese Frage hat Studie allerdings keine hinreichende Power.
Vergote et al. 2010, EORTC [207]	RCT in 59 Institutionen 4 Jahre Rekrutierung, 3 Jahre Mindest-Follow-UP n=632 Stadium IIIC oder IV mit epithelalem Ovarialkarzinom (ca 85%) Tuben-karzinom oder primärem Peritonealkarzinom 61,6% hatten Metastasen > 10 cm	1) Überleben 2) adverse Effekte, Lebensqualität und progressions-freies Überleben	NCT-IDS	PD-ACT	Kein Unterschied: HR: 0.98 (einseitiger Test, daher 90% KI: 0,84-1,13; p = 0,01 für Nicht-Unterlegenheit HR für fortschreitende Erkrankung < 1,01 (90% KI, 0,89 -1,15).	RCT mit geringer Power bei unauffälligem HR. Nur einseitig getestet.

Kehoe et al 2015 UK, Neuseeland „CHORUS“ trial [222]	RCT in 87 Institutionen 6 Jahre Rekrutierung, 3,75 Jahre Mindest-Follow-UP n=550 Stadium III (75%) oder IV (25%) mit epitheliale Ovarialkarzinom Tuben- karzinom oder primärem Peritonealkarzinom	OS	NCT-IDS	PD-ACT	Kein Unterschied: HR für OS: 0.87 (einseitiger Test zum $\alpha=0.1$ , daher einseitiges 90% KI mit oberem Limit 0.98 ( $<1.18$ im Prüfplan definierte Nicht- Unterlegenheits-Marge) gezeigt; 95%KI: 0.72-1.05	RCT mit Nachweis von Nicht-Unterlegenheit der NCT-IDS, wobei die Qualität der Interventionen von Kritikern in Zweifel gezogen wurde
---	--	----	---------	--------	---	---

Abkürzungen: CT = Chemotherapie, IDS = Interval Debulking Surgery, NCT = neoadjuvanter Chemotherapie, OS = overall survival, RCT = randomized controlled trial

### Kurzportraits der 2 Originalarbeiten

**Pölcher et al. 2009** verabreichen in der PRIMOVAR -Studie, einem RCT mit 83 Patientinnen, entweder 2 oder 3 der insgesamt 6 Chemotherapiezyklen präoperativ an Frauen im Stadium IIIC oder IV und prüfen, ob es einen Unterschied bezüglich OS und PFS gibt. Die Studie leistet keinen Beitrag zur Frage, ob zunächst neoadjuvante oder primär chirurgische Therapie, da in beiden Therapiearmen neoadjuvant behandelt wurde. Studie allenfalls relevant bei der Frage, wie viele der insgesamt zu verabreichenden Chemotherapiezyklen präoperativ zu verabreichen sind. Die Studie ist klein und wahrscheinlich ohne ausreichende Power, um die gestellte Frage zu untersuchen.

**Vergote et al. 2010** prüften mittels multizentrischem RCT (632 Patientinnen), ob bei einem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom (fast alle im FIGO Stadium IIIC-IV) zunächst mit einer neoadjuvanten Chemotherapie begonnen werden soll, gefolgt von *interval debulking* (NCT-IDS) oder primär chirurgisch vorgegangen werden soll mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (PD-ACT). Das Hazard Ratio für Tod bei einer neoadjuvanten Chemotherapie war 0.98 (einseitiger Test, daher 90% KI: 0,84-1,13;  $p = 0,01$  für Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority)). Das Hazard Ratio für fortschreitende Erkrankung war 1,01 (90% KI, 0,89 -1,15). Das Ausmaß der Resektion (residualer Tumor  $\leq 1$  cm) hatte den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Autoren schlussfolgern, dass eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließendem Interval-Debulking vergleichbar abschneidet bezüglich des Überlebens wie eine primär eingesetzte chirurgische Intervention für Patientinnen im Stadium IIIC oder IV (statistisch kein Unterschied). Im Vordergrund stehe die möglichst komplette Resektion für ein möglichst günstiges Outcome – gleichgültig ob nach neoadjuvanter Therapie eingesetzt oder als primär-chirurgische Maßnahme. Es konnte nicht nach Größe des Residualtumors unterschieden werden bzw. es werden keine Subgruppenanalysen angeboten.

### Übrigen Reviewarbeiten

Die übrigen Reviewarbeiten wurden allesamt verworfen wegen unzureichender methodischer Qualität.

**5.2.4.8.3. Zusammenfassung**

Die aussagekräftigsten Befunde sind im Cochrane Review von Tangjitgamol et al. 2010 zu finden. Der aktuelle RCT von Vergote 2010 konnte dort noch nicht berücksichtigt werden. Während Tangjitgamol nur einen Vorteil sahen für NCT-IDS gegenüber PD-ACT bei den Frauen, die nicht von einem onkologisch qualifizierten Gynäkologen operiert worden waren, prüfte Vergote nur auf Gleichstand der beiden Verfahren ohne den statistischen Anspruch, mittels zweiseitigem Test mögliche Unterschiede für NCT-IDS gegenüber PD-ACT zu detektieren. Für den Gleichstand beider Verfahren sprechen nun mehrere RCTs und eine Metaanalyse, so dass man die Evidenz für Gleichstand mit einem LoE von 1 bewerten kann.

Hieraus abzuleiten, die Verfahren stünden gleichberechtigt nebeneinander und man könne empfehlen, der Operateur könne sich mit der betroffenen Patientin je nach persönlichem Ermessen auf eines der beiden Verfahren verständigen – da kein Unterschied beim Überleben zu erwarten ist – erscheint zu früh. Weitere Studien sollten dies prüfen und in beiden Gruppen dafür sorgen, dass bei der primären OP bzw. der IDS ein möglichst kleiner Resttumor verbleibt und die Frau von onkologisch qualifizierten Gynäkologen operiert wird, siehe auch die kritische Aussage von NICE 2011 zu dieser Studie und dieser Frage. Diese Empfehlung hätte dann einen niedrigen Rang (Grade)

**5.2.4.9. Fragestellung: Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorsektion beim fortgeschrittenem OC?****5.2.4.9.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews****Tabelle 27: Leitliniensaussagen zur die Second-Look-OP**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Second-look procedures should only be undertaken in the context of a research setting	Key point	n.a.	[223-232]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

**5.2.4.9.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[223–243]

## 5.2.5. Themenkomplex V: Systemische Primärtherapie

5.2.5.1. Fragestellung: Gibt es Subgruppen (z.B. histologischer Typ, Grading, Stagingqualität, etc.) von Patientinnen mit frühem OC, die mehr oder weniger oder gar nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?

5.2.5.1.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 28: Leitlinienaussagen zu Subgruppen, die nicht von adjuvanter Chemotherapie profitieren

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
NICE	Do not offer adjuvant chemotherapy to women who have had optimal surgical staging and have low-risk stage I disease (grade 1 or 2, stage Ia or 1b).	Key priority	n.a.	[157]
	Offer women with high-risk stage I disease (grade 3 or stage Ic) adjuvant chemotherapy consisting of six cycles of carboplatin.	n.a.		
	Discuss the possible benefits and side effects of adjuvant chemotherapy with women who have had suboptimal surgical staging and appear to have stage I disease.	n.a.		
Australian	Adjuvant chemotherapy with a platinum agent is recommended for patients with high grade or clear cell histology because they are known to have a higher relapse rate.	n.a.	II	[244-246]
	Patients with stage IA or IB well or moderately differentiated tumours do not require adjuvant chemotherapy because their risk of relapse is low, and the toxicity not justified.	n.a.	II	
	Adjuvant chemotherapy is not indicated in patients with borderline tumours (unless invasive implants are confirmed histologically).	n.a.	II	

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, NICE= National Institute for Health and Care Excellence,

**Tabelle 29: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zu Subgruppen, die nicht von adjuvanter Chemotherapie profitieren**

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Winter- Roach et al. 2009	Five randomised controlled trials (RCTs), enrolling 1277 women, with 46 to 110 months follow- up,	OS	<p><i>Post-surgery (adjuvant) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer</i></p> <p>Chemotherapy with platinum containing drugs given after surgery to remove ovarian cancers that have not spread beyond the pelvis saves lives but is probably unnecessary when the tumour is proven to have not spread outside of the ovary, particularly if the specific cell type is not aggressive.</p>	[157]

Abkürzungen: OS = overall survival, RCT = randomized controlled trial

**Tabelle 30: Angaben von Studien zur adjuvanter Chemotherapie aus Winter-Roach et al. 2009**

Studien	Patienten	Intervention	5-Jahres-Überleben	Statistik	Unerwünschte Effekte	Kommentare
ICON1 [247]	447 FIGO I-III 93% FIGO I	Unmittelbare adjuvante platinbasierte Chemotherapie vs Behandlung bei Progression	OS 79% ( adjuvanter Arm) vs.70% (keine Behandlung)	Hazard Ratios OS 0.66; KI 0.45- 0.97; P=0.03	Nicht berichtet	Überlebensvorteil mit adjuvanter Therapie
ACTION [246]	448 FIGO Ia- Ib grade II-III FIGO Ic-IIa	Unmittelbare adjuvante platinbasierte Chemotherapie vs Behandlung bei	OS 85% (adjuvanter Arm) vs. 78% (keine Behandlung)	Hazard Ratios OS 0.69 (KI 0.44- 1.08; P=0.10) RFS 0.63 (KI 0.43-	Nicht berichtet	Subgruppenanalyse zeigte signifikant schlechteres Überleben für



Studien	Patienten	Intervention	5-Jahres-Überleben	Statistik	Unerwünschte Effekte	Kommentare
	FIGO I-IIIa clear cell	Progression Cisplatin Dosis=75mg/m <sup>2</sup> Carboplatin Dosis =350mg/m <sup>2</sup>		0.92; P=0.02)		Patientinnen mit nicht-optimalem Staging im Beobachtungsarm.
Trope [248]	162 High risk Stadium I 36% der Patientinnen hatten low-volume Tumorrest	Carboplatin 6 Zyklen Q28/7 AUC=7 vs. Chemo bei Progression	Kein Unterschied zwischen den Armen. DFS 70% vs 71%, OS 86% vs 85%	Log-rank Test DFS P=0.41 OS P=0.43 Hazard Ratios DFS 0.98 (KI 0.52- 1.83) DSS 0.94 (KI 0.37- 2.36)	Nicht berichtet	
Young [244]	92; 48 Behandlung, 44 Beobachtung	Melphalan vs. keine weitere Behandlung	DFS 91% vs. 98% OS 94% vs.98%	Log-rank Test DFS P=0.41 OS P=0.43	Melphalan: 16% hatten schwerwiegende Myelosuppression. 26% hatten GI-Nebenwirkungen. Ein Todesfall (aplastische Anämie) 6 Jahre nach Abschluss der Behandlung.	Unterpowert, um einen wirklichen Unterschied zu zeigen
Bolis [249]	85 FIGO (1976) IA-IB Grad 2 und 3	Cisplatin 50mg/m <sup>2</sup> × 6 cycles Q28/7 vs. keine weitere Behandlung	DFS 83% vs.64% OS 88% vs. 82%	Hazard Ratios DFS 0.50 (KI 0.21- 1.19, p=0.17) OS 1.20 (KI 0.46- 3.1, p=0.71)	Nausea und Emesis in mehr als zwei Drittel der Patientinnen im Cisplatin-Arm. Schwerwiegend in weniger als 10%. Leukopenie 14% Thrombozytopenie 8% Neurologische Toxizität 6% Renale Toxizität 7%	Es gab in beiden Armen Patientinnen mit Tumorrest.

Studien	Patienten	Intervention	5-Jahres-Überleben	Statistik	Unerwünschte Effekte	Kommentare
Abkürzungen: AUC = Area under the curve, DFS = disease free survival, DSS = disease specific survival, HR = hazard ratio, KI = Konfidenzintervall, OC = ovarian carcinoma, OP = Operation, OS = overall survival, OR = odds ratio, PFS = progression free survival, PPV = positive predictive value, RCT: randomized controlled trial, RFS = relapse free survival, RR = risk ratio						

#### 5.2.5.1.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[157, 163, 244–246, 250–253]

#### 5.2.5.2. Fragestellung: Was ist die optimale Therapie beim frühen OC (Substanzen, Mono- oder Kombination, Dauer der Therapie)?

##### 5.2.5.2.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 31: Leitlinienaussagen zur optimalen systemischen Therapie beim frühen OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Platinum-based adjuvant chemotherapy improves recurrence-free and overall survival in women with surgically resected early ovarian cancer who are at high risk of relapse	n.a.	II	[167, 247]
SIGN 75	Carboplatin can be offered to all early stage epithelial ovarian cancer patients. Chemotherapy for patients with disease confined to the ovaries where the tumour is well differentiated (FIGO stage 1a grade 1 and FIGO stage 1b grade 1, see Annexes 1 and 2), may be deferred if optimal surgery has been performed.	B Good practice point	1+ n.a.	[167, 246, 247, 254]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network,

#### 5.2.5.2.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[167, 185, 246, 247, 254-264].

### 5.2.5.3. Fragestellung: Welche ist/sind die derzeitigen Standardtherapie(n) (Substanzen, Applikationswege [intravenös, intraperitoneal incl. HIPEC], Therapiedauer, etc.) beim fortgeschrittenen OC?

#### 5.2.5.3.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 32: : Leitliniensaussagen zur systemischen Standardtherapie beim fortgeschrittenen OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	First line chemotherapy treatment of epithelial ovarian cancer should include a platinum agent either in combination or as a single agent, unless specifically contraindicated.	A	1++	[265-271]
	Carboplatin is the platinum drug of choice in both single and combination therapy.	A	1++	
	Paclitaxel is recommended in combination therapy with platinum in the first line post- surgery treatment of epithelial ovarian cancer where the potential benefits justify the toxicity of the therapy.	A	1++, 1+	
	Patients who choose less toxic therapy or who are unfit for taxanes should be offered single agent carboplatin.	A	1++, 1+	
Australian	The first line treatment of advanced ovarian cancer ideally should include a platinum compound. It is currently recommended that standard first line chemotherapy should be a combination of carboplatin (AUC x 6) and paclitaxel (175 mg/ m <sup>2</sup> ) given every three weeks. In patients unsuitable for combination therapy (on the basis of either concurrent medical conditions, performance status or by patient preference) single agent carboplatin is an effective and acceptable treatment for advanced ovarian cancer.	n.a.	I	[265, 272-274]
		n.a.	II	
		n.a.	II	
NICE	Do not offer intraperitoneal chemotherapy to women with ovarian cancer except as part of a clinical trial.	Key priority	n.a.	[275-277]
SIGN 75	Intraperitoneal therapy should not be routinely offered outwith clinical trials.	Good practice point	n.a.	[278, 279]
Australian	Although intraperitoneal chemotherapy is not recommended as standard therapy its use may be considered on an individual patient basis at a designated cancer centre	n.a.	II	[280]

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, NICE= National Institute for Health and Care Excellence, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network,				

#### 5.2.5.3.1.1. Systematische Reviews, HTA-Berichte

Tabelle 33: Evidenztabelle zu systematischen Übersichtsarbeiten zur systemischen Therapie beim fortgeschrittenen OC

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Jaaback and Johnson 2006	RCT	OS, QoL	This analysis establishes the benefit of IP chemotherapy. It increases overall survival and progression free survival from advanced ovarian cancer. The results of this meta-analysis provide the most reliable estimates of the relative survival benefits of IP over IV therapy and should be used as part of this decision making process. However, the potential for catheter related complications and toxicity needs to be considered when deciding on the most appropriate treatment for each individual woman. The optimal dose, timing and mechanism of administration cannot be addressed from this meta-analysis. This needs to be addressed in the next phase of clinical trials.	[276]
Abkürzungen: OS = overall survival, QoL = quality of life, RCT: randomized controlled trial					

#### 5.2.5.3.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[265–274, 281–284]

#### 5.2.5.4. Fragestellung: Welche Rolle spielen Dosisdichte und Dosisintensität beim fortgeschrittenen OC?

##### 5.2.5.4.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 34: Leitlinienaussagen zu Dosisdichte und Dosisintensität beim fortgeschrittenen OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	The use of chemotherapy protocols utilising high dose therapy should only be offered as part of an appropriately designed clinical trial.	n.a.	IV	[285]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

##### 5.2.5.4.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[276, 285–296] [297–300]

Tabelle 35: Evidenztabelle der Primärliteratur zu Dosisdichte und Dosisintensität

Erstautor, Jahr	Studie	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenzlevel
Van der Burg ME et al. 2014 [297]	Phase III trial weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum, Eur J Cancer 2014	Randomized phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer.	Of 267 eligible patients, 133 received PCw and 134 PC3w. The first 105 patients received cisplatin, after protocol amendment the subsequent 162 patients received carboplatin. No benefit in terms of OS, PFS or RR for a weekly regimen nor for extended chemotherapy as first-line treatment for EOC in European patients. Median PFS 18.5 months for weekly protocol vs. 16.4 months for 3-weekly regimen. For OS 44.8 vs. 41.1 months.	No benefit in terms of OS, PFS or RR for a weekly regimen nor for extended chemotherapy as first-line treatment for EOC in European patients.	1-

Pignata S et al. 2014 [298]	MITO-7 trial, Lancet Oncol 2014	<p>Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomized, multicenter, open-label, phase 3 trial.</p> <p>Coprimary endpoints were progression-free survival and quality of life (assessed by the Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Trial Outcome Index [FACT-O/TOI] score)</p>	<p>822 patients were enrolled into the study; 12 withdrew their consent immediately after randomisation and were excluded, and 810 were eligible for analysis.</p> <p>After median follow-up of 22.3 months (IQR 16.2-30.9), 449 progression-free survival events were recorded.</p> <p>No PFS improvement HR 0.96. but whereas in the 3-weekly protocol worsening of at every cycle was present, in the weekly schedule after transient worsening at week 1, quality of life remained stable.</p>	Better quality of life with the weekly regimen in comparison to the 3-weekly protocol.	1+
Harano K et al. 2014 [299]	JCOG3016, Ann Oncol 2014	Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncol	The overall QoL did not differ significantly between the two treatment groups up to 12 months after randomization (p=0.46). QoL according to the FACT-T subscale was significantly lower in the dose-dense group than in the conventional regimen.	Dose-dense weekly paclitaxel plus carboplatin does not decrease overall QoL compared with conventional regime.	1+

		Group Trial (JCOG3016).			
Chan et al 2016 [300]	GOG 0262 Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer	to determine whether dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin would prolong progression-free survival as compared with paclitaxel and carboplatin administered every 3 weeks among patients receiving and those not receiving bevacizumab.	692 patients were enrolled, 84% of whom opted to receive bevacizumab. In ITT analysis, weekly paclitaxel was not associated with longer progression-free survival than paclitaxel administered every 3 weeks (14.7 months and 14.0 months, respectively; hazard ratio for disease progression or death, 0.89; 95% confidence interval [CI], 0.74 to 1.06; P=0.18). Among patients who did not receive bevacizumab, weekly paclitaxel was associated with progression-free survival that was 3.9 months longer than that observed with paclitaxel administered every 3 weeks (14.2 vs. 10.3 months; hazard ratio, 0.62; 95% CI, 0.40 to 0.95; P=0.03). However, among patients who received bevacizumab, weekly paclitaxel did not significantly prolong progression-free survival, as compared with paclitaxel administered every 3 weeks (14.9 months and 14.7 months, respectively; hazard ratio, 0.99; 95% CI, 0.83 to 1.20; P=0.60). A test for interaction that assessed homogeneity of the treatment effect showed a significant difference between treatment with bevacizumab and without bevacizumab (P=0.047). Patients who received weekly paclitaxel had a higher rate of grade 3 or 4 anemia than did those who received paclitaxel every 3 weeks (36% vs. 16%), as well as a higher rate of grade 2 to 4 sensory neuropathy (26% vs. 18%); however, they had a lower rate of grade 3 or 4 neutropenia (72% vs. 83%).	Overall, weekly paclitaxel, as compared with paclitaxel administered every 3 weeks, did not prolong progression-free survival among patients with ovarian cancer.	1+

### 5.2.5.5. Fragestellung: Profitieren Patientinnen mit fortgeschrittenem OC von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie (z.B. medikamentös, strahlentherapeutisch, etc.)?

#### 5.2.5.5.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 36: Leitlinienaussagen zur Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beim fortgeschrittenem OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	The use of maintenance or consolidation chemotherapy should only be offered as part of an appropriately designed clinical trial.	n.a.	II	[301, 302]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

#### 5.2.5.5.2. Systematische Reviews, HTA-Berichte

Tabelle 37: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zu Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapien beim fortgeschrittenem OC

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Mei et al. 2010	RCT	OS, PFS	There is no evidence to suggest that the use of platinum agents or doxorubicin used as maintenance chemotherapy is more effective than observation alone. Further investigations regarding the effect of paclitaxel used as maintenance chemotherapy are required.	[303]

Abkürzungen: OS = overall survival, PFS = progression free survival, RCT = randomized controlled trial

#### 5.2.5.5.3. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[283, 284, 301–308] [309–313]



Tabelle 38: Evidenztabelle Primärliteratur zu Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapien beim fortgeschrittenem OC

Erstautor, Jahr	Studie	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenz-level
Oza AM et al. , 2015 [310]	ICON7, Lancet Oncol 2015 final overall survival results	Standard chemotherapy with or without bevacizumab with newly diagnosed ovarian cancer: overall survival results of a phase 3 randomised trial.	<p>1528 women were enrolled and randomly assigned to receive chemotherapy (n=764) or chemotherapy plus bevacizumab (n=764)</p> <p>Median follow-up at the end of the trial on March 31, 2013, was 48.9 months (IQR 26.6-56.2), at which point 714 patients had died.</p> <p>No overall survival benefit of bevacizumab was recorded (restricted mean survival time 44.6 months [95% CI 43.2-45.9] in the standard chemotherapy group vs 45.5 months [44.2-46.7] in the bevacizumab group; log-rank p=0.85). In an exploratory analysis of a predefined subgroup of 502 patients with poor prognosis disease, 332 (66%) died (174 in the standard chemotherapy group and 158 in the bevacizumab group), and a significant difference in overall survival was noted between women who received bevacizumab plus chemotherapy and those who received chemotherapy alone (restricted mean survival time 34.5 months [95% CI 32.0-37.0] with standard chemotherapy vs 39.3 months [37.0-41.7] with bevacizumab; log-rank p=0.03). However, in non-high-risk patients, the restricted mean survival time did not differ significantly between the two treatment groups (49.7 months [95% CI 48.3-51.1]) in the standard chemotherapy group vs 48.4 months [47.0-49.9] in the bevacizumab group; p=0.20). An updated analysis of progression-free survival showed no difference between treatment groups.</p>	<p>Significant prolongation of PFS, but no improvement of OS for whole study population, but in the predefined subgroup of high risk patients significant prolongation of PFS and OS</p> <p>Trial that was responsible for approval of bevacizumab in advanced ovarian cancer (FIGO &gt;= IIIb).</p>	1+
Burger Ra et al. 2013 [309]	GOG 0218, Gynecol Oncol	Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a	Independent radiologic review confirmed a significant PFS prolongation with Bevacizumab plus carboplatinum and paclitaxel followed by maintenance therapy with bevacizumab alone (median PFS 19.1 vs. 13.1 with placebo in combination	Confirmed significant prolongation of PFS after independent radiologic review with Bevacizumab	1+

	2013 results of independent radiologic review	phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.	with carboplatinum/taxane.	plus carboplatinum/taxane followed by bevacizumab monotherapy.	
du Bois et al. 2014 [311]	AGO-OVAR16 trial, J Clin Oncol 2014	Maintenance therapy after adjuvant chemotherapy with pazopanib, placebo controlled	940 patients included Maintenance pazopanib prolonged progression-free survival compared with placebo (hazard ratio [HR], 0.77; 95% CI, 0.64 to 0.91; P = .0021; median, 17.9 v 12.3 months, respectively). Interim survival analysis based on events in 35.6% of the population did not show any significant difference. Grade 3 or 4 adverse events of hypertension (30.8%), neutropenia (9.9%), liver-related toxicity (9.4%), diarrhea (8.2%), fatigue (2.7%), thrombocytopenia (2.5%), and palmar-plantar erythrodysesthesia (1.9%) were significantly higher in the pazopanib arm. Treatment discontinuation related to adverse events was higher among patients treated with pazopanib (33.3%) compared with placebo (5.6%).	PFS improvement of 5.6 months with pazopanib as maintenance therapy in comparison to placebo after response to platinum/taxane-based chemotherapy in advanced ovarian cancer  Significant longer PFS for pazopanib as maintenance therapy in comparison to placebo	1+
Floquet et al 2015 [312]	AGO-OVAR16 trial, results of independent radiologic review	Maintenance therapy after adjuvant chemotherapy with pazopanib, placebo controlled	Results for PFS by blinded independent central review were similar (median 15.4 vs 11.8 months; HR = 0.802, 95% CI: 0.678-0.949; P = 0.0084).	By investigator and blinded independent central review assessments, maintenance therapy with pazopanib in AEOC provided a significantly longer PFS than placebo. The good overall concordance between INV and BICR assessments, as well as HR and P value consistency, supports the reliability of investigator-	1+

				assessed PFS as the primary endpoint in AGO-OVAR16.	
du Bois et al 2016 [313]	AGO-OVAR12 trial	<p>investigated the combination of nintedanib with standard carboplatin and paclitaxel chemotherapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer</p> <p>The primary endpoint was investigator-assessed progression-free survival analysed in the intention-to-treat population.</p>	<p>1366 patients were randomly assigned (2:1): 911 to the nintedanib group and 455 to the placebo group</p> <p>486 (53%) of 911 patients in the nintedanib group experienced disease progression or death compared with 266 (58%) of 455 in the placebo group. Median progression-free survival was significantly longer in the nintedanib group than in the placebo group (17.2 months [95% CI 16.6-19.9] vs 16.6 months [13.9-19.1]; hazard ratio 0.84 [95% CI 0.72-0.98]; p=0.024). The most common adverse events were gastrointestinal (diarrhoea: nintedanib group 191 [21%] of 902 grade 3 and three [<math>&lt;1\%</math>] grade 4 vs placebo group nine [2%] of 450 grade 3 only) and haematological (neutropenia: nintedanib group 180 [20%] grade 3 and 200 (22%) grade 4 vs placebo group 90 [20%] grade 3 and 72 [16%] grade 4; thrombocytopenia: 105 [12%] and 55 [6%] vs 21 [5%] and eight [2%]; anaemia: 108 [12%] and 13 [1%] vs 26 [6%] and five [1%]).</p>	<p>Nintedanib in combination with carboplatin and paclitaxel is an active first-line treatment that significantly increases progression-free survival for women with advanced ovarian cancer, but is associated with more gastrointestinal adverse events.</p>	1+

Tabelle 39: Evidenztabelle von Primärstudien zu Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapien beim fortgeschrittenem OC

Referenz , Studientyp	N	Patientenmerkmale	Intervention / Kontrolle	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Methodik (Rando/ Blind/ITT)	Be-merkung	LoE
Pecorelli et al. 2009 [305]	200	Patients with stages IIb to IV disease in clinical or pathologic complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy	six courses of paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks vs. observation	median FU 43.5 mo; 107 (54%) PFS events	primary endpoint PFS; OS	median PFS: maintenance: 34 (19-49) mo, control: 30 (17-53) mo  In conclusion, although six courses of consolidation paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks are feasible and well tolerated, they do not prolong PFS or OS in patients with advanced epithelial ovarian cancer who were in pathologic or clinical complete response after first-line paclitaxel-/platinum-based regimens.	randomisiert, open-label, ITT	Nur 200 von 250 geplanten Pat. rekrutiert.	1-

Referenz, Studientyp	N	Patientenmerkmale	Intervention / Kontrolle	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Methodik (Rando/Blind/ITT)	Bemerkung	LoE
Berek et al. 2009 [304]	373	Patients with stage III to IV ovarian cancer with preoperatively elevated CA 125 and objectively defined characteristics	maintenance oregovomab vs. placebo	median follow-up of 29 months	primary endpoint time to relapse (TTR, from randomisation); OS; QoL FACT-O	TTR: The median time to relapse was 10.3 months (95% KI, 9.7 to 13.0 months) for oregovomab and 12.9 months (95% KI, 10.1 to 17.4 months) for placebo (P=0.29). There were no statistically significant differences between the groups. OS: Survival data were immature at the time of this analysis. Median survival was not estimable for either treatment group (data not shown).	randomisiert (2:1 verum:placebo), ITT		1+
Burger et al. 2011 [283]	1873	newly diagnosed stage III (incompletely resectable) or stage IV epithelial ovarian cancer	All three [arms] included chemotherapy consisting of intravenous paclitaxel at a dose of 175 mg per square meter of body-surface area, plus carboplatin at an area under the curve of 6,	median: 17.4 mo 1201 (64%) PFS events	primary endpoint PFS; OS; QoL FACT-O; Safety	primary endpoint PFS: The median progression-free survival was 10.3 months in the control group, 11.2 in the bevacizumab-initiation group, and 14.1 in the bevacizumab-throughout group. Relative to control treatment, the hazard ratio for progression or death was 0.908 (95% confidence	3-armig, randomisiert, placebo-kontrolliert, ITT	The primary end point was initially specified as overall survival but was changed to	1+

Referenz , Studien- typ	N	Patienten- merkmale	Intervention / Kontrolle	Follow- up	Outcomes	Ergebnisse	Methodik (Rando/ Blind/ITT)	Be- merkung	LoE
			for cycles 1 through 6, plus a study treatment for cycles 2 through 22, each cycle of 3 weeks' duration. Kontrolle: chemotherapy with placebo added in cycles 2 through 22; bevacizumab-initiation treatment was chemotherapy with bevacizumab (15 mg per kilogram of body weight) added in cycles 2 through 6 and placebo added in cycles 7 through 22. Bevacizumab-throughout treatment was chemotherapy with bevacizumab added in cycles 2 through 22.			interval [KI], 0.795 to 1.040; P = 0.16) with bevacizumab initiation and 0.717 (95% KI, 0.625 to 0.824; P<0.001) with bevacizumab throughout.  OS: no significant difference		progression-free survival during the trial (see the Discussion section).	

Referenz, Studientyp	N	Patientenmerkmale	Intervention / Kontrolle	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Methodik (Rando/Blind/ITT)	Bemerkung	LoE
Perren et al. 2011 [284]	1528	After surgery, women were eligible for enrollment if they had histologically confirmed, highrisk, early-stage disease (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stage I or IIA and clear-cell or grade 3 tumors) or advanced (FIGO stage IIB to IV)	Women were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive carboplatin (area under the curve [AUC], 5 or 6) and paclitaxel (175 mg per square meter of body-surface area), given every 3 weeks for 6 cycles (standard-chemotherapy group), or to the same regimen plus bevacizumab (7.5 mg per kilogram of body weight), given concurrently every 3 weeks for 5 or 6 cycles and continued for 12 additional cycles or until disease progression (bevacizumab group). Bevacizumab was omitted at cycle 1 to avoid delayed wound healing if	Median: 28 mo; 934 (61%) PFS events (updated analysis)	primary endpoint PFS; OS; Tumor response; QoL QLQ-C30 and QLQ-OV28; Safety	PFS (updated analysis): A long-term improvement in progression-free survival was seen with bevacizumab, as compared with standard therapy, with median durations of 19.8 months in the bevacizumab group and 17.4 months in the standard-therapy group, and corresponding restricted means of 24.1 months and 22.4 months at 42 months (hazard ratio for progression or death in the bevacizumab group, 0.87; 95% KI, 0.77 to 0.99; P = 0.04).  OS (updated analysis): A comparison of the Kaplan-Meier curves resulted in a hazard ratio for death in the bevacizumab group of 0.85 (95% KI, 0.69 to 1.04; P = 0.11).	randomisiert, open-label, ITT	The benefits with respect to both progression-free and overall survival were greater among those at high risk for disease progression.	1+

Referenz , Studientyp	N	Patientenmerkmale	Intervention / Kontrolle	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Methodik (Rando/ Blind/ITT)	Bemerkung	LoE
		epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer (based on local histopathological findings). ECOG 0-2	chemotherapy was started within 4 weeks of surgery.						

Abkürzungen: AUC = Area under the curve, DFS = disease free survival, DSS = disease specific survival, FU = Fluorouracil, HR = hazard ratio, ITT = intention to treat, KI = Konfidenzintervall, OC = ovarian carcinoma, OP = Operation, OS = overall survival, OR = odds ratio, PFS = progression free survival, PPV = positive predictive value, QoL = quality of life, QLQ-OV28 = Quality of Life Questionnaire - Ovarian Cancer Module, RCT: randomized controlled trial, RFS = relapse free survival, RR = risk ratio, TTR = time to relapse



Referenz	Grund für Ablehnung
Rochet et al. 2011 [314]	oth: Paper beschreibt ein geplantes Protokoll. Keine Resultate berichtet.
Geller et al. 2011 [315]	Ind
Hess et al. 2011 [308]	n.a.
Pomel et al. 2010 [307]	LoE_2
Penson et al. 2010 [306]	Ind
Gründe für Ablehnung (LoE_xy = Evidenzlevel [xy durch das LoE ersetzen] ; Ind = falsche Indikation; Pop = falsche Population ; Lab = Laborstudie ; oth = sonstige)	

**5.2.5.6. Fragestellung: Gibt es Subgruppen von Patientinnen beim fortgeschrittenem OC (z.B. histol. Typ, Grading, Tumorrest etc.), die mehr oder weniger oder gar nicht von einer bestimmten Therapie profitieren?**

**5.2.5.6.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**  
Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

**5.2.5.7. Fragestellung: Welche Rolle spielt das Therapiemonitoring (z.B. CA 125, Lebensqualität, Patient reported outcome, etc.) beim fortgeschrittenen OC?**

## 5.2.5.7.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 40: Leitlinienaussagen zum Therapiemonitoring beim fortgeschrittenen OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	During chemotherapy tumour response is assessed by clinical measurement of evaluable tumour (when present). Serum CA125 level is an important marker of response (or otherwise) to treatment. A confirmed rise of serum CA125 level to more than twice the upper limit of normal during follow up after first line chemotherapy accurately predicts tumour relapse. CA125 has a serum half-life of approximately 6 days. During the first few (probably 3) cycles of treatment, the CA125 level reflects the effects of debulking surgery as well as chemotherapy, so that a fall in CA125 cannot be taken as definite evidence of tumour response. However, if CA125 is falling, treatment should continue to six cycles.	n.a.	n.a.	[100]
Australian	A brief structured assessment of quality of life before a clinical appointment may be beneficial in identifying concerns of a woman with ovarian cancer. Psychosocial interventions can result in lower rates of anxiety and depression, reduced mood disturbances, nausea and vomiting and enhanced knowledge for cancer patients.	Key point n.a.	n.a. I	[316-322]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

## 5.2.5.7.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[316–320, 322, 323]

## 5.2.6. Themenkomplex VI: Rezidivtherapie

### 5.2.6.1. Fragestellung: Wie werden Rezidivpopulationen definiert, die eine spezifische Therapie benötigen? Wann ist eine Therapie mit welchen therapeutischen Zielen indiziert?

#### 5.2.6.1.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 41: : Leitlinienaussagen zur Definition von Rezidivpopulationen und Therapieindikationen

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	A prospective study has demonstrated that patients whose ovarian cancer recurs more than six months after the last cycle of chemotherapy (platinum sensitive) have a good chance of responding to further palliative platinum therapy. Patients whose ovarian cancer recurs within six months after the last cycle of chemotherapy (platinum resistant) have a low chance of response to further platinum chemotherapy. Such patients achieve a 10 to 40% overall response rate to active non- platinum agents.	n.a.	2+	[9, 324-328]
	Symptomatic platinum-sensitive cancer recurrence can be treated with further platinum and paclitaxel.	B	1+, 2+	
NHS TAG 91	<ul style="list-style-type: none"> <li>platinum-sensitive ovarian cancer: disease that responds to first-line platinum-based therapy but relapses 12 months or more after completion of initial platinum-based chemotherapy</li> <li>partially platinum-sensitive ovarian cancer: disease that responds to first-line platinum-based therapy but relapses between 6 and 12 months after completion of initial platinum-based chemotherapy</li> <li>platinum-resistant ovarian cancer: disease that relapses within 6 months of completion of initial platinum-based chemotherapy</li> <li>platinum-refractory ovarian cancer: disease that does not respond to initial platinum-based chemotherapy.</li> </ul>	n.a.	n.a.	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, NHS TAG = National Health Service Technology Appraisal Guidance, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

5.2.6.1.2. **Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**  
[9, 106, 324-331]

5.2.6.2. **Fragestellung: Welche Standardtherapien in Abhängigkeit der Rezidivpopulation existieren und wie sollen diese durchgeführt werden?**

5.2.6.2.1. **Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

**Tabelle 42: Leitlinienaussagen zu Standardtherapie in der Rezidivsituation**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
NHS TAG 91	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Topotecan is now only recommended for the treatment of women with platinum-refractory or platinum-resistant ovarian cancer if PLDH and paclitaxel are considered unsuitable.</li> <li>• Paclitaxel in combination with platinum-based therapy is now recommended as a treatment option for women whose disease relapses after 6 months of first-line platinum-based therapy.</li> <li>• Within these recommendations, women who have received paclitaxel as part of their first-line treatment may receive paclitaxel as part of their second-line (or subsequent) treatment.</li> <li>• PLDH is now recommended as a treatment option for women whose disease does not respond to, and those women whose disease relapses within 12 months from, initial platinum-based therapy.</li> </ul>	n.a.	n.a.	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, NHS TAG = National Health Service Technology Appraisal Guidance

**Tabelle 43: Evidenztafel von systematischen Übersichtsarbeiten zur Standardtherapie in der Rezidivsituation**

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Peng et al. 2008	Six studies including 1323 participants were eligible for this review	OS PFS	Topotecan appears to have a similar level of effectiveness as paclitaxel and PLD, though with different patterns of side effects.	[8]

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Williams et al. 2010	Randomised and non- randomised studies of tamoxifen in women with ovarian cancer who have not responded to conventional chemotherapy. Only trials involving 10 or more patients were included.	Objective Response	We are unable to make any evidence-based recommendations as we found no comparative studies assessing the effectiveness of tamoxifen in women with recurrent ovarian cancer. There is limited evidence on anti-tumour activity from phase 2 studies, but these contain no data on the effect of tamoxifen on symptom control, QOL or the prolongation of life.	[9]

Abkürzungen: PFS = progression free survival, QoL = Quality of life, OS = Overall survival,

#### 5.2.6.2.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[8, 9, 324–326, 332–341] [342] [343] [344] [345] [346]

**Tabelle 44: Evidenztabelle zu Primärliteratur wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (ehemals platin-resistentes Rezidiv)**

Erstautor, Jahr	Studie	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenzlevel
Pujade- Lauraine E t al. 2014 [342]  patient reported outcomes in . Stockler et	AURELIA trial ; J Clin Oncol 2014	Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial  Eligible patients had measurable/assessable OC that had progressed < 6	361 patients were recruited. Median duration of follow-up was 13.9 months in the CT arm versus 13.0 months in the BEV-CT arm. The PFS hazard ratio (HR) after PFS events in 301 of 361 patients was 0.48 (95% CI, 0.38 to 0.60; unstratified log-rank P < .001). Median PFS was 3.4 months with	Open-label trial. Crossover to single-agent bevacizumab was permitted after progression with chemotherapy alone. This is problematic for the interpretation of OS results.  Nearly doubling of PFS with combination of Bevacizumab and mono-chemotherapy	1+

al 2014 [347]		<p>months after completing platinum-based therapy. Patients with refractory disease, history of bowel obstruction, or &gt; two prior anticancer regimens were ineligible.</p> <p>After investigators selected chemotherapy (pegylated liposomal doxorubicin, weekly paclitaxel, or topotecan), patients were randomly assigned to single-agent chemotherapy alone or with bevacizumab (10 mg/kg every 2 weeks or 15 mg/kg every 3 weeks) until progression, unacceptable toxicity, or consent withdrawal.</p> <p>The primary end point was progression-free survival (PFS) by RECIST. Secondary end points included objective response rate (ORR), overall survival (OS), safety, and patient-reported outcomes</p>	<p>chemotherapy alone versus 6.7 months with bevacizumab-containing therapy. RECIST ORR was 11.8% versus 27.3%, respectively (P = .001).</p> <p>Grade <math>\geq</math> 2 hypertension and proteinuria were more common with bevacizumab. GI perforation occurred in 2.2% of bevacizumab-treated patients.</p> <p>The primary PRO hypothesis was that more patients receiving BEV-CT than CT would achieve at least a 15% (<math>\geq</math> 15-point) absolute improvement on the QLQ-OV28 abdominal/GI symptom subscale (items 31-36) at week 8/9. Patients with missing week 8/9 questionnaires were included as unimproved. Questionnaires from all assessments until disease progression were analyzed using mixed-model repeated-measures (MMRM) analysis. Baseline questionnaires were available from 89% of 361 randomly assigned patients. More BEV-CT than CT patients achieved a <math>\geq</math> 15% improvement in abdominal/GI symptoms at week 8/9 (primary PRO end point, 21.9% v 9.3%; difference, 12.7%; 95% CI, 4.4 to 20.9; P =</p>		
------------------	--	---	--	--	--

			<p>.002). MMRM analysis covering all time points also favored BEV-CT (difference, 6.4 points; 95% CI, 1.3 to 11.6; P = .015). More BEV-CT than CT patients achieved <math>\geq</math> 15% improvement in FOSI at week 8/9 (12.2% v 3.1%; difference, 9.0%; 95% CI, 2.9% to 15.2%; P = .003). Sensitivity analyses gave similar results and conclusions.</p> <p>Data cutoff for the final OS analysis was January 25, 2013. There was no statistically significant difference in OS between the regimens (HR, 0.85; 95% CI 0.66 to 1.08; unstratified log-rank P = .174). Median OS was 13.3 months (95% CI, 11.9 to 16.4) with CT versus 16.6 months (95% CI, 13.7 to 19.0) with BEV-CT</p>		
--	--	--	---	--	--

**Tabelle 45: Evidenztabelle zu Primärliteratur Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten platin-haltigen Therapie (ehemals platin-sensitives Rezidiv)**

Erstautor, Jahr	Studie	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenzlevel
Monk BJ et al. 2014	TRINOVA-1. Lancet Oncol 2014	Anti-angiopoietin therapy with trebananib in recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomized, multicenter, double-blind Phase 3 trial.	Paclitaxel weekly plus non-VEGF anti-angiogenesis option for women with recurrent ovarian cancer with significant prolongation in PFS (7.2 months vs. 5.4 months with placebo plus	PFS prolongation with paclitaxel plus trebananib in platinum-resistant ovarian cancer.	1+

			paclitaxel weekly).		
Aghajanian et al 2012 [345]	OCEANS PFS results	This randomized, multicenter, blinded, placebo-controlled phase III trial tested the efficacy and safety of bevacizumab (BV) with gemcitabine and carboplatin (GC) compared with GC in platinum-sensitive recurrent ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer (ROC).	Overall, 484 patients were randomly assigned. PFS for the BV arm was superior to that for the PL arm (hazard ratio [HR], 0.484; 95% CI, 0.388 to 0.605; log-rank P < .0001); median PFS was 12.4 v 8.4 months, respectively.	GC plus BV followed by BV until progression resulted in a statistically significant improvement in PFS compared with GC plus PL in platinum-sensitive ROC.	1+
Aghajanian et al 2015 [346]	OCEANS final OS results	evaluating the efficacy and safety of bevacizumab combined with gemcitabine+carboplatin (GC) for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer	At the data cutoff date (July 19, 2013), 353 patients (72.9%) had died. Median follow-up for OS was 58.2months in the experimental arm and 56.4months in the control arm. Consistent with interim analyses, median OS was comparable between arms (GC+bevacizumab: 33.6months; GC+PL: 32.9months; hazard ratio=0.95; log-rank p=0.65), and was consistent across all examined patient subgroups.	Results from final OS analysis of the phase 3 OCEANS study showed no significant difference in OS for patients treated with GC+bevacizumab compared with GC+PL.	1+
Lederman et al 2016	ICON6	Assessment of efficacy and safety of cediranib in combination with platinum-based chemotherapy and as continued maintenance	We randomly assigned 486 women between Nov 13, 2007, and Dec 23, 2011; results presented are for 456 patients randomly assigned subsequent	Cediranib, when given orally with chemotherapy and continued as maintenance, yielded a meaningful improvement in progression-free survival in women with recurrent	1+



		treatment in patients with first relapse of platinum-sensitive ovarian cancer.	to the 30mg safety phase. During a median of 19.5 months (IQR 14-26) follow-up, 113 (96%) of 118 women assigned to arm A and 141 (86%) of 164 assigned to arm C had disease progression. Median progression-free survival was 11.0 months (95% CI 10.4-11.7) in arm C and 8.7 months (7.7-9.4) in arm A (hazard ratio 0.56, 0.44-0.72, p<0.0001). 156 (90%) of 174 patients in arm B had disease progression, and median progression-free survival was 9.9 months (95% CI 9.4-10.5).	platinum-sensitive ovarian cancer, albeit with added toxic effects. The positive results in ICON6 could provide women with a new therapeutic option for recurrent ovarian cancer. Assessment of the secondary endpoint of overall survival will need longer follow-up.	
--	--	--	--	--	--

**5.2.6.3. Fragestellung: Welchen Stellenwert hat die Rezidivoperation?**

**5.2.6.3.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

**Tabelle 46: Leitlinienaussagen zum Stellenwert der Rezidivoperation**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	There are insufficient data to make recommendations on the surgical management of relapsed disease. Quality of life issues were not considered in the literature identified.	n.a	n.a	[103]
	A multidisciplinary team should decide whether there is a role for surgery in the management of relapsed disease where there has been a significant period of disease remission.	Good practice point	n.a.	

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Tabelle 47: Evidenztabelle von systematischen Reviews zum Stellenwert der Rezidivoperation**

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Galaal et al. 2010	RCTs, quasi-randomised trials and non-randomised studies; Recherche in: Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Register, The Cochrane Register of Controlled Trials, (CENTRAL) Issue 1 2009, MEDLINE and EMBASE up to February 2009. No trials were found and therefore no data were analysed.		Therefore there is currently no evidence to determine if secondary cytoreductive surgery is better or worse than chemotherapy alone in terms of prolonging life.	[10]

Abkürzungen: RCT = randomized controlled trial

#### 5.2.6.3.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[10, 201, 348-351]

**Tabelle 48: Evidenztabelle von Primärstudien zum Stellenwert der Rezidivoperation**

Referenz Studien- typ	N	Patienten- merkmale	Intervention / Vergleichsint.	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Evidenz- niveau
Galaal et al. 2010 [10]		recurrent epithelial ovarian cancer	secondary surgical cytoreduction + chemotherapy vs. chemotherapy alone			Es kann keine evidenzgeleitete Entscheidung getroffen werden	2++

Referenz Studientyp	N	Patientenmerkmale	Intervention / Vergleichsint.	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Evidenzniveau
Bristow et al. 2009 [352]	2019 (40 Kohorten)	recurrent ovarian cancer	complete cytoreductive surgery vs. Keine		OS	Nach adjustierung für progn. Faktoren zeigte sich ein Unterschied im Medianen Überleben von 3 Monaten zugunsten der Patientinnen mit complete cytoreductive surgery	1 -
Fagotti et al. 2009 [353]	25	OC, platinum-free interval of at least 6 months	Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC	38 Monate	OS/Relapse	96% Survivals, 28% Relapses	2-
Gaducci et al. 2010 [354]	69	epithelial OC	secondary cytoreduction	Median: 74.5 Monate	OS	Secondary cytoreductive surgery appears to be able to prolong survival in epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence	2-
Fotopoulou et al. 2011 [355]	135	epithelial OC	tertiary cytoreductive surgery		OS	Medianes OS von 19.1 Monaten, 37.8 Monate ohne Tumorrest, 19.0 M. für ≤1 cm und 6.9 M. für >1 cm	2-
Harter et al. 2011 [351]	516	Recurrent OC	Eval. Eines Scores für die Operabilität des Recurrent OC		OS	76% Komplettresektion bei Score-Positiven	2+

Tabelle 49: Ausgeschlossene Primärstudien zum Thema Rezidivoperation

Referenz	Grund für Ablehnung
----------	---------------------

Risum et al. 2009 [62]	Ind
Sehouli et al. 2010 [201]	oth
Sugarbaker et al. 2009 [356]	LOE_4
Harter et al. 2009 [357]	oth
Leitao et al. 2009 [358]	LOE_4
Harter et al. 2009 [359]	LOE_4
Rema et al. 2009 [360]	?
Chan et al. 2010 [361]	Ind: Kein Vergleich für cytoreduction
Harter et al. 2010 [362]	LOE_4
Guardiola et al. 2010 [363]	Oth: Studienfokus: Cisplatin and epinephrine after cytoreductive surgery
Harter et al. 2009 [364]	Oth: Diskussion prädiktiver Modelle
Gründe für Ablehnung (LoE_xy = Evidenzlevel [xy durch das LoE ersetzen] ; Ind = falsche Indikation; Pop = falsche Population ; Lab = Laborstudie ; oth = sonstige)	

#### 5.2.6.4. Fragestellung: Vorgehen bei high grade serösem platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv mit BRCA-Mutation

##### 5.2.6.4.1. Zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche) [365-367]

Tabelle 50: Evidenztabelle von Primärstudien zum Vorgehen bei high grade serösem platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv mit BRCA-Mutation

Erstautor, Jahr	Studie	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenzlevel
Ledermann 2012 [366]	Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer  randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study	... evaluate maintenance treatment with olaparib (400 mg twice daily) in patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade serous ovarian cancer who had received two or more platinum-based regimens and had had a partial or complete response to their most recent platinum-based regimen.	265 patients  median PFS: olaparib 8.4 months vs. placebo 4.8 months; PFS-HR = 0.35; 95% CI: 0.25 to 0.49; P<0.001.  ... interim analysis of OS (38% maturity) OS-HR 0.94; 95% CI: 0.63 to 1.39; P = 0.75.	PFS significantly longer with olaparib than with placebo (.  ... interim analysis of OS (38% maturity, meaning that 38% of the patients had died) showed no significant difference between groups (HR 0.94; 95% CI: 0.63 to 1.39; P = 0.75).  Adverse events more commonly reported in the olaparib group than in the placebo group.	1+
Ledermann 2014 [365]	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	As in Ledermann 2012	...second interim analysis of OS (58% maturity) OS-HR 0.88 [95% CI 0.64-1.21]; p=0.44	... still no significant OS difference between olaparib and placebo	1+  only 2+ with regard to results in subgroups retrospectively defined by BRCA status
Oza 2015 [367]	Olaparib combined with chemotherapy for recurrent	... assess the efficacy and tolerability of olaparib in combination with	162 patients  Median PFS: olaparib plus	Progression-free survival was significantly longer in the olaparib plus chemotherapy group,	1+

	<p>platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial</p>	<p>chemotherapy, followed by olaparib maintenance monotherapy, versus chemotherapy alone in patients with platinum-sensitive, recurrent, highgrade serous ovarian cancer.</p>	<p>chemotherapy 12.2 months [95% CI 9.7–15.0] vs. chemotherapy alone group 9.6 months [95% CI 9.1–9.7]                  HR-PFS: 0.51 [95% CI 0.34–0.77]; p=0.0012                  HR-PFS in patients with BRCA mutations: HR 0.21 [0.08–0.55]; p=0.0015</p> <p>final analysis of overall survival (62% maturity):                  median OS: 33.4 months (IQR 20.4–42.9) in the olaparib plus chemotherapy group and 32.2 months (19.5–43.6) in the chemotherapy alone group</p>	<p>especially in patients with BRCA mutations.</p> <p>At the final analysis of overall survival, overall survival did not differ significantly between the treatment groups in the overall patient population or in patients with BRCA mutations.</p>	
--	--	---	--	---	--

**5.2.6.5. Fragestellung: Wie stellt sich eine palliativ-medizinische Betreuung beim Ovarialkarzinom dar? Welche palliativ-medizinischen Therapieansätze können bei Ileus, Aszites und Pleuraerguss sinnvoll sein?**

**5.2.6.5.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

**Tabelle 51: Leitlinienaussagen zur palliativen Betreuung**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	Surgery for malignant bowel obstruction in patients with advanced ovarian cancer must be justified on the basis of achieving a significant benefit.	C	1++, 2+	[323, 368-371]
SIGN 75	Symptoms of bowel obstruction can be relieved by using the following drug categories either alone or in combination:	C	1+, 1-, 2+, 3, 4	[372-379]

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antiemetic</li> <li>• antisecretory</li> <li>• analgesic</li> <li>• corticosteroids.</li> </ul>			
Australian	Specialist palliative care services can improve outcomes in relation to patient satisfaction, patients being cared for in their place of choice, family satisfaction and control of pain, symptoms and family anxiety. Prolongation of life strategies needs to be tempered by measures to maintain and improve quality of life by controlling functional disturbances caused by the cancer and by good symptom control.	n.a.  Key point	I  n.a.	[380]
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network				

**Tabelle 52: Evidenztabelle von systematischen Reviews zur palliative Betreuung**

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Kucukmetin et al. 2010	Case control	Gesamtüberleben, Morbidity	We found only low quality evidence comparing palliative surgery and medical management for bowel obstruction in ovarian cancer.	[11]

**5.2.6.5.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**  
[11, 380-385]



## 5.2.7. Themenkomplex VII: Nachsorge, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Rehabilitation

### 5.2.7.1. Fragestellung: Welche Maßnahmen der Rehabilitation sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll?

#### 5.2.7.1.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 53: Leitlinienaussagen zur Rehabilitation beim OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
SIGN 75	Patients who develop ovarian cancer may need rehabilitative, functional, social and/or financial support services.	n.a.	n.a.	[382, 383, 385, 386]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

#### 5.2.7.1.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[12, 106, 387]

### 5.2.7.2. Fragestellung: Welche Ziele verfolgt die Nachsorge?

#### 5.2.7.2.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 54: Leitlinienaussagen zu Zielen in der Nachsorge bei OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Follow up is designed to provide appropriate medical review to support the physical and emotional needs of women following treatment. It can also establish a conduit through which a woman can communicate with an expert about her current health status, psychological issues, and the experience of the cancer journey.	n.a.	n.a.	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse)

#### 5.2.7.2.2. **Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[12, 106, 387]

#### 5.2.7.3. **Fragestellung: Welche Untersuchungen sind in der Nachsorge sinnvoll? Welchen Stellenwert hat der Tumormarker CA125 in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms?**

##### 5.2.7.3.1. **Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

**Tabelle 55: Leitlinienaussagen zu Untersuchungen in der Nachsorge**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	The basic format of consultation is to have the history updated, physical examination including pelvic examination undertaken and blood taken for CA125 cancer marker. Radiological imaging should not be done routinely, but should be performed if there is clinical or CA125 evidence of recurrence. The rationale for not undertaking imaging should be discussed with the woman.  A common follow up program is: Review every 2-3 months for 2 years then; Review every four months for the next 2 years; and Review 6 monthly for a year before moving to annual review.	n.a.	n.a.	[91, 96, 97, 377]
SIGN 75	CA125 measurement and MRI have a role in detecting presymptomatic disease. Standard therapy for relapsed disease is primarily for symptom control. It is unclear whether early treatment for relapse in those who are asymptomatic offers any benefit over waiting until the symptomatic stage.	n.a.	3	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

## 5.2.7.3.2. Systematische Reviews, HTA-Berichte

Tabelle 56: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zu Untersuchungen in der Nachsorge

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Kew et al. 2001	RCT	OS	Limited evidence from a single trial suggests that routine surveillance with CA125 in asymptomatic patients, with treatment at CA125 relapse, does not seem to offer survival advantage when compared to treatment at symptomatic relapse.	[12]
Abkürzungen: OS = overall survival, RCT = randomized controlled trial					

5.2.7.3.3. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)  
[12, 106, 387]

## 5.2.7.4. Fragestellung: Welche psychoonkologische und psychosoziale Unterstützung sollten Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten?

## 5.2.7.4.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 57: Leitlinienaussagen zu psychoonkologischer und psychosozialer Unterstützung beim OC

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Psychosocial interventions can result in lower rates of anxiety and depression, reduced mood disturbances, nausea and vomiting and enhanced knowledge for cancer patients.	n.a.	I	[321]
NICE	Offer all women with newly diagnosed ovarian cancer information about their disease, including psychosocial and psychosexual issues, that: <ul style="list-style-type: none"> <li>• is available at the time they want it</li> <li>• includes the amount of detail that they want and are able to deal with</li> <li>• is in a suitable format, including written information.</li> </ul> Ensure that information is available about:	Key priority  n.a.	n.a.  n.a.	[388-393]

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>the stage of the disease, treatment options and prognosis</li> <li>how to manage the side effects of both the disease and its treatments in order to maximise well being</li> <li>sexuality and sexual activity</li> <li>fertility and hormone treatment</li> <li>symptoms and signs of disease recurrence</li> <li>genetics, including the chances of family members developing ovarian cancer</li> <li>self-help strategies to optimise independence and coping</li> <li>where to go for support, including support groups</li> <li>how to deal with emotions such as sadness, depression, anxiety and a feeling of a lack of control over the outcome of the disease and treatment</li> </ul>			
Australian	Psychosocial interventions that can improve physical, functional and psychological adjustment and may be considered for women with ovarian cancer, include: <ul style="list-style-type: none"> <li>Counselling and relaxation therapy</li> <li>Education programs to improve pain control</li> <li>Cognitive behavioural interventions</li> </ul>	n.a. n.a. n.a.	I II III-2	[321] [394, 395]
Australian	A brief structured assessment of quality of life before a clinical appointment may be beneficial in identifying concerns of a woman with ovarian cancer.	Key point	n.a.	[316-320, 322, 323]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, NICE= National Institute for Health and Care Excellence

#### 5.2.7.4.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[388, 392, 393, 396–409]

#### 5.2.7.5. Fragestellung: Beeinflusst eine HT das Risiko für ein Ovarialkarzinomrezidiv?

Ausdrücklich ausgeschlossen ist für die Fragestellung die Hormontherapie des Ovarialkarzinoms.

**5.2.7.5.1. Prüfung der vorhandenen Leitlinien**

Es wurden 4 existierende Leitlinien auf einschlägige Aussagen geprüft: FIGO 2000, SIGN 2003, Australische Leitlinie 2004, NICE 2011. In keiner der vier Leitlinien werden Aussagen zur Hormon- (Substitutions)-Therapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms gemacht.

**5.2.4.8.2.. Recherche nach Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten****Tabelle 58: PICO-Schema der Fragestellung zur Hormontherapie**

<b>Patient und Problem</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparator (Vergleich)</b>	<b>Outcome (Zielparameter)</b>
Ist es vertretbar, Frauen nach operiertem Ovarialkarzinom eine HRT zu verordnen bei klimakterischen Beschwerden? Erhöht HRT das Risiko für ein OC-Rezidiv? Erhöht HRT das Risiko für einen Zweittumor? Erhöht HRT das Mortalitätsrisiko? Sind differenzierte Aussagen hierzu möglich nach Alter der Frauen/ Menopausen-Status?	Orale/dermale HRT post OP (Estrogen oder Estrogen+Gestagen) - versus - keine HRT post OP nicht gemeint ist primäre Therapie des OC mit: Estrogen, Gestagen, Antihormon (speziell Tamoxifen), GNRH, LH-RH Analoge, z.B. Decapeptyl	keine HRT post OP oder Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival (OS) als relatives Risiko (RR)</li> <li>• medianes overall survival</li> <li>• progressionsfreies survival (PFS) als relatives Risiko (RR)</li> <li>• medianes progressionsfreies survival</li> </ul>
Abkürzungen: HRT = hormon replacement therapy, OC = ovarian cancer, OP = operation,			

Die Suche in PubMed umfasste den Zeitraum bis 13.08.2011 und ergab 101 Treffer (Suchstrategie siehe ausführlicher Bericht), davon konnten 85 schon bei der Durchsicht der Titel ausgeschlossen werden. Von den verbleibenden 16 Studien wurden die Abstracts von 4 Gynäkologen unabhängig voneinander gescreent. Bei  $\geq 2/4$  Vorschlägen zur Volltextanalyse wurde der Volltext analysiert (n=7), deren Literaturlisten ausgewertet („Cross-References“) und weitere 13 Studien identifiziert und in die Auswertung einbezogen (Summe ausgewerteter Studien: n =20).

Unter den 20 analysierten Volltexten fanden sich ein nicht-verblindeter RCT und 4 weitere Originalstudien mit Daten aus beobachteten Kohorten. Es gab keine systematische Übersichtsarbeit (siehe Tabelle 59).

**Tabelle 59: Ergebnisse der Recherche zur Hormontherapie**

<b>Auswahl der Artikel</b>	<b>beurteilt</b>	<b>ausgewählt</b>	<b>verworfen</b>
----------------------------	------------------	-------------------	------------------

Auswahl der Artikel	beurteilt	ausgewählt	verworfen
Suchabfragen in Medline			
auf Basis der Titel	101	13	88
auf Basis der Abstracts	16	7	9
auf Basis der besorgten PDF-Volltexte	7	6	2a
zusätzlich einbezogene Arbeiten aus Referenzen der o.g. Arbeiten	13	9	4b
Suchabfragen in der Cochrane Library	3	0	3
Klassifizierung der gefundenen Arbeiten			
Summe auf Basis der Volltexte	20	14	6
Davon: Systematic Reviews	0	0	0
Meta-Analysen mit gepoolten Daten	0	0	0
Sonstige Reviews	9	9	0
Originalarbeiten (mit eigenen Patientendaten)	5	4	1
davon: RCTs	1	1	0
(beobachtende) Kohortenstudien	3	3	0
Einarmige Fallserie	1	0	1

Auswahl der Artikel	beurteilt	ausgewählt	verworfen
a = 1x französische Sprache, 1x chinesische Sprache, b = 1xRezidiv - nicht Thema. 1x Kongressabstract, 1x nur 2 Pat ohne HRT Abkürzungen: RCT=randomised controlled trial, HTA=Health technology assessment			

### Kurzportrait der Primärstudien

Es fanden sich 4 Originalarbeiten (siehe Tabelle 60) mit einer unbehandelten Referenzgruppe, darunter 1 RCT zum epithelialen Ovarialkarzinom (Guidozzi et al. 1999) mit 125 Frauen im Alter < 60 Jahren zum OP-Zeitpunkt (Zeitraum 1987-1994) einer Klinik, die in der Folge Cisplatin und Cyclophosphamid gefolgt von Chlorambucil erhalten hatten: n=59 Frauen erhielten unverblindet per randomisierter Zuordnung konjugierte Estrogene 6-8 Wochen post-OP oder keine HT (n=66). Nach einem Follow-up von  $\geq 48$  Monaten war kein signifikanter Unterschied festzustellen: Das krankheitsfreie Zeitintervall war in der ERT-Gruppe zwar länger (34 versus 27 Monate für alle Stadien bzw. 25 versus 23 Monate für Patientinnen mit Stadium III), der Unterschied war aber nicht signifikant ( $p=0,79$  bzw. Patientinnen mit Stadium III:  $p=0,82$ ).

Auch das Gesamtüberleben in der HRT-Gruppe erschien günstiger: 44 Monate in der HRT-Gruppe versus 34 Monate bei den nicht-HRT-Exponierten, auch dieser Unterschied war nicht signifikant:  $p=0,35$ ). Für Patientinnen im Stadium III betrug das mediane Gesamtüberleben 32 Monate in der HRT-Gruppe und 29 Monate in der nicht-HRT-Gruppe, ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Guidozzi et al. schlussfolgern, dass eine HRT verordnet werden kann zur Besserung der Lebensqualität bei jungen Frauen mit epithelalem Ovarialkarzinom („HT not obviously detrimental“).

Diese Interpretation ist kritisch zu sehen, da alle berichteten Hazard-Ratios nicht signifikant. Das kann auch als durch einen zu kleinen Stichprobenumfang der Studie begründet sein.

Die übrigen 3 Beobachtungsstudien sind noch kritischer zu bewerten wegen der anzunehmenden Verzerrung bei der Patientinnen-Selektion (siehe Anhang 11.4): Es ist unklar, ob die Zuordnung zur Hormontherapie unabhängig von anderen Beschwerden als klimakterischen beeinflusst war oder ob sie mit der erwarteten Prognose korrelierte. Festzuhalten bleibt, dass in keiner der 4 Originalstudien ein Schaden der HT in Bezug auf OS oder PFS aufgezeigt werden konnte. Nach den Oxford-Kriterien kommt für Frage 4 der Level „2b“ infrage.

Im Rahmen der Aktualisierung der LL wurde eine randomisierte Studie von Eeles et al aus 2016 gefunden [410]. Diese Studie mit 150 Patientinnen zeigt in der Gruppe der mit HT behandelten Frauen mit Ovarialkarzinom eine signifikante Verbesserung des Überlebens und schlussfolgert die onkologische Sicherheit zur Behandlung schwerer postmenopausaler Symptome. Die Bewertung der Studie ist aufgrund zahlreicher Faktoren unsicher (vorzeitiger Abbruch, Kollektivvergleichbarkeit). LoE 1-.

Tabelle 60: Evidenztabelle der Primärstudien zur Hormontherapie

Autor/Jahr/ Land	Alter Pat (Range)	Studien-typ	Anzahl Pat. HT+ / HT -	OP	End-punkte	Tumor- Stadium	Histologie für HT+ / HT- n [%]	Typ HT E=Estrogen P=Gestagen T=Testos-	Beginn HT, Range	Dauer HT, Range	FU Dauer, Range	Rezidiv- Ereignisse	Tod für HT+ / HT- Ereignisse)	Zeit bis Rezidiv; Zeit bis Tod (mediane)	Ergebnis für HT+ / HT- (95% KI)
Eales 1991 UK 1	< 50 J	retrospektive Kohort- studie ein Hospital	78 : 295	bilaterale Salpingo- Oophorek- tomie, Hysterekt- omie	Tod (gesam- t, D) Rezidiv freies Überle- ben (DFS)	1-2: 55% ; 3- 4: 45%	Serös 26 (33%) 111 (38%) Mucinös 23 (30%) 64 (22%) Endometrioid 11 (14%) 34 (11%) Adenoca. 14 (18%) 73 (25%); Klarzell 4 (5%) 13 (4%)	orales E:32; E+P: 38 T:2; P:6	135 Tage (0- 4845)	28 (1- 200 mo)	Medi- an 42 (1- 216 mo)	keine Angab- e	HT+: 17 (21,8% ); HT-: 14749 ,8%)	-	OS 0,73 (0,44- 1,20) PFS: 0,90 (0,52- 1,54)
Guidoz- zi 1999 Südafri- ka 1	< 59 J	RCT ohne Placebo/ Verblin- dung, intenti- on-to- treat, ein Hospital	59 : 66	bilaterale Salpingo- Oophorek- tomie, Omentekt- omie+Deb- ulking	Rezidiv , Tod	1-2: 27% ; 3- 4: 73%	Serös 39 (66%) 46 (70%); Mucinös 16 (27%) 11 (16.5%); Endometrioid 2 (3.5%) 7 (10.5%); Adenoca. Keine ! Klarzell 2 (3.5%) 2 (3%)	konjugie- rtes Estrogen	2 mo post- OP	?	?	HT+: 32 (54%); HT-: 41 (62%)	HT+: 32 (54%); HT-:41 (62%)	PFS: HT+: 34 mo HT-: 27 mo OAS: HT+: 44 mo HT-: 34 mo	PFS: p=0,785 ; OS: p=0,354



Autor/Jahr/ Land	Alter Pat (Range)	Studien-typ	Anzahl Pat. HT+ / HT-	OP	End-punkte	Tumor- Stadium	Histologie für HT+ / HT- n [%]	Typ HT E=Estrogen P=Gestagen T=Testos-	Beginn HT, Range	Dauer HT, Range	FU Dauer, Range	Rezidiv- Ereignisse	Tod für HT+ / HT- Ereignisse)	Zeit bis Rezidiv; Zeit bis Tod (mediane)	Ergebnis für HT+ / HT- (95% KI)
Mascarenhas 2006 Schwe- den national	50- <60 J	prospe- ktive Kohort- studie, nationales Register Hormon- einnahme vor und nach OP	171 HT dana- ch + : 317 dana- ch HT-	mindestens ein intaktes Ovar bei Studienbeginn	Tod	?	488 invasive EOC; 150 BOT  Seröse EOC: 82 (48,0%) 162 (33,6) Mucinös 16 (9,2%) 29 (35,6%); Endometri. 59 (34,5%) 70 (45,7%) andere 14 (8,2%) 56 (14,3%)	equines Estrogen	?	?	5 J	?	HT nur nach Diagnose: 0,59 (0,39- 0,87) HT vor und nach Diagnose: 0,55 (0,35- 0,87)	?	PFS: HT+:34 mo HT-: 27 mo
Ursic- Vrscaj 2001 Slowenien 1	Mitteli: HT+: 41 J (27- 51 J) ; HT-: 43 J (22- 59 J)	retrospektive Kohort- studie, ein Hospital	24 : 48	< 2cm: 96%	Rezidiv Tod Zeit zum R Zeit zum T	1:4 1,7 % 2:1 2,5 % 3:4 5,8 %	nur seröses Cystadeno-Ca, alle anderen ausgeschlossen	E: 16; E+P: 8	21 Mo post OP (1- 25 Mo)	24 Mo post OP (1- 70 Mo)	Mitteli: HT+: 49 mo (11- 141 mo) ; HT-: 49 mo	HT+: 5 von 24; HT-: 15 von 48	HT+: 5 von 24; HT-: 9 von 48	HT+:34 Mo HT-: 27 Mo	OAS: 0,90 (0,24- 5,08)

Autor/Jahr/ Land	Alter Pat (Range)	Studien-typ	Anzahl Pat. HT+ / HT -	OP	End-punkte	Tumor- Stadium	Histologie für HT+ / HT- n [%]	Typ HT E=Estrogen P=Gestagen T=Testos-	Beginn HT, Range	Dauer HT, Range	FU Dauer, Range	Rezidiv- Ereignisse	Tod für HT+ / HT- Ereignisse)	Zeit bis Rezidiv; Zeit bis Tod (mediane)	Ergebnis für HT+ / HT- (95% KI)
											(4- 156 mo)				
Eeles et al 2015 [410] UK, Spain, Hungary	58.7 years (range, 29.3 to 89.6 years )	RCT	75/75	?	OS, PFS	FIGO I-IV	Serous 29 (38.7%) / 30 (40.0%) Mucinous 8 (10.7%) / 14 (18.7%) Endometrial 11 (14.7%) / 4 (5.3%) Clear cell 9 (12.0%) / 7 (9.3%) Undifferentiated 7 (9.3%) / 5 (6.7%) Other 11 (14.7%) / 14 (18.7%) Unknown 0 (0%) / 1 (1.3%)	conjugated estrogens (Premarin; Pfizer, New York, NY; n = 38), conjugated estrogens and norgestrel (Prempak; Pfizer; n = 19), estradiol patch (n = 14),	Time from diagnosis to random assignment, months  Median 4.1 IQR 1.6-6.3	The median estimated time receiving AHT for patients  allocated to the AHT group was 1.14 years (IQR, 0.46 to 5.08 years).	median follow-up in patients 19.1 years  allocated to the AHT group was 1.14 years (IQR, 0.46 to 5.08 years).	HT+: 54 (72%) HT-: 68 (91%)	HT+: 53 (71%) HT-: 68 (91%)	median PFS (readout from KM- plot): HT+: 1.7yrs, HT-: 1.5yrs  median OS (readout from KM- plot): HT+: 3.3yrs, HT-: 2.4yrs	OS in favour of HT (hazard ratio, 0.63; 95% CI, 0.44 to 0.90; P = .011).  PFS in favour of HT (hazard ratio, 0.67; 95% CI, 0.47 to 0.97; P = .032).

Autor/Jahr/ Land	Alter Pat (Range)	Studien-typ	Anzahl Pat. HT+ HT -	OP	End-punkte	Tumor- Stadium	Histologie für HT+ / HT- n [%]	Typ HT E=Estrogen P=Gestagen T=Testos-	Beginn HT, Range	Dauer HT, Range	FU Dauer, Range	Rezidiv- Ereignisse	Tod für HT+ / HT- Ereignisse)	Zeit bis Rezidiv; Zeit bis Tod (mediane)	Ergebnis für HT+ / HT- (95% KI)
								and estradiol implant (n=1).							
Abkürzungen: EOC = Epithelial ovarian carcinomas, E = Estrogen, HT = Hormontherapie, OS = overall survival, P = Progesteron, PFS = progression free survival, T = Testosteron, RCT = randomized controlled trial															

### 5.2.7.6. Fragestellung: Betreuung/Bedürfnisse/Familienarbeit Langzeitüberlebender (Survivorship)?

#### 5.2.7.6.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 61: Leitlinienaussagen zur Betreuung von Langzeitüberlebenden

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	The most significant challenges faced by women with ovarian cancer could be grouped into three main themes: living with uncertainty, the stigma of cancer and facing death.  The diagnosis of persistent disease after treatment has been found to be more stressful for women than the initial diagnosis	n.a.	n.a.	[411-415]
SIGN 75	Structured emotional support should be available to all patients and carers.	C	1+	[416-425]
Australian	Family members of newly diagnosed cancer patients report high levels of concern and psychological distress. Family studies where members have advanced cancer reveal that there may be significant anxiety, mood disturbance and poor mental health. Psychiatric illness is reported in up to one-third of spouses and one-quarter of the offspring of men and women with advanced cancer. Although partners may feel highly anxious, only a small proportion actively seek out professional assistance.  Family reactions play a key role in the coping of women with cancer and promotion of more open communication and expression of feelings is generally helpful in adjustment.	n.a.	n.a.	[426-430]
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network				

### 5.2.7.7. Fragestellung: Wann ist der richtige Zeitpunkt zum Einsatz der Palliativmedizin?

#### 5.2.7.7.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 62: Leitlinienaussagen zum Zeitpunkt der Palliativmedizin

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	The history of advanced ovarian cancer is usually of one or several remissions to therapy before finally failure of treatment. Early attention to psychosocial support is important.	Key point Key point	n.a. n.a.	[431]
Australian	Specialist palliative care services can improve outcomes in relation to patient satisfaction, patients being cared for in their place of choice, family satisfaction and control of pain, symptoms and family anxiety.	n.a.	I	[380]
Australian	Early referral will often be helpful. The precise timing at which the services of a palliative care specialist are introduced will depend predominantly on the patient's wishes, the individual illness, its varied symptom complexes; and psychosocial factors	n.a.	n.a.	n.a.
SIGN 75	Patients with advanced ovarian cancer require a coordinated, multiprofessional approach with access to a specialist palliative care team. Patients with persistent poorly controlled symptoms should be referred to specialist palliative care.	B D	1+ 1+	[380, 382, 383, 385, 386]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben, SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

#### 5.2.7.7.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[11, 432, 433]

### 5.2.7.8. Fragestellung: Gibt es einen spezifischen Bedarf und „Symptomcluster“ die relevant sind für die Therapie des OC in der Palliativsituation?

#### 5.2.7.8.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 63: Leitlinienaussagen zu Bedarf und Symptomcluster in der Palliativsituation

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Physical symptoms that are commonly reported in ovarian cancer are: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pain</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Degrees of nausea and vomiting and constipation, culminating in malignant bowel obstruction</li> <li>• Abdominal distension (from tumour, ascites or distended bowel)</li> <li>• Dyspnoea (from pleural effusion or splinting of the diaphragm)</li> </ul>	n.a.	n.a.	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

## 5.2.8. Themenkomplex VIII: Borderlinetumoren (BOT)

### 5.2.8.1. Fragestellung: Wie sind BOT definiert?

#### 5.2.8.1.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 64: Leitlinienaussagen zur Definition von BOT

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	When considering the prognostic indicators for serous borderline tumours, surgical pathological stage and sub-classification of extra-ovarian disease into invasive and non-invasive implants are the most important indicators.	n.a.	IV	[434]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

### 5.2.8.2. Fragestellung: Welchen Umfang hat die operative Therapie von BOT? (9.2 in Kurzversion der LL)

#### 5.2.8.2.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 65: Leitlinienaussagen zum Umfang der operative Therapie von BOT

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	It is recommended to sample several areas from any suspected borderline ovarian tumour (eg highly complex cystic tumours), to reduce sampling error, especially for tumours that are, or appear to be, mucinous or which are over 1 kg.	n.a.	III-3	[435]

Australian	Where patients have completed their childbearing then a complete hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy together with resection of any obvious disease is the treatment of choice. Resection should be limited to removal of all obvious disease and again no benefit exists for lymphadenectomy or random peritoneal or diaphragmatic biopsies.	n.a.	n.a.	n.a.
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben				

#### 5.2.8.2.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[436–440] [441–445]

**Tabelle 66: Evidenztabelle der Primärstudien zu Borderlinetumoren**

Erstautor, Jahr	Studie	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/Bewertung	Evidenzlevel
du Bois et al 2013[445]	Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group	description of prognostic factors initial evaluation of therapeutic strategies	BOT was confirmed [by central pathology] in 950 patients, two thirds had serous BOT and 30.5% mucinous BOT. Most were diagnosed in stage I (82.3%); 7.6% and 10.1% had stages II and III, respectively. Overall, 74 patients (7.8%) experienced relapse and 43 (4.5%) died within the observation period. Multivariate analysis revealed higher stage, incomplete staging, tumour residuals, and organ preservation as independent prognostic factors for disease recurrence. Neither microinvasion nor micropapillary growth pattern showed any significant impact. Of 74 relapsed patients, 30% had malignant transformation to invasive ovarian cancer with five-year progression-free survival and	Prognosis of BOT correlates with tumour-related as well as surgery-related factors. The balance between recurrence risk and organ preservation and fertility-sparing surgery is an important issue deserving further research.	2+



			overall survival of 12% and 50%, respectively.		
--	--	--	--	--	--

### 5.2.8.3. Fragestellung: Wie sieht das Management des inkomplett operierten BOT aus?

#### 5.2.8.3.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

#### 5.2.8.3.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[169]

### 5.2.8.4. Fragestellung: Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation beim BOT gerechtfertigt)?

#### 5.2.8.4.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 67: Leitlinienaussagen zu Voraussetzungen fertilitätserhaltender Operationen beim BOT

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Management of low grade borderline tumours is dependent upon the woman's wishes for fertility. Where the tumour is confined to the ovary and fertility sparing surgery is appropriate, either a unilateral salpingo-oophorectomy or ovarian cystectomy is appropriate, minimising trauma to the contralateral ovary by unnecessary biopsy. Bilateral ovarian cystectomy is equally acceptable if both ovaries are involved. Limited surgical staging should be performed to include resection of any peritoneal deposits and an omental biopsy	n.a.	n.a.	n.a.

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

#### 5.2.8.4.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)

[446]

### 5.2.8.5. Fragestellung: Welchen Stellenwert hat eine systemische Therapie bei BOT?

#### 5.2.8.5.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Tabelle 68: Leitlinienaussagen zur systemischen Therapie bei BOT

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	There is no role for adjuvant therapy for Stage 1 borderline ovarian tumours.	n.a.	I	[245]

Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben

Tabelle 69: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zur systemischen Therapie bei BOT

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Faluyi et al. 2010	RCT	OS	We did not find evidence to support the use of any specific type of adjuvant therapy for borderline ovarian tumours.	[13]

Abkürzungen: OS = overall survival, RCT = randomized controlled trial

## 5.2.9. Themenkomplex IX: Nicht-epitheliale Ovarial-Malignome

### 5.2.9.1. Fragestellung: Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren?

#### 5.2.9.1.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

**5.2.9.1.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[447–454]

Es wurden im Rahmen der De-Novo Recherche keine geeigneten RCTs gefunden.

**5.2.9.2. Fragestellung: Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimstrangstromatumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitäts-erhaltenden Operation?****5.2.9.2.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

**5.2.9.2.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[174, 455–458]

Es wurden im Rahmen der De-Novo Recherche keine geeigneten RCTs gefunden.

**5.2.9.3. Fragestellung: Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimstrangstromatumoren?****5.2.9.3.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

**5.2.9.3.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[459–464]

Es wurden im Rahmen der De-Novo Recherche keine geeigneten RCTs gefunden.

**5.2.9.4. Fragestellung: Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimzelltumoren?****5.2.9.4.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

**5.2.9.4.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[447, 465–470]

Es wurden im Rahmen der De-Novo Recherche keine geeigneten RCTs gefunden.

**5.2.9.5. Fragestellung: Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimzelltumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitäts-erhaltenden Operation?****5.2.9.5.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

**5.2.9.5.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[174, 470–479]

Es wurden im Rahmen der De-Novo Recherche keine geeigneten RCTs gefunden.

**5.2.9.6. Fragestellung: Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimzelltumoren?****5.2.9.6.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

**Tabelle 70: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zur systemischen Therapie von Keimzelltumoren**

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft	Ergebnisse	Literatur- belege
Cochrane Review	Abdul Razak et al.	RCT	OS	We found only low quality evidence on the use of chemotherapy in malignant germ cell tumours of the ovaries. Therefore we are unable to reach definite conclusions about the relative benefits and harms of chemotherapy use in this disease regardless of disease stage.	[14]

Abkürzungen: OS = overall survival, RCT = randomized controlled trial

#### 5.2.9.6.2. **Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[14, 480–482] Es wurden im Rahmen der De-Novo Recherche keine geeigneten RCTs gefunden.

#### 5.2.9.7. **Fragestellung: Welche Besonderheiten hat die Nachsorge bei nicht-epithelialen Ovarial-Malignomen?**

##### 5.2.9.7.1. **Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

Zu dieser Fragestellung konnten in den berücksichtigten Leitlinien keine Empfehlungen/Statements identifiziert werden.

##### 5.2.9.7.2. **Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**

[14, 482, 483]

Es wurden im Rahmen der De-Novo Recherche keine geeigneten RCTs gefunden.

### 5.2.10. **Themenkomplex X: Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement**

#### 5.2.10.1. **Fragestellung: Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Behandlung des Ovarialkarzinoms notwendig?**

##### 5.2.10.1.1. **Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

**Tabelle 71: Leitliniensaussagen zu Versorgungsstrukturen beim OC**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	There is a growing body of evidence to suggest that outcomes for a woman with ovarian cancer are improved if she is referred to be managed under the care of a Multidisciplinary Care team. The ideal situation is for referral of the woman to a centre where all aspects of management, including surgery, pathology review, chemotherapy and on-going psychosocial support are available.	n.a.	IV	[102, 484]

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	The training of the surgeon has an effect on prognosis, especially in early stage disease, where careful staging can determine whether a woman needs additional therapy or not.	Key point	n.a.	[102, 484]
Australian	Better outcomes have been reported for cancer patients who take part in clinical trials.	Key point	n.a.	[485, 486]
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben				

**5.2.10.1.2. Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (Handsuche)**  
[220]

**5.2.10.2. Fragestellung: Welche Qualitätsparameter können zur Beurteilung des Operationserfolgs herangezogen werden?**

**5.2.10.2.1. Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews**

**Tabelle 72: Leitlinienaussagen zu Qualitätsparametern des Operationserfolgs**

Leitlinie	Fazit/Empfehlung	GoR	LoE	Literatur
Australian	Survival for women with ovarian cancer has been shown to be improved when the initial surgery has been done by a gynaecological oncologist. The surgical care of women with ovarian cancer is best directed, whenever possible, by a gynaecological oncologist.	n.a.	IV	[196, 487-490]
Abkürzungen: GoR = Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad); LoE = Level of Evidence (Evidenzklasse), n.a. = nicht angegeben				

## 5.3. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

### 5.3.1. Empfehlungsgraduierung

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte unter Bezugnahme auf den aktuellen Methodenreport des Programms der VersorgungsLeitlinien (siehe [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)) Die Stärke der Evidenz ist kennzeichnend für die methodische Validität der einer Aussage oder Empfehlung zugrunde liegenden Studien, die Vergabe der Evidenzgrade berücksichtigt neben dem Studiendesign auch die Qualität ihrer Durchführung.

#### 1. Auswertung

Die Stärke einer Empfehlung korrespondiert mit dem Ergebnis der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen, im englischen auch considered judgement genannt. Die Vergabe der Empfehlungsgrade enthält explizit Elemente und erfolgt im Rahmen des abschließenden strukturierten Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt neben der zugrunde liegenden Evidenz auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivität der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientengruppe und das deutsche Gesundheitssystem, Präferenzen der Patienten und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag, insbesondere in verschiedenen Versorgungsbereichen.

Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit als Graduierung formuliert.

**Tabelle 73: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

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

Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“). An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements und Empfehlungen als EK (Expertenkonsens) definiert. Hier wurde die Verwendung der Symbole zur Graduierung der Empfehlungen (A, B, O) verzichtet.

### 5.3.2. Abstimmung Graduierung der Empfehlungen

Die Auswahl der genannten Quellen, die Formulierung der Kernaussagen und Empfehlungen, die Darstellung der zugrunde liegenden Evidenzklassifikation erfolgte durch die Mitglieder der Arbeitsgruppen und des Redaktionsteams. Im Rahmen des 2. formalisierten Konsensusverfahrens wurden alle so vorgeschlagenen Kernaussagen und Empfehlungen einschließlich der Graduierung diskutiert und unter Vorgabe der Kriterien (Konsensusaspekte) für die Graduierung der Empfehlungen abgestimmt. Abweichungen zwischen Evidenzklassifikation und Empfehlungsgrad wurden entsprechend begründet. In den Leitlinien werden alle Kernaussagen und Empfehlungen hinsichtlich der zugrundeliegenden Evidenzklassifikation und Empfehlungen zusätzlich mit dem Grad der Empfehlung ausgewiesen.

Die Konsensusfindung erfolgte im Rahmen zweier jeweils eintägiger strukturierter Konsensuskonferenzen der gesamten Gruppe im März und Mai 2012 (Version 1) und Juni 2016 (Version 2).

Eine letzte Überarbeitung noch nicht konsensfähiger Statements, der Hintergrundtexte zu den Empfehlungen und der Anforderung zur Qualitätssicherung, der Messgrößen zur Evaluierung erfolgte nach dem 2. Konsensustreffen. Die endgültige Abstimmung des überarbeiteten Volltextentwurfes erfolgte im Umlauf-Verfahren. Adressaten waren alle Mitglieder der Leitliniengruppe.

### 5.3.3. Konsensuskonferenz

Die Konsensuskonferenzen fanden jeweils im März 2012, Mai 2012 und Juni 2016 in Frankfurt statt. Inhalt waren die Abstimmungen der Statements und Empfehlungen, die entweder als Leitlinienadaptation oder aus Vorschlägen aus den Arbeitsgruppen generiert wurden. Teilnehmer waren die gesamte Leitliniengruppe, das Redaktionsteam und die methodischen Begleiter der DKG in Person von Herrn Dr. Follmann und die Moderatorin Frau Prof.Kopp.

Für die Durchführung des formalen Konsensusverfahrens wurden die Techniken der strukturierten Konsensuskonferenz eingesetzt. Die Abstimmungsprozesse wurden von neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren durchgeführt.

Die Konsentierung der Empfehlungen orientierte sich am Vorgehen des nominalen Gruppenprozesses wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare - Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte



- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen
- Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt

Die Abstimmungsverläufe mit allen inhaltlichen Beiträgen sowie die Abstimmungsergebnisse und Bewertung der Stärke des Konsens, einschließlich der Bereiche, in denen kein Konsensus erzielt wurde, wurden unter Darstellung der Gründe der Minderheitsmeinungen dokumentiert und protokolliert (Protokolle des 1. und 2. Konsensustreffens sowie des 1. Konsensustreffens der Aktualisierung können beim Koordinator der Leitlinie angefragt werden).

Zur Klassifikation der Konsensstärke bei den Abstimmungen wurden die in Tabelle 74 aufgeführte Kategorien verwendet.

**Tabelle 74: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke**

Konsensstärke	Definition
1. Starker Konsens	≥ 95 bis 100% der Teilnehmer
2. Konsens	≥ 75 bis < 95% der Teilnehmer
3. Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 bis < 75% der Teilnehmer
4. Kein Konsens	< 50% der Teilnehmer

An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements als EK (Expertenkonsens) definiert.

## 6. Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den aktuellen Leitlinien abgeleitet. Die Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Onkologischen Leitlinienprogramms (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Programm.3.0.html>).

Die Generierung der Qualitätsindikatoren erfolgte auf der Grundlage der 2013 neu erstellten Leitlinie (Version 1). Im Rahmen der Aktualisierung 2016 (Version 2) fand keine formale Überarbeitung der Qualitätsindikatoren statt. Es wurden lediglich zwei Indikatoren ausgesetzt, da sich die zugrunde liegenden Empfehlungen maßgeblich geändert hatten. Eine Überarbeitung der Indikatoren ist im Zuge der nächsten Aktualisierung geplant.

Die Erstellung der Indikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

1. Bestandsaufnahme
2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller QI)
3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)
4. Formale Bewertung
5. Finale Telefonkonferenz

### 6.1. Bestandsaufnahme

Die Bestandsaufnahme erfolgte durch die folgenden Prozesse:

- a) Zusammenstellung der in Deutschland bestehenden Dokumentationsgrundlagen (Basisdatensatz der klinischen Krebsregister (Quelle: <http://www.tumorzentren.de/onkol-basisdatensatz.html>))
- b) Recherche international bereits bestehender Qualitätsindikatoren mit folgender Suchstrategie

Die Recherchestrategie, Suchdatum und Trefferzahlen der Recherche nach QI sind in Tabelle 75 aufgeführt.

**Tabelle 75: Recherchestrategie, Suchdatum und Trefferzahlen der Recherche nach Qualitätsindikatoren**

Datenbank	Suchstrategie	Datum	Treffer
Pubmed	((("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields]) OR (ovarian[All Fields] AND ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields]))) AND (("quality indicators, health care"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "indicators"[All Fields] AND "health"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "health care quality indicators"[All Fields] OR ("quality"[All Fields] AND "indicator"[All Fields]) OR "quality indicator"[All Fields]) OR ("quality"[All Fields] AND ("weights and	24.09.2012	154

Datenbank	Suchstrategie	Datum	Treffer
	measures"[MeSH Terms] OR ("weights"[All Fields] AND "measures"[All Fields]) OR "weights and measures"[All Fields] OR "measures"[All Fields]))		
Cochrane Library	ovarian carcinoma AND quality indicator	24.09.2012	26
AHRQ	ovarian carcinoma AND quality indicator	26.09.2012	7

Aus diesen Treffern konnten 2 relevante Quellen identifiziert werden:

1. Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W, Reed NS, Vergote I. EORTEC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Eur J Cancer. 2009 Mar;45(4):517-26
2. Gagliardi AR, Fung MF, Langer B, Stern H, Brown AD. Development of ovarian cancer surgery quality indicators using a modified Delphi approach. Gynecol Oncol. 2005 May;97(2):446-56 (siehe 2. und 3.).

## 6.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller QI)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld eines Anwesenheitstreffens aus den starken Empfehlungen der Leitlinie potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Es wurden sowohl evidenzbasierte als auch Expertenkonsens basierte Empfehlungen berücksichtigt. Die identifizierten internationalen QI an die thematisch passenden Stellen der Liste eingefügt.

## 6.3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)

Das Treffen der Arbeitsgruppe QI, die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe inklusive Patientinnenvertreterin, Vertretern der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 06.12.2012 statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmern der Prozessablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. Die unter 6.3. generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie wurde diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Das gleiche Vorgehen wurde für die internationalen QI angewandt. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung:

- Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)
- Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential
- Sonstiges (mit Freitexteingabe der Begründung in Liste der Empfehlungen)

## 6.4. Bewertung

Das vorselektierte Set von potenziellen QI wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie mittels eines standardisierten Bogens durch das interdisziplinäre Gremium der Leitliniengruppe bewertet (in Anlehnung an: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Expertenkreis Qualitätsindikatoren für

Nationale VersorgungsLeitlinien. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF. Qualitätsindikatoren – Manual für Autoren . äzq Schriftenreihe Band 36, Make a Book, Neukirchen, Zugriff 27.06.2012, siehe Tabelle 76). Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75 % Zustimmung zu den Kriterien 1- 4 (Zustimmung = bei den Kriterien 1-3: „Trifft eher zu“ oder „Trifft zu“ und beim 4. Kriterium: „Nein, kein Risiko für Fehlsteuerung“).

**Tabelle 76: Kriterien der formalen Bewertung der potentiellen Qualitätsindikatoren**

	1 Trifft nicht zu	2 Trifft eher nicht zu	3 Trifft eher zu	4 Trifft zu
1. Kriterium: Bedeutung des mit dem QI erfassten Qualitätsmerkmals für das Versorgungssystem (Bedeutung). Folgende Aussage wird bewertet: "Der Indikator erfasst wesentliche Aspekte der Lebensqualität, Morbidität oder Mortalität."				
2. Kriterium: Klarheit der Definitionen. Folgende Aussage wird bewertet: "Der Indikator ist klar und eindeutig definiert."				
3. Kriterium: Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung. Folgende Aussage wird bewertet: „Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den genannten Akteuren beeinflusst werden kann.“				
	Ja		Nein	
4. Kriterium: Berücksichtigung potenzieller Risiken / Nebenwirkungen. Folgende Fragestellung ist zu beantworten (Teilaspekt): „Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?“				

## 6.5. Finale Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte eine moderierte Telefonkonferenz (31.01.2013) in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert und das finale Set der angenommenen QI konsentiert wurden. Das Set der konsentierten Qualitätsindikatoren findet sich in der Langversion der Leitlinie. Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren, die o.g. Basisdatensätze und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat erhältlich.

## 7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Verabschiedung der Leitlinie erfolgte über das Leitlinienprogramm Onkologie und nach Vorlage bei den beteiligten Fachgesellschaften, die nach Einsichtnahme noch für 10 Arbeitstage Einspruch nehmen konnten.

## 8. Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Finanzierung der Leitlinie erfolgt ausschließlich über das Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH und AWMF.

### 8.1. Darlegung von Interessenkonflikten

Alle Mitglieder legten auf der Grundlage des geltenden AWMF-Formblatts während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor.

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

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

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

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

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

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

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 gravierender Relevanz

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

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

**Tabelle 77: offengelegte Interessenkonflikte der Beteiligten an der Leitlinienerstellung**

Name	Fragen des AWMF Formblatts	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung		
Norbert Arnold	Nein	0	0
Andreas du Bois	multiple	2	2
Alexander Burges	Nein	0	0
Gabriele Calaminus	Nein	0	0
Günter Emons	Nein	0	0
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	Nein	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		Wertung Leitungs- gremium	Wertung Externe Begutachtung
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung			
Dieter Grab	Ja		2	2
Frank Grünwald	Nein		0	0
Philipp Harter	Multiple		2	2
Annette Hasenburg	Ja		2	2
Felix Hilpert	Multiple		2	2
Klaus König	Nein		0	0
Katja Lindel	Nein		0	0
Diana Lüftner	Multiple		2	2
Sven Mahner	Multiple		2	2
Oliver Maier	Ja		2	2
Doris Mayr	Nein		0	0
Werner Meier	Nein		0	0



Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Theresa Mokry	Nein	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf Ortmann	Nein	0	0
Petra Ortner	Nein	0	0
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0
Edgar Petru	Nein	0	0
Jakobus Pfisterer	Nein	0	0
Beate Rau	Nein	0	0
Alexander Reuss	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	Ja	2	2

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	<b>Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</b>	<b>Wertung Leitungsgremium</b>	<b>Wertung Externe Begutachtung</b>
Jalid Sehouli	Multiple	2	2
Annette Staebler	Nein	0	0
Uwe Wagner	Nein	0	0
Joachim Weis	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	<b>Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</b>	<b>Wertung Leitungsgremium</b>	<b>Wertung Externe Begutachtung</b>
Norbert Arnold	Ja	1	1
Andreas du Bois	Multiple	1	2
Alexander Burges	Ja	1	1
Gabriele Calaminus	Nein	0	0
Günter Emons	Ja	1	1

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	Nein	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0
Dieter Grab	Nein	0	0
Frank Grünwald	Nein	0	0
Philipp Harter	Ja	1	0
Annette Hasenburg	JA	1	1
Felix Hilpert	Ja	1	1
Klaus König	Nein	0	0
Katja Lindel	Nein	0	0
Diana Lüftner	Multiple	1	2
Sven Mahner	Multiple	1	2
Oliver Maier	Ja	1	1
Doris Mayr	Nein	0	0
Werner Meier	Ja	1	1
Theresa Mokry	Nein	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Olaf Ortmann	Nein	0	0
Petra Ortner	Multiple	1	1
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0
Edgar Petru	Multiple	1	2
Jakobus Pfisterer	Multiple	1	2
Beate Rau	Nein	0	0
Alexander Reuss	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	Nein	0	0
Jalid Sehouli	Nein	0	0
Annette Staebler	Ja	1	1
Uwe Wagner	Ja	1	1
Joachim Weis	Multiple	1	1

Name	Fragen des AWMF Formblatts	Wertung Leitungs- gremium	Wertung Externe Begutachtung
	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung		
Norbert Arnold	Nein	0	0
Andreas du Bois	Nein	0	0
Alexander Burges	Nein	0	0
Gabriele Calaminus	Nein	0	0
Günter Emons	Ja	0	0
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	Nein	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0
Dieter Grab	Nein	0	0
Frank Grünwald	Nein	0	0
Philipp Harter	Nein	0	0
Annette Hasenburg	Ja	2	2
Felix Hilpert	Ja	2	2
Klaus König	Nein	0	0
Katja Lindel	Nein	0	0
Diana Lüftner	Ja	2	2

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Sven Mahner	Multiple	2	2
Oliver Maier	Nein	0	0
Doris Mayr	Nein	0	0
Werner Meier	Nein	0	0
Theresa Mokry	Nein	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf Ortman	Nein	0	0
Petra Ortner	Nein	0	0
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0
Edgar Petru	Ja	2	2
Jakobus Pfisterer	Ja	2	2
Beate Rau	Nein	0	0
Alexander Reuss	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	Ja	2	2
Jalid Sehouli	Ja	2	2
Annette Staebler	Ja	2	2

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Uwe Wagner	Nein	0	0
Joachim Weis	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Norbert Arnold	Nein	0	0
Andreas du Bois	Nein	0	0
Alexander Burges	Nein	0	0
Gabriele Calaminus	Nein	0	0
Günter Emons	Nein	0	0
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	Nein	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0
Dieter Grab	Nein	0	0
Frank Grünwald	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Philipp Harter	Nein	0	0
Annette Hasenburg	Nein	0	0
Felix Hilpert	Nein	0	0
Klaus König	Nein	0	0
Katja Lindel	Nein	0	0
Diana Lüftner	Nein	0	0
Sven Mahner	Nein	0	0
Oliver Maier	Nein	0	0
Doris Mayr	Nein	0	0
Werner Meier	Nein	0	0
Theresa Mokry	Nein	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf Ortman	Nein	0	0
Petra Ortner	Nein	0	0
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0
Edgar Petru	Nein	0	0



Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Jakobus Pfisterer	Nein	0	0
Beate Rau	Nein	0	0
Alexander Reuss	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	Nein	0	0
Jalid Sehouli	Nein	0	0
Annette Staebler	Roche	3	3
Uwe Wagner	Nein	0	0
Joachim Weis	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Norbert Arnold	Nein	0	0
Andreas du Bois	Nein	0	0
Alexander Burges	Nein	0	0
Gabriele Calaminus	Nein	0	0
Günter Emons	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts	Wertung Leitungs- gremium	Wertung Externe Begutachtung
	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft		
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	Nein	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0
Dieter Grab	Nein	0	0
Frank Grünwald	Nein	0	0
Philipp Harter	Nein	0	0
Annette Hasenburg	Ja	3	3
Felix Hilpert	Nein	0	0
Klaus König	Nein	0	0
Katja Lindel	Nein	0	0
Diana Lüftner	Nei	0	0
Sven Mahner	Nein	0	0
Oliver Maier	Nein	0	0
Doris Mayr	Nein	0	0
Werner Meier	Nein	0	0
Theresa Mokry	Nein	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Ortmann			
Petra Ortner	Nein	0	0
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0
Edgar Petru	Nein	0	0
Jakobus Pfisterer	Nein	0	0
Beate Rau	Nein	0	0
Alexander Reuss	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	Nein	0	0
Jalid Sehouli	Nein	0	0
Annette Staebler	Nein	0	0
Uwe Wagner	Nein	0	0
Joachim Weis	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Norbert Arnold	Nein	0	0
Andreas du Bois	Nein	0	0
Alexander Burges	Nein	0	0
Gabriele Calaminus	Nein	0	0
Günter Emons	Nein	0	0
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	Nein	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0
Dieter Grab	Nein	0	0
Frank Grünwald	Nein	0	0
Philipp Harter	Nein	0	0
Annette Hasenburg	Nein	0	0
Felix Hilpert	Nein	0	0
Klaus König	Nein	0	0
Katja Lindel	Nein	0	0
Diana Lüftner	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Sven Mahner	Nein	0	0
Oliver Maier	Nein	0	0
Doris Mayr	Nein	0	0
Werner Meier	Nein	0	0
Theresa Mokry	Nein	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf Ortmann	Nein	0	0
Petra Ortner	Nein	0	0
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0
Edgar Petru	Nein	0	0
Jakobus Pfisterer	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Beate Rau	Nein	0	0
Alexander Reuss	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	Nein	0	0
Jalid Sehouli	Nein	0	0
Annette Staebler	Nein	0	0
Uwe Wagner	Nein	0	0
Joachim Weis	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Norbert Arnold	DGH	0	0
Andreas du Bois	AGO, Studienleiter der AGO Studiengruppe, BvF, DGGG, DKG, ISGC, ESGO, ENGOT, GCIG	0	0
Alexander Burges	DGGG, DEGUM, BGGG, AGO	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Gabriele Calaminus	Nein	0	0
Günter Emons	DGGG, DMG	0	0
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	DGHO, DKG	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0
Dieter Grab	DEGUM	0	0
Frank Grünwald	DGN, BDN, DKG	0	0
Philipp Harter	AGO, AGO Studiengruppe, DGGG, ESGO, IGCS, GCIG	0	0
Annette Hasenburg	AGO, DGGG	0	0
Felix Hilpert	AGO, DGGG, Studiengruppe AGO	0	0
Klaus König	BvF	0	0
Katja Lindel	DEGRO	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung		
Diana Lüftner	DGHO	0	0
Sven Mahner	AGO, Studiengruppe AGO, BvF, DGGG, DKG, IGCS, ESGO, NGGG, BGGF	0	0
Oliver Maier	DGIM, DGHO, DGP	0	0
Doris Mayr	DGP, AGO, BvDP	0	0
Werner Meier	Studiengruppe AGO, AGO, DKG, DGGG	0	0
Theresa Mokry	DRG, Hartmannbund	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf Ortman	DKG, AGO, DGGG, DGE, BvF	0	0
Petra Ortner	ASORS, DKG, MASCC	0	0
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0
Edgar Petru	Nein	0	0



Name	Fragen des AWMF Formblatts	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung		
Jakobus Pfisterer	AGO, Studiengruppe AGO, DGGG	0	0
Beate Rau	ESSO, ASCO, DGCH, DGAV, BDC, ISC, IAH, ASORS, DKG, CAO-S	0	0
Alexander Reuss	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	DGGG, BvF, AGO, AGE	0	0
Jalid Sehouli	AGO, NOGGO, DGGG	0	0
Annette Staebler	DGP	0	0
Uwe Wagner	AGO, DKG, DGGG, BvF	0	0
Joachim Weis	PSO, DGMP, DGfPs	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten		
Norbert Arnold	Nein	0	0
Andreas du Bois	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Alexander Burges	Nein	0	0
Gabriele Calaminus	Nein	0	0
Günter Emons	Nein	0	0
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	Nein	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0
Dieter Grab	Nein	0	0
Frank Grünwald	Nein	0	0
Philipp Harter	Nein	0	0
Annette Hasenburg	Nein	0	0
Felix Hilpert	Nein	0	0
Klaus König	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Katja Lindel	Nein	0	0
Diana Lüftner	DGHO Vorstand, Wilsede Schule für Onkologie	0	0
Sven Mahner	Nein	0	0
Oliver Maier	Nein	0	0
Doris Mayr	Nein	0	0
Werner Meier	Nein	0	0
Theresa Mokry	Nein	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf Ortman	Nein	0	0
Petra Ortner	Nein	0	0
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Edgar Petru	Nein	0	0
Jakobus Pfisterer	Nein	0	0
Beate Rau	Nein	0	0
Alexander Reuss	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	Nein	0	0
Jalid Sehouli	Nein	0	0
Annette Staebler	Nein	0	0
Uwe Wagner	Nein	0	0
Joachim Weis	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Norbert Arnold	Uni Kiel	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Andreas du Bois	Klinikum Essen Mitte	0	0
Alexander Burges	Uni München	0	0
Gabriele Calaminus	Uni Bonn - Düsseldorf	0	0
Günter Emons	Uni Göttingen	0	0
Dieter Fink	Uni Zürich	0	0
Norbert Frickhofen	HSK Wiesbaden	0	0
Marion Gebhardt	Institut für Frauengesundheit Erlangen	0	0
Dieter Grab	Städt.Klinikum München	0	0
Frank Grünwald	Uni Frankfurt	0	0
Philipp Harter	Klinikum Essen Mitte	0	0
Annette Hasenburg	Uni Mainz - Freiburg	0	0
Felix Hilpert	Uni Kiel - Niedergelassen	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Klaus König	Niedergelassen	0	0
Katja Lindel	Uni Heidelberg	0	0
Diana Lüftner	Charite Uni Berlin	0	0
Sven Mahner	Uni Hamburg, München	0	0
Oliver Maier	St. Josef Hospital Wiesbaden, HSK	0	0
Doris Mayr	Uni München	0	0
Werner Meier	Ev. Krankenhaus Düsseldorf	0	0
Theresa Mokry	Uni Heidelberg	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf Ortman	Uni Regensburg	0	0
Petra Ortner	POMME med GmbH	0	0
Kerstin Paradies	Praxis Prof. Schmidt-Rhode	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Jörg Pelz	Uni Würzburg	0	0
Edgar Petru	Uni Graz	0	0
Jakobus Pfisterer	Niedergelassen	0	0
Beate Rau	Charite Uni Berlin	0	0
Alexander Reuss	KKS Marburg	0	0
Ingo Runnebaum	Uni Jena	0	0
Jalid Sehouli	Charite Uni Berlin	0	0
Annette Staebler	Uni Tübingen	0	0
Uwe Wagner	Uni Marburg	0	0
Joachim Weis	Uni Freiburg	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Ergeben sich nach Bewertung durch das Leitungsgremium bzw. den externen Begutachter bedeutsame Interessenkonflikte in Bezug auf die Mitarbeit an der Leitlinie?	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Ergeben sich nach Bewertung durch das Leitungsgremium bzw. den externen Begutachter bedeutsame Interessenkonflikte in Bezug auf die Mitarbeit an der Leitlinie?	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Norbert Arnold	Nein	0	0
Andreas du Bois	Nein	2	2
Alexander Burges	Nein	0	0
Gabriele Calaminuns	Nein	0	0
Günter Emons	Nein	0	0
Dieter Fink	Nein	0	0
Norbert Frickhofen	Nein	0	0
Marion Gebhardt	Nein	0	0
Dieter Grab	Nein	2	2
Frank Grünwald	Nein	0	0
Philipp Harter	Nein	2	2
Annette Hasenburg	Nein	2	3



Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Ergeben sich nach Bewertung durch das Leitungsgremium bzw. den externen Begutachter bedeutsame Interessenkonflikte in Bezug auf die Mitarbeit an der Leitlinie?	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Felix Hilpert	Nein	2	2
Klaus König	Nein	0	0
Katja Lindel	Nein	0	0
Diana Lüftner	Ja	2	2
Sven Mahner	Nein	2	2
Oliver Maier	Nein	2	2
Doris Mayr	Nein	0	0
Werner Meier	Nein	0	0
Theresa Mokry	Nein	0	0
Dorothea Müller	Nein	0	0
Olaf Ortman	Nein	0	0
Petra Ortner	Nein	0	0

Name	Fragen des AWMF Formblatts		
	Ergeben sich nach Bewertung durch das Leitungsgremium bzw. den externen Begutachter bedeutsame Interessenkonflikte in Bezug auf die Mitarbeit an der Leitlinie?	Wertung Leitungsgremium	Wertung Externe Begutachtung
Kerstin Paradies	Nein	0	0
Jörg Pelz	Nein	0	0
Edgar Petru	Nein	2	2
Jakobus Pfisterer	Nein	2	2
Beate Rau	Nein	0	0
Ingo Runnebaum	Nein	2	2
Alexander Reuss	Nein	0	0
Jalid Sehouli	Nein	2	2
Annette Staebler	Nein	0	3
Uwe Wagner	Nein	0	0
Joachim Weis	Nein	0	0

## 9. Verbreitung und Implementierung

Die Verbreitung erfolgt über die Publikation der Leitlinie in elektronischer und schriftlicher Form. Dabei werden die Plattformen der AWMF, der Fachgesellschaften und des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) genutzt. Darüberhinaus erfolgt die öffentliche Präsentation im Rahmen der State-of the Art Meetings der AGO und eine Verbreitung in Sitzungsformaten der Jahrestagungen von DGGG und DKG. Zusätzlich werden Kurzfassungen in den Publikationsorganen der Fachgesellschaft erscheinen.

Daneben werden im Rahmen der Zertifizierungsprozesse gynäkoonkologischer Krebszentren sowohl die Inhalte als auch die Erfüllung der Qualitätsindikatoren nachgefragt.

## 10. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

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

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

# 11. Anhänge

## 11.1. Suchstrings der De-Novo-Recherchen

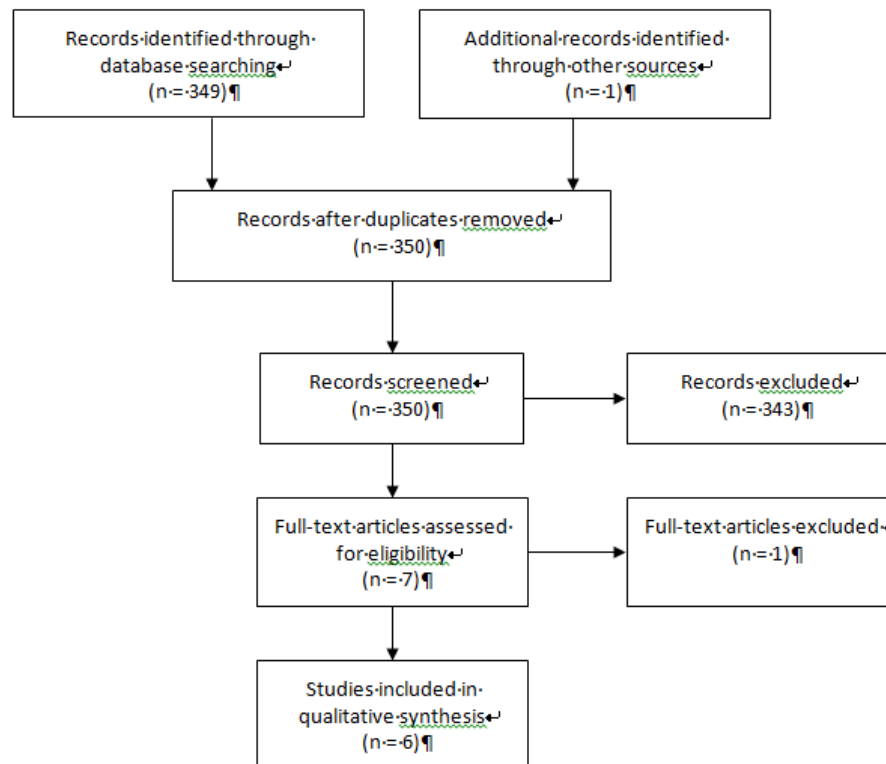
Die Recherchen fanden im Zeitraum März 2011 – Mai 2011 statt.

### 11.1.1. Themenkomplex I: Früherkennung und Diagnostik

- 1.1 Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung?
- 1.2 Gibt es eine verbindliche Definition der Risikopopulation?
- 1.3 Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening von Risikopopulationen?
- 1.4 Welche Symptome weisen auf ein Ovarialkarzinom hin?
- 1.5 Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinoms (Sens. Spez, PPV)?
- 1.6 „Primärsituation“: Gibt es einen Algorithmus für die präoperative Diagnostik bei V.a. Ovarialkarzinom/ Adnextumor?
- 1.7 Gibt es eine verlässliche präoperative Methode für die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorsektion oder der Ausdehnung der Erkrankung?
- 1.8 Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinomrezidivs (Sens. Spez, PPV)?

1.1-8

(("Ovarian Neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms]) OR "Ovarian Neoplasms/ultrasonography"[MeSH Terms])  
 AND (((((diagnosis[Title/Abstract]) OR diagnostic\*[Title/Abstract]) OR screen\*[Title/Abstract]) OR detect\*[Title/Abstract]) OR predict\*[Title/Abstract])  
 AND ("2002"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])



### 11.1.2. Themenkomplex II: Genetik, Prävention und Risikofaktoren

2.1 Welche Maßnahmen stellen eine effektive Methode zur Senkung der Mortalität des hereditären Ovarialkarzinoms dar? (SIGN, Australian) ´03

2.2 Beeinflussen orale Kontrazeptiva und Sterilisatoren das Ovarialkarzinomrisiko? (Australian) ´03

2.3 Beeinflusst eine HT in der Peri- und Postmenopause das Ovarialkarzinomrisiko? (Australian) ´03

2.4 Beeinflussen Menarche- und Menopausealter das Ovarialkarzinomrisiko?

2.5 Beeinflussen Parität und Laktation das Ovarialkarzinomrisiko? (Australian) ´03

2.6 Beeinflusst der Body Mass Index (BMI) das Ovarialkarzinomrisiko? (Australian) ´03

2.1 (N=32)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND hereditary  
 AND ((Intervention) OR Therapy)  
 AND ((Survival) OR mortality)

[bei Einschränkung nach Publikationstyp bleiben nur noch 3 Artikel übrig]

## 2.2 (N=22)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice  
 Guideline" [ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])  
 AND (((("birth control\*") OR "sterilization\*") OR contraceptive\*) OR anovulant) OR  
 "ovulation inhibitor")  
 [N=70 bei Hinzunahme von - OR review[sb] – bei den Publikationstypen]

## 2.3 (N=22)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice  
 Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR  
 review[sb])  
 AND (((hormonetherap\*) OR (hormone\* AND therapy)) OR (hormone\* AND treatment))  
 AND ((postmenopaus\*) OR perimenopaus\*)

## 2.4 (N=22)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice  
 Guideline" [ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])  
 AND ((Menarche) OR Menopause)  
 AND (age)  
 [N=70 bei Hinzunahme von - OR review[sb] – bei den Publikationstypen]

## 2.5 (N=24)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ((parity) OR Laktation)  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice  
 Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR  
 review[sb])

2.6 (N=15)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice  
 Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR  
 review[sb])  
 AND "body mass index"[MeSH Terms]

### 11.1.3. Themenkomplex IV: Operative Therapie

4.1 Frühes OC: Welchen Umfang hat die operative Therapie (Staging)? Gibt es Minimalanforderungen (z.B. EORTC, GOG) und welche OP Anteile/Schritte sind darin enthalten? (extern)

4.2 Frühes OC: Wie sieht das Management des inkomplett operierten frühen OC aus? Was bringt eine Re-Staging OP bezüglich Stadieneinteilung (und nachfolgend adäquater Therapie) bzw. Überleben?

4.3 Frühes OC: Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation gerechtfertigt (inkl. Beratung über aktuelle Erfolgsraten)?

4.4 Frühes OC: Welchen Stellenwert haben endoskopische Operationsverfahren? 4.5 Fortgeschrittenes OC: Welches Ziel hat die operative Therapie?

4.6 Fortgeschrittenes OC: Welchen Stellenwert haben multiviscerale Resektionen?

4.7 Fortgeschrittenes OC: Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem Ovarialkarzinom?

4.8 Fortgeschrittenes OC: Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)? (extern)

4.9 Fortgeschrittenes OC: Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorresektion?

4.1 Frühes OC: Welchen Umfang hat die operative Therapie (Staging)? Gibt es Minimalanforderungen (z.B. EORTC, GOG) und welche OP Anteile/Schritte sind darin enthalten? (N=42)(extern)

4.2 Frühes OC: Wie sieht das Management des inkomplett operierten frühen OC aus? Was bringt eine Re-Staging OP bezüglich Stadieneinteilung (und nachfolgend adäquater Therapie) bzw. Überleben? (N=14)

"Ovarian Neoplasms/surgery "[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((early stage) OR "FIGO I") OR "FIGO II") OR "stage I") OR "stage II") OR "stage I") OR

"stage 2")  
 AND ((((((incomplete) OR preserv\*) OR Conservative surgery) OR additional[Title]) OR fertil\* conserv\*) OR "fertility-sparing"[Title/Abstract])  
 AND (((((((management) OR aftercare) OR "after-care") OR "Postoperative Care"[MeSH Terms]) OR "Patient Care Management"[MeSH Terms]) OR "Re-Staging") OR "ReStaging") OR "Re Staging")  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[sb])

4.3 Frühes OC: Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation gerechtfertigt (inkl. Beratung über aktuelle Erfolgsraten)? (N=48)

"Ovarian Neoplasms/surgery"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND fertil\*  
 AND (((preserv\*) OR Conservative surgery) OR conserv\*) OR "fertility-sparing"[Title/Abstract])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[sb])

4.4 Frühes OC: Welchen Stellenwert haben endoskopische Operationsverfahren? (N=41)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2007"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((endoscop\*) OR "Endoscopy"[MeSH Terms]) OR laparoscop\*)  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

4.5 Fortgeschrittenes OC: Welches Ziel hat die operative Therapie? (N=10)

"Ovarian Neoplasms/surgery"[MeSH Terms]  
 AND ovar\*[Title/Abstract]  
 AND ("2010"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((advanced stage) OR "FIGO III") OR "FIGO IV") OR "stage III") OR "stage IV") OR "stage 3") OR "stage 4")  
 AND((((((((debulking) OR tumor rest) OR incomplete) OR complete) OR tumor free) OR tumor rest) OR cytoeduct\*) OR "total abdominal hysterectomy"[Title/Abstract]) OR "residual disease") OR "residual tumor")  
 AND ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

4.6 Fortgeschrittenes OC: Welchen Stellenwert haben multiviscerale Resektionen? (N=18)

"Ovarian Neoplasms/surgery"[MeSH Terms]



AND ovar\*[Title/Abstract]  
 AND ("2010"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((viscera\*[Title/Abstract]) OR multiviscera\*[Title/Abstract]) OR "bowel resection"[Title/Abstract]) OR "abdominal resection" [Title/Abstract]) OR "Bowel surgery"[Title/Abstract]) OR "abdominal surgery"[Title/Abstract]) OR radical[Title/Abstract]) OR extensive[Title/Abstract]) OR "ultra-radical"[Title/Abstract])  
 NOT "Stomach Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[sb])

4.7 Fortgeschrittenes OC: Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem Ovarialkarzinom? (N=41)

"Ovarian Neoplasms/surgery"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((advanced stage) OR "FIGO III") OR "FIGO IV") OR " stage III") OR " stage IV") OR " stage 3") OR " stage 4")  
 AND (((((((inappropriat\* [Title/Abstract]) OR inadequat\* [Title/Abstract]) OR appropriate\* [Title/Abstract]) OR adequate\* [Title/Abstract]) OR unexpected [Title/Abstract]) OR incomplete [Title/Abstract]) OR "tumor rest" [Title/Abstract]) OR incomplete[Title/Abstract]) OR "residual disease"[Title/Abstract]) OR "residual tumor"[Title/Abstract])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

4.8 Fortgeschrittenes OC: Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)? (extern)

4.9 Fortgeschrittenes OC: Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorresektion? (N=26)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((advanced stage) OR "FIGO III") OR "FIGO IV") OR " stage III") OR " stage IV") OR " stage 3") OR " stage 4")  
 AND (((("Second-Look Surgery"[MeSH Terms]) OR second-look[Title/Abstract]) OR "second look" [Title/Abstract])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[sb])

### 11.1.4. Themenkomplex V: Systemische Primärtherapie

5.1 Frühes Ovarialkarzinom: Gibt es Subgruppen (z.B. histologischer Typ, Grading, Stagingqualität, etc.) von Pat., die mehr oder weniger oder gar nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?

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

5.3 Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche ist/sind die derzeitigen Standardtherapie(n) (Substanzen, Applikationswege ((intravenös, intraperitoneal incl. HIPEC)), Therapiedauer, etc.)?

5.4 Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche Rolle spielen Dosisdichte und Dosisintensität?

5.5 Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie (z.B. medikamentös, strahlentherapeutisch, etc.)?

5.6 Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Gibt es Subgruppen von Patientinnen (z.B. histol. Typ, Grading, Tumorrest etc.), die mehr oder weniger oder gar nicht von einer bestimmten Therapie profitieren?

5.7 Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche Rolle spielt das Therapiemonitoring (z.B. CA 125, Lebensqualität, Patient reported outcome, etc.)?

5.1 (N=13)

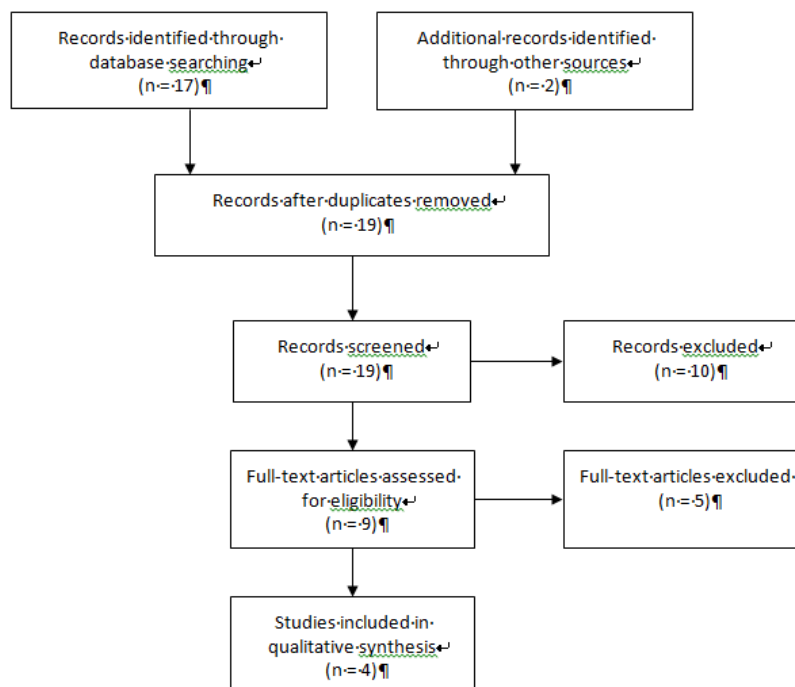
```
"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]
AND ((Adjuvant[Title/Abstract]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms])
AND ("2009"[PDAT] : "3000"[PDAT])
AND "humans"[MeSH Terms]
AND "female"[MeSH Terms]
AND (English[lang] OR German[lang])
AND (((((((early stage) OR "FIGO I") OR "FIGO II") OR "stage I") OR "stage II") OR "stage 1")
OR "stage 2") OR early[Title])
AND (((((((characteristic[Title]) OR subgroup*[Title/Abstract]) OR indication[Title/Abstract])
OR prognos*[Title/Abstract]) OR typ[Title/Abstract]) OR grading[Title]) OR "tumor rest"
[Title])
AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice
Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])
```

5.2 (N=80)

```
("Ovarian Neoplasms/radiotherapy*" [MeSH Terms]) OR "Ovarian Neoplasms/drug
therapy*" [MeSH Terms])
AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])
AND "humans"[MeSH Terms]
AND "female"[MeSH Terms]
AND (English[lang] OR German[lang])
AND (((((((early stage) OR "FIGO I") OR "FIGO II") OR "stage I") OR "stage II") OR "stage 1")
OR "stage 2") OR early[Title])
AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice
Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])
```

## 5.3 (N=17)

((("Ovarian Neoplasms/radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "Ovarian Neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR ("Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms] AND (((Adjuvant[Title/Abstract]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms])OR drug[Title])OR systemic\*[Title/Abstract])))  
 AND ("2007"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ((((((advanced stage) OR "FIGO III") OR "FIGO IV") OR " stage III") OR " stage IV") OR " stage 3") OR " stage 4")  
 AND (((("standard therapy") OR "standard treatment") OR "standard arm") OR standard[Title]) OR "Standard of Care")OR "Medical Oncology/standards"[MeSH Terms])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[sb])



## 5.4 (N=66)

((("Ovarian Neoplasms/radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "Ovarian Neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR ("Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms] AND (((Adjuvant[Title/Abstract]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms])OR drug[Title])OR systemic\*[Title/Abstract])))  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ((((((advanced stage) OR "FIGO III") OR "FIGO IV") OR " stage III") OR " stage IV") OR " stage 3") OR " stage 4")  
 AND (((dose[Title/Abstract]) OR dosis[Title/Abstract]) OR "Drug Administration Schedule"[MeSH Terms])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice

Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

5.5 (N=12)

((("Ovarian Neoplasms/radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "Ovarian Neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR ("Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms] AND (((Adjuvant[Title/Abstract]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms])OR drug[Title])OR systemic\*[Title/Abstract])))  
 AND ("2009"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ((((((advanced stage) OR "FIGO III") OR "FIGO IV") OR " stage III") OR " stage IV") OR " stage 3") OR " stage 4")  
 AND (((("maintenance"[MeSH Terms]) OR maintenanc\*[Title/Abstract]) OR consolidati\*[Title/Abstract])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

5.6 (N=64)

((("Ovarian Neoplasms/radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "Ovarian Neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR ("Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms] AND (((Adjuvant[Title/Abstract]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[MeSH Terms])OR drug[Title])OR systemic\*[Title/Abstract])))  
 AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ((((((advanced stage) OR "FIGO III") OR "FIGO IV") OR " stage III") OR " stage IV") OR " stage 3") OR " stage 4")  
 AND ((((((characteristic[Title]) OR subgroup\*[Title/Abstract]) OR indication[Title]) OR prognos\*[Title]) OR typ[Title/Abstract]) OR grading[Title] OR "tumor rest" [Title])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

5.7 (N=141)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ((((((advanced stage) OR "FIGO III") OR "FIGO IV") OR " stage III") OR " stage IV") OR " stage 3") OR " stage 4")  
 AND ((((((monitoring) OR "Monitoring, Physiologic"[MeSH Terms]) OR "Monitoring, Ambulatory"[MeSH Terms]) OR "Predictive Value of Tests"[MeSH Terms]) OR "CA 125 Antigen/analysis"[MeSH Terms]) OR "Outcome Assessment (Health Care)"[MeSH Terms]) OR ("Quality of Life"[MeSH Terms] AND quality[Title])) OR "Follow-Up Studies"[MeSH Terms])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

### 11.1.5. Themenkomplex VI: Rezidivtherapie

6.1 Wie werden Rezidivpopulationen definiert, die eine spezifische Therapie benötigen? Wann ist eine Therapie mit welchen therapeutischen Zielen indiziert?

6.2 Welche Standardtherapien in Abhängigkeit der Rezidivpopulation existieren und wie sollen diese durchgeführt werden?

6.3 Welchen Stellenwert hat die Rezidivoperation?

6.4 Wie stellt sich eine palliativ-medizinische Betreuung beim Ovarialkarzinom dar? Welche palliativ-medizinischen Therapieansätze können bei Ileus, Aszites und Pleuraerguss sinnvoll sein?

6.1-6.2 (N=81)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2004"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((Recurr\*[Title] OR relapse[Title]) OR "Recurrence"[MeSH Terms]) OR "Neoplasm Recurrence, Local"[MeSH Terms])  
 AND ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

6.3 (N=40)

"Ovarian Neoplasms/surgery "[MeSH Terms]  
 AND ("2009"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((Recurr\*[Title] OR relapse[Title]) OR "Recurrence"[MeSH Terms]) OR "Neoplasm Recurrence, Local"[MeSH Terms])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[sb])

6.4 (N=12)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2009"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ("Palliative Care"[MeSH Terms]) OR Palliative)  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[sb])

### 11.1.6. Themenkomplex VII: Nachsorge, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Rehabilitation

7.1 Welche Maßnahmen der Rehabilitation sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll?

7.2 Welche Ziele verfolgt die Nachsorge?

- 7.3 Welche Untersuchungen sind in der Nachsorge sinnvoll? Welchen Stellenwert hat der Tumormarker CA125 in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms?
- 7.4 Welche psychoonkologische und psychosoziale Unterstützung sollten Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten?
- 7.5 Beeinflusst eine HT das Risiko für ein Ovarialkarzinomrezidiv? (extern)
- 7.6 Betreuung/Bedürfnisse/Familienarbeit Langzeitüberlebender (Survivorship)?
- 7.7 Wann ist der richtige Zeitpunkt zum Einsatz der Palliativmedizin?
- 7.8 Gibt es spezifischen Bedarf und „Symptomcluster“ die relevant sind für die Therapie des Ovarialcarcinoms in der Palliativsituation?

7.1 (N=11)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((("Rehabilitation"[MeSH Terms]) OR rehab\*) OR "Ovarian Neoplasms/rehabilitation"[Mesh])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR review[sb])

7.2 (N=44)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((("Aftercare"[Mesh]) OR "aftercare"[Title/Abstract]) OR "after-care"[Title/Abstract]) OR "aftertreatment"[Title/Abstract]) OR "follow-up care"[Title/Abstract]) OR "post-treatment"[Title/Abstract]) OR "after-treatment"[Title/Abstract]) OR "follow-up treatment"[Title/Abstract])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb])

7.3 (N=5)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2009"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((("Aftercare"[Mesh]) OR "aftercare"[Title/Abstract]) OR "after-care"[Title/Abstract]) OR "aftertreatment"[Title/Abstract]) OR "follow-up care"[Title/Abstract]) OR "post-treatment"[Title/Abstract]) OR "after-treatment"[Title/Abstract]) OR "follow-up treatment"[Title/Abstract])  
 AND (("CA 125 Antigen"[Mesh]) OR "CA 125"[Title/Abstract])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR

review[sb])

7.4 (N=8)

"Neoplasms"[Mesh]  
 AND (((Ovarian) OR Ovary) OR Gynecol\*)  
 AND ("2010"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((((((Psychoonkolog\*[Title/Abstract]) OR Psychosozial\*[Title/Abstract]) OR  
 Psychoeducation\*[Title/Abstract]) OR "Psychology, Educational/standards\*" [Mesh]) OR  
 "Stress, Psychological/prevention & control\*" [Mesh]) OR "Behavior  
 Therapy/methods\*" [Mesh]) OR "Counseling/methods\*" [Mesh]) OR "Patient Education as  
 Topic/education" [Mesh]) OR "Patient Education as Topic/methods" [Mesh]) OR "Patient  
 Education as Topic/standards" [Mesh]) OR "Social Support" [Mesh]) OR "Relaxation  
 Therapy\*" [Mesh Terms])  
 AND ("clinical trial" [Publication Type] OR "guideline" [Publication Type] OR "Practice  
 Guideline" [Publication Type] OR "meta analysis" [Publication Type] OR systematic[sb] OR  
 review[sb])

7.5 (extern)

7.6 (N=19)

"Neoplasms"[Mesh]  
 AND (((Ovarian) OR Ovary) OR Gynecol\*)  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((((((((((Psychoonkolog\*[Title/Abstract]) OR Psychosozial\*[Title/Abstract]) OR  
 Psychoeducation\*[Title/Abstract]) OR "Psychology, Educational/standards\*" [Mesh]) OR  
 "Stress, Psychological/prevention & control\*" [Mesh]) OR "Behavior  
 Therapy/methods\*" [Mesh]) OR "Counseling/methods\*" [Mesh]) OR "Patient Education as  
 Topic/education" [Mesh]) OR "Patient Education as Topic/methods" [Mesh]) OR "Patient  
 Education as Topic/standards" [Mesh]) OR "Social Support" [Mesh]) OR "Stress,  
 Psychological/complications\*" [Mesh Terms]) OR "Survivors/psychology\*" [Mesh Terms]) OR  
 "Employment/psychology" [Mesh Terms]) OR "Family/psychology" [Mesh Terms]) OR  
 "Gender Identity" [Mesh Terms]) OR "Attitude to Health\*" [Mesh Terms]) OR "Relaxation  
 Therapy\*" [Mesh Terms]) OR "Adaptation, Psychological" [Mesh Terms]) OR "Quality of  
 Life" [Mesh])  
 AND ((survivo\*) OR "Aftercare" [Mesh])  
 AND ("clinical trial" [Publication Type] OR "guideline" [Publication Type] OR "Practice  
 Guideline" [Publication Type] OR "meta analysis" [Publication Type] OR systematic[sb])

7.7-7.8 (N=49)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ("Palliative Care" [MeSH Terms]) OR Palliative)  
 AND ("clinical trial" [Publication Type] OR "guideline" [Publication Type] OR "Practice  
 Guideline" [Publication Type] OR "meta analysis" [Publication Type] OR systematic[sb] OR  
 review[sb])

### 11.1.7. Themenkomplex VIII: Borderlinetumoren (BOT)

- 8.1 Wie sind BOT definiert?
- 8.2 Welchen Umfang hat die operative Therapie von BOT?
- 8.3 Wie sieht das Management des inkomplett operierten BOT aus?
- 8.4 Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation beim BOT gerechtfertigt?
- 8.5 Welchen Stellenwert hat eine systemische Therapie bei BOT?

8.1-5 (N=468)

(ovarian[All Fields] OR ("ovary"[MeSH Terms] OR "ovary"[All Fields])) AND ("low malignant potential"[All Fields] OR borderline[All Fields]) AND ("2009"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### 11.1.8. Themenkomplex IX: Keimzelltumoren

9.1 (N=34)

9.1.1

((ovar[Title] OR ovarian[Title] OR ovary[Title]) AND ((granulosa cell tumor[Title] OR granulosa cell tumorigenesis[Title] OR granulosa cell tumors[Title] OR (stromal cell tumor[Title] OR stromal cell tumors[Title])) AND ((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]))) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

9.1.2

((ovar[Title] OR ovarian[Title] OR ovary[Title]) AND ((granulosa cell tumor[Title] OR granulosa cell tumorigenesis[Title] OR granulosa cell tumors[Title] OR (stromal cell tumor[Title] OR stromal cell tumors[Title])) AND ((diagnos\*[Title] OR screen\*[Title]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

9.1.3

((ovar[All Fields] OR ovarian[All Fields]) OR ("ovary"[MeSH Terms] OR "ovary"[All Fields])) AND (((("granulosa cell tumour"[All Fields] OR "granulosa cell tumor"[MeSH Terms] OR "granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor/analysis"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/blood"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/chemistry"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/classification"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/complications"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/congenital"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/diagnosis"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/embryology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/enzymology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/epidemiology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/etiology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/experimental"[All Fields] OR "granulosa cell tumor/genetics"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/history"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/immunology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/manifestations"[All Fields] OR "granulosa cell tumor/metabolism"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/mortality"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/pathology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/physiopathology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell



tumor/psychology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/radiography"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/radiotherapy"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/secondary"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/secretion"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/surgery"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/therapy"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/ultrasonography"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/ultrastructure"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/urine"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/veterinary"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/virology"[Mesh Terms] OR granulosa cell tumorigenesis[All Fields] OR ("granulosa cell tumours"[All Fields] OR "granulosa cell tumor"[MeSH Terms] OR ("granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor"[All Fields] OR ("granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "granulosa cell tumors"[All Fields]) OR (stromal cell tumor[All Fields] OR stromal cell tumors[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## 9.2 (N=18)

### 9.2.1

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((granulosa cell tumor[Title] OR granulosa cell tumorigenesis[Title] OR granulosa cell tumors[Title]) OR (stromal cell tumor[Title] OR stromal cell tumors[Title])) AND (((("surgical"[All Fields] OR surgery[All Fields]) OR "operative therapie"[All Fields]) OR "operative care"[All Fields]) OR debulking[All Fields]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### 9.2.2

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((granulosa cell tumor[Title] OR granulosa cell tumorigenesis[Title] OR granulosa cell tumors[Title]) OR (stromal cell tumor[Title] OR stromal cell tumors[Title])) AND (((("surgical"[Title] OR surgery[Title]) OR "operative therapie"[Title] OR "operative care"[Title] OR debulking[Title]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### 9.2.3

((ovar[All Fields] OR ovarian[All Fields]) OR ("ovary"[MeSH Terms] OR "ovary"[All Fields])) AND (((("granulosa cell tumour"[All Fields] OR "granulosa cell tumor"[MeSH Terms] OR ("granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor/analysis"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/blood"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/chemistry"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/classification"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/complications"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/congenital"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/diagnosis"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/embryology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/enzymology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/epidemiology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/etiology"[Mesh Terms] OR granulosa cell tumor/experimental[All Fields] OR "granulosa cell tumor/genetics"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/history"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/immunology"[Mesh Terms] OR granulosa cell tumor/manifestations[All Fields] OR "granulosa cell tumor/metabolism"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/mortality"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/pathology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/physiopathology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/psychology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/radiography"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/radiotherapy"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/secondary"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/secretion"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/surgery"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/therapy"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/ultrasonography"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/ultrastructure"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/urine"[Mesh Terms] OR

"granulosa cell tumor/veterinary"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/virology"[Mesh Terms] OR granulosa cell tumorigenesis[All Fields] OR ("granulosa cell tumours"[All Fields] OR "granulosa cell tumor"[MeSH Terms] OR ("granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor"[All Fields] OR ("granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "granulosa cell tumors"[All Fields]) OR (stromal cell tumor[All Fields] OR stromal cell tumors[All Fields]) AND (((("surgical"[All Fields] OR surgery[All Fields] OR "operative therapie"[All Fields] OR "operative care"[All Fields] OR debulking[All Fields] AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

9.3 (N=16)

### 9.3.1

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((granulosa cell tumor[Title] OR granulosa cell tumorigenesis[Title] OR granulosa cell tumors[Title]) OR (stromal cell tumor[Title] OR stromal cell tumors[Title])) AND (((("drug therapy") OR "drug treatment") OR chemotherapy) OR systemic\*)

AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### 9.3.2

((ovar[All Fields] OR ovarian[All Fields]) OR ("ovary"[MeSH Terms] OR "ovary"[All Fields])) AND (((("granulosa cell tumour"[All Fields] OR "granulosa cell tumor"[MeSH Terms] OR ("granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor/analysis"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/blood"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/chemistry"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/classification"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/complications"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/congenital"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/diagnosis"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/embryology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/enzymology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/epidemiology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/etiology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/experimental"[All Fields] OR "granulosa cell tumor/genetics"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/history"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/immunology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/manifestations"[All Fields] OR "granulosa cell tumor/metabolism"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/mortality"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/pathology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/physiopathology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/psychology"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/radiography"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/radiotherapy"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/secondary"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/secretion"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/surgery"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/therapy"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/ultrasonography"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/ultrastructure"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/urine"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/veterinary"[Mesh Terms] OR "granulosa cell tumor/virology"[Mesh Terms] OR granulosa cell tumorigenesis[All Fields] OR ("granulosa cell tumours"[All Fields] OR "granulosa cell tumor"[MeSH Terms] OR ("granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "granulosa cell tumor"[All Fields] OR ("granulosa"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "granulosa cell tumors"[All Fields])) OR (stromal cell tumor[All Fields] OR stromal cell tumors[All Fields])) AND (((("drug therapy") OR "drug treatment") OR chemotherapy) OR systemic\*) AND (((("drug therapy") OR "drug treatment") OR chemotherapy) OR systemic\*) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

### 9.3.3

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((granulosa cell tumor[Title] OR granulosa cell tumorigenesis[Title] OR granulosa cell tumors[Title]) OR (stromal cell tumor[Title] OR stromal cell tumors[Title])) AND systemic[All Fields] AND (((("drug therapy") OR "drug treatment") OR chemotherapy) OR systemic\*) AND "humans"[MeSH Terms] AND

"female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#### 9.4 (N=29)

##### 9.4.1

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((germ cell tumor[Title] OR germ cell tumorigenesis[Title] OR germ cell tumors[Title]) OR Germinoma[Title]) OR Dysgerminoma[Title] AND ((diagnos\*[Title] OR screen\*[Title]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

##### 9.4.2

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((germ cell tumor[Title] OR germ cell tumorigenesis[Title] OR germ cell tumors[Title]) OR Germinoma[Title]) OR Dysgerminoma[Title] AND (("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#### 9.5

##### 9.5.1

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((germ cell tumor[Title] OR germ cell tumorigenesis[Title] OR germ cell tumors[Title]) OR Germinoma[Title]) OR Dysgerminoma[Title] AND (((("surgical"[Title] OR surgery[Title]) OR "operative therapie"[Title] OR "operative care"[Title] OR debulking[Title]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

##### 9.5.2

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((germ cell tumor[Title] OR germ cell tumorigenesis[Title] OR germ cell tumors[Title]) OR Germinoma[Title]) OR Dysgerminoma[Title] AND (((("surgical"[All Fields] OR surgery[All Fields]) OR "operative therapie"[All Fields] OR "operative care"[All Fields] OR debulking[All Fields]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT])

##### 9.5.3

((ovar[All Fields] OR ovarian[All Fields]) OR "ovary"[MeSH Terms]) AND (((("germ cell tumour"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "germ cell tumor"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields])) OR germ cell tumorigenesis[All Fields] OR ("germ cell tumours"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND

"cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "germ cell tumors"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields])) OR ("germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields]) OR ("dysgerminoma"[MeSH Terms] OR "dysgerminoma"[All Fields]) AND (((("surgical"[Title] OR surgery[Title]) OR "operative therapie"[Title]) OR "operative care"[Title] OR debulking[Title]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

#### 9.5.4

((ovar[All Fields] OR ovarian[All Fields]) OR "ovary"[MeSH Terms]) AND (((("germ cell tumour"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "germ cell tumor"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields])) OR germ cell tumorigenesis[All Fields] OR ("germ cell tumours"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "germ cell tumors"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields])) OR ("germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields]) OR ("dysgerminoma"[MeSH Terms] OR "dysgerminoma"[All Fields]) AND (((("surgical"[All Fields]) OR surgery[All Fields]) OR "operative therapie"[All Fields]) OR "operative care"[All Fields] OR debulking[All Fields]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

#### 9.6

##### 9.6.1

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((germ cell tumor[Title] OR germ cell tumorigenesis[Title] OR germ cell tumors[Title]) OR Germinoma[Title]) OR Dysgerminoma[Title] AND (((("drug therapy"[Title]) OR "drug treatment"[Title]) OR chemotherapy[Title]) OR systemic\*[Title]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

##### 9.6.2

((ovar[Title] OR ovarian[Title]) OR ovary[Title]) AND ((germ cell tumor[Title] OR germ cell tumorigenesis[Title] OR germ cell tumors[Title]) OR Germinoma[Title]) OR Dysgerminoma[Title] AND (((("drug therapy") OR "drug treatment") OR chemotherapy) OR systemic\*) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

##### 9.6.3

((ovar[All Fields] OR ovarian[All Fields]) OR "ovary"[MeSH Terms]) AND (((("germ cell tumour"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "germ cell tumor"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields])) OR germ cell tumorigenesis[All Fields] OR ("germ cell tumours"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "germ cell tumors"[All Fields] OR

"germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields])) OR ("germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields]) OR ("dysgerminoma"[MeSH Terms] OR "dysgerminoma"[All Fields]) AND (((("drug therapy"[Title] OR "drug treatment"[Title] OR chemotherapy[Title] OR systemic\*[Title]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

9.6.4

((ovar[All Fields] OR ovarian[All Fields]) OR "ovary"[MeSH Terms]) AND (((("germ cell tumour"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "germ cell tumor"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields])) OR germ cell tumorigenesis[All Fields] OR ("germ cell tumours"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "germ cell tumors"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields])) OR ("germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields]) OR ("dysgerminoma"[MeSH Terms] OR "dysgerminoma"[All Fields]) AND (((("drug therapy") OR "drug treatment") OR chemotherapy) OR systemic\*) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

9.7 (N=5)

((non-epithelial[All Fields] OR ("germ cell tumour"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "germ cell tumor"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields])) OR germ cell tumorigenesis[All Fields] OR ("germ cell tumours"[All Fields] OR "neoplasms, germ cell and embryonal"[MeSH Terms] OR ("neoplasms"[All Fields] AND "germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "embryonal"[All Fields]) OR "germ cell and embryonal neoplasms"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "germ cell tumors"[All Fields] OR "germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields] OR ("germ"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumors"[All Fields])))) OR (stromal cell tumor[All Fields] OR stromal cell tumors[All Fields]) OR ("germinoma"[MeSH Terms] OR "germinoma"[All Fields]) OR ("dysgerminoma"[MeSH Terms] OR "dysgerminoma"[All Fields]) AND ((ovar[All Fields] OR ovarian[All Fields]) OR "ovary"[MeSH Terms]) AND (((aftercare[All Fields] OR aftertreatment[All Fields] OR "post-rehabilitation support"[All Fields]) OR "after-care"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

### 11.1.9. Themenkomplex X: Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement

10.1 Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Behandlung des Ovarialkarzinoms notwendig?

10.2 Welche Qualitätsparameter können zur Beurteilung des Operationserfolgs herangezogen werden?

10.1 (N=112)

"Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]  
AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
AND "humans"[MeSH Terms]  
AND "female"[MeSH Terms]

AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND (((((((("Patient Care Team"[Mesh]) OR "Health Services Research/manpower"[Mesh]) OR  
 "Health Services Research/organization and administration"[Mesh]) OR "Health Services  
 Research/standards"[Mesh]) OR "Health Services Research/utilization"[Mesh]) OR  
 "Healthcare Disparities"[Mesh]) OR "Delivery of Health Care"[Mesh]) OR "Surgery  
 Department, Hospital"[MeSH Terms])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice  
 Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR  
 review[sb] OR systematic[sb])

## 10.2 (N=71)

"Ovarian Neoplasms/surgery"[Mesh]  
 AND ("2003"[PDAT] : "3000"[PDAT])  
 AND "humans"[MeSH Terms]  
 AND "female"[MeSH Terms]  
 AND (English[lang] OR German[lang])  
 AND ("Treatment Outcome"[MeSH Terms]) OR "Neoplasm Staging"[MeSH Terms]  
 AND "Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh]  
 AND (((care[Title/Abstract]) OR diagnos\*[Title/Abstract]) OR assess\*[Title/Abstract])  
 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice  
 Guideline"[ Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR systematic[sb] OR  
 review[sb] OR systematic[sb])



## 11.2. Evidenzbericht zu Prognosefaktoren

### Vorbereitung der S3-Leitlinie „Ovarialkarzinom“

Stand 23.08.2011, Dr. med. Klaus Giersiepen MPH, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), Universität Bremen, Achterstr. 30, 28359 Bremen, Tel 0421-218-58551: [giersiepen@zes.uni-bremen.de](mailto:giersiepen@zes.uni-bremen.de)

**Frage 1: Gibt es prognostische Faktoren für das Survival des Ovarialkarzinoms. Insbesondere sind Fragen zur Chemo-Sensitivitäts-Testung /Gene Arrays-Typing/ Grading / HR-Defizienz einzubeziehen**

#### Gliederung /Inhalt

Seite:

#### 1. Alter Text zu prognostischen Faktoren der S2-Leitlinie (mit Literatur)

„Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms“ (Seite 6)

Tumorstadium, Alter, Allgemeinzustand und postoperativer Tumorrest sind multivariat signifikante und unmittelbar mit der Stichprobengröße zu tun hat. Vorschlag: „sind in multivariat ausgewerteten Studien statistisch auffällige prognostische Parameter.....) prognostische Parameter für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Der histologische Subtyp ist ebenfalls ein prognostischer Parameter. Klarzellige und muzinöse Tumoren weisen eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometroiden Karzinome und sprechen schlechter auf eine konventionelle platinhaltige Kombinationschemotherapie an [10, 13, 26].

Die prognostische Wertigkeit tumorbiologischer Faktoren konnte in einzelnen Untersuchungen gezeigt werden, die Bestätigung an größeren Kollektiven fehlt jedoch. Ebenso spielt die Genomanalyse zur Vorhersage der Prognose oder des Therapieansprechens beim Ovarialkarzinom in der klinischen Routine derzeit keine Rolle.

#### Statements

Etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms sind Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ sowie das Tumorgrading. **GoR A** [1-13]

#### Literatur der S2-LL:

1. Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, Dressman HK, West M, Nevins JR, Marks JR. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:910-25
2. du Bois A, Luck HJ, Meier W et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *JNCI* 2003, Sept. 3; 95(17):1320-9
3. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrone LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poynor EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 2000; 283:2260-5.
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248-59 33
5. Brustmann H. Vascular endothelial growth factor expression in serous ovarian carcinoma: relationship with topoisomerase II alpha and prognosis. *Gynecol Oncol* 2004; 95:16-22
6. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2187-95
7. Cooper BC, Ritchie JM, Broghammer CL, Coffin J, Sorosky JI, Buller RE, Hendrix MJ, Sood AK. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3193-97
8. Diamandis EP, Borgono CA, Scorilas A, Harbeck N, Dorn J, Schmitt M. Human kallikrein 11: an indicator of favorable prognosis in ovarian cancer patients. *Clin Biochem* 2004; 37:823-9
9. Eisenkop SM, Spirtos NM: What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of

- gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001; 82:489-97
10. Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M et al. Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22(abstr 1797):447
  11. von Georgi R, Franke FE, Münstedt K. Influence of surgery and postoperative therapy and tumor characteristics on patient prognosis in advanced ovarian carcinomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111:189-96
  12. Griffiths CT, Parker LM, Lee S, Finkler NJ. The effect of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(4):323-31
  13. Hess V, A'Hern RP, Gore R. UK Relative platinum-resistance of mucinous carcinoma of the ovary. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22(abstr 1796):447
  14. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974-80
  15. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:504-11
  16. Li L, Wang L, Zhang W, Tang B, Zhang J, Song H, Yao D, Tang Y, Chen X, Yang Z, Wang G, Li X, Zhao J, Ding H, Reed E, Li QQ. Correlation of serum VEGF levels with clinical stage, therapy efficacy, tumor metastasis and patient survival in ovarian cancer. *Anticancer Res* 2004; 24:1973-9
  17. Mustea A, Sentschuk N, Sehouli J, Könsen D, Lichtenegger W. Analysis of serum and ascites VEGF levels in patients with advanced ovarian carcinoma. *Anticancer Research* 2003; 23(6B) (abstr 76):4519-20
  18. O'Meara AT, Sevin BU. Predictive value of the ATP chemosensitivity assay in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83:334-42
  19. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9(7):1138-50
  20. Sato Y, Shimamoto T, Amada S, Asada Y, Hayashi T. Prognostic Value of Histologic Grading of Ovarian Carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22:52-6
  21. Sehouli J, Mustea A, Könsen D, Lichtenegger W. Etablierte und experimentelle Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms. *Zentralbl Gynäkol* 2004; 126:315-22
  22. Scorilas A, Borgono CA, Harbeck N, Dorn J, Schmalfeldt B, Schmitt M, Diamandis EP. Human kallikrein 13 protein in ovarian cancer cytosols: a new favorable prognostic marker. *J Clin Oncol* 2004; 22:678-85
  23. Sharma S, Neale MH, Di Nicolantonio F, Knight LA, Whitehouse PA, Mercer SJ, Higgins BR, Lamont A, Osborne R, Hindley AC, Kurbacher CM, Cree IA. Outcome of ATP-based tumor chemosensitivity assay directed chemotherapy in heavily pre-treated recurrent ovarian carcinoma. *BMC Cancer* 2003; 3:19
  24. Shigemasa K, Tian X, Gu L, Tanimoto H, Underwood LJ, O'Brien TJ, Ohama K. Human kallikrein 8 (hK8/TADG-14) expression is associated with an early clinical stage and favorable prognosis in ovarian cancer. *Oncol Rep* 2004; 11:1153-9
  25. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:7-15
  26. Silverberg SG. Grading index in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:147-55
  27. Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF, Joseph M, Gu X, Boyd J, Libermann TA, Cannistra SA. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4648-4658
  28. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993; 71 (Suppl 2):606-14
  29. Xi Z, Kaern J, Davidson B, Klock TI, Risberg B, Trope C, Saatcioglu F. Kallikrein 4 is associated with paclitaxel resistance in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:80-5
  30. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, Makrigiannakis A, Gray H, Schlienger K, Liebman MN, Rubin SC, Coukos G. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:203-13



## 2. Andere Leitlinien

### 2.1. FIGO Staging Guidelines (erschienen 2000)

In den FIGO Staging Guidelines findet sich kein Hinweis auf genetische Tests bei Patientinnen mit (vermutetem) OC.

Auf Seite 98 (Druckausgabe) werden als Prognosefaktoren erwähnt: Stadium, Histologie und Grading sowie Größe des postoperativen Tumorstadiums. Deshalb seien alle geeigneten Patientinnen einer OP mit maximal möglicher Zytoreduktion zuzuführen.

“Therefore, all patients whose medical condition and fitness for surgery permits should undergo primary surgical laparotomy with maximal attempt at optimal cytoreduction.<sup>1,8</sup>”

Zitierte Quellen:

1. DiSaia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer. Clinical Gynecologic Oncology. 6th Eds: 289- 350. Mosby 2002.
8. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. J Clin Oncol 1991; 9 (7): 1138-50.

Ansonsten finden sich keine weiterführenden Aspekte zur Prognose.

Zum Thema **Genetik** wird auf Seite 97 auf die Gene BRCA 1 und BRCA 2 hingewiesen, ohne weiter die damit verbundenen Einflüsse auf die Prognose zu thematisieren.

### 2.2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): *Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline.* [www.sign.ac.uk/pdf/sign75.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign75.pdf)

Der Text wurde gescannt für den Textstring “prognos“.

(Seitenzahlen beziehen sich auf den Acrobat Reader und nicht auf die auf dem Papier ausgedruckte Seitenzahl)

Seite 8 wird „Prognosis“ erwähnt im Sinne einer möglichst zu erreichenden Zytoreduktion anlässlich der OP.

Seite 8/40 zu CA 125:

“No studies were identified that assessed the usefulness of the measurement of serum CA125 in women with vague abdominal symptoms hence the guideline development group cannot recommend the routine measurement of CA125.

**Recommendation D:** Women with a pelvic mass should be referred to gynaecology irrespective of the CA125 test result.”

Seite 11 wird auf die Bedeutung des Stagings hingewiesen, um Patientinnen Auskunft über ihre Prognose zu geben bzw. Therapieentscheidungen zu treffen.

Seite 13 wird der Einfluss der ärztlichen Spezialisierung auf die Prognose berichtet.

Seite 15 wird der Einsatz platinhaltiger Arzneimittel gefordert zur Verbesserung der Prognose.

Seite 15 wird der Beginn einer Chemotherapie binnen acht Wochen nach Diagnosestellung gefordert. Der LoE hierfür betrage 3, es gäbe eine Beobachtungsstudie.

Seite 20 wird gefordert, dass die Nachsorge in einem multidisziplinären Team zu erfolgen habe. Es werden 2 Empfehlungen ausgesprochen:

“1. Patients who are not in clinical trials should be followed up within local

multidisciplinary specialist clinics.

2. The primary care team should be made aware of the follow up protocol for those patients not in trials.”

Seite 22 wird zur Ausdehnung der OP auf den Darm ausgesagt:

“**Recommendation C:** Surgery for malignant bowel obstruction in patients with advanced ovarian cancer must be justified on the basis of achieving a significant benefit.”

**Interpretation KG:** Keine Merkmale, die nicht anderweitig besprochen wären (aktueller: NICE 2011, AHRQ 2006, siehe 2.4 NICE und 2.6 AHRQ).

### 2.3. Australische Leitlinie (2004)

The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. 2004 National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.

Seitenzahlen beziehen sich auf den Acrobat Reader und nicht auf die auf dem Papier ausgedruckte Seitenzahl

#### 2.3.1. (Australische Guideline zu....) Prognosefaktoren (Textstring: „prognos“)

Seite XXX (Zusammenfassung) wird auf die Histologie als Prognosefaktor eingegangen und den Trainingsstand des Operateurs.

Seite xxxii (Zusammenfassung) wird auf die Histologie und das klinische Staging als Prognosefaktor eingegangen.

Guideline	Level of Evidence	Chapter/ Reference number	Page
When considering the prognostic indicators for serous borderline tumours, surgical pathological stage and sub-classification of extra-ovarian disease into invasive and non-invasive implants are the most important indicators.	IV	18	49

Seite 398 wird im Kontext mit dem Staging von Ic bzw. IIc Tumoren darauf hingewiesen, dass Informationen über die Genese eines Kapselrisses (natürlich bzw. iatrogen) relevant für die Prognose seien:

“\* In order to evaluate the impact on prognosis of the different criteria for allotting cases to Stage Ic or IIc, it would be of value to know if rupture of the capsule was spontaneous, or caused by the surgeon; and if the source of the malignant cells detected was peritoneal washings, or ascites.”

Seite 440 wird auf die Rolle der Histologie eingegangen:

“Epithelial tumour type is a recognised prognostic variable for carcinomas, but it is unclear if this is independent of grade or stage. There is early evidence of some variation in chemo-responsiveness by histological type.”

Seite 440 wird auf eine unterschiedliche Histologie von Peritonealmetastasen und Primärtumor eingegangen und deren verschlechternde Auswirkung auf die Prognose:

“NOTES ON HISTOLOGICAL TYPE OF THE PERITONEAL METASTASES:

It should be noted if a significant component of the metastatic tumour is of a different histological type from the primary, especially one that is thought to have a worse prognosis or response to chemotherapy”

Seite 440 wird der Einsatz des *Universal Grading System(s)* empfohlen

Guideline - Grading system for invasive carcinomas	Level of Evidence	Refs
The use of the Universal Grading System is recommended and addresses some of the limitations of other methods for histological grading. There is good predictive power across most stages and types.	III-3	11,12

Zitierte Quellen:

11. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998; 82: 893-901

12. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:7-15

Seite 442 wird auf peritoneale Absiedlungen und mucin-sezernierende Zellen im Aszites eingegangen und deren Auswirkung auf die Prognose hervorgehoben:

“GRADING OF PSEUDOMYXOMA PERITONEI

The cytological atypia and architectural features of the mucin-secreting cells in the peritoneal deposits and/or in the free floating mucinous ascites (histological or cytological assessment) have been found to correlate strongly with prognosis and a categorisation on this basis is recommended. The peritoneal mucin may vary in features, which can have prognostic significance.”

Seite 443 ff wird auf prognostische Indikatoren bei der pathologischen Klassifizierung - insbesondere außerhalb des Ovars gelegener Tumoren - zu serösen Borderlinetumoren eingegangen. Hier folgen weitere Vorgaben an Operateur und Pathologen, wie die Klassifizierung zu erfolgen hat.

Guideline - Prognostic indicators for serous borderline tumours	Level of Evidence	Refs
When considering the prognostic indicators for serous borderline tumours, surgical pathological stage and sub-classification of extra-ovarian disease into invasive and non-invasive implants are the most important indicators.	IV	18

Zitierte Quelle:

18. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000; 31: 539-57

Seite 454 geht auf den Ausbildungsstand des Operateurs ein und bewertet den LoE mit IV für die Aussage, dass eine von einem „specialist gynaecologist“ oder „gynaecological oncologist“ durchgeführte OP mit einem besseren Survival einhergehe, als wenn der Operateur nur über eine allgemein-chirurgische Qualifikation verfügt.

“Key point: The training of the surgeon has an effect on prognosis, especially in early stage disease, where careful staging can determine whether a woman needs additional therapy or not.”

Seite 471 äußert sich die LL zum Vorgehen bei „low malignant potential (LMP)“ Tumoren:

...“the diagnosis of an ovarian tumour of LMP conveys a relatively benign prognosis ..... recommended that conservative surgery be considered in younger women with early-stage disease.3”

Zitierte Quelle:

3. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 34-7

Seite 476 ein Statement zu epithelialen Ovarialkarzinomen und den Einfluss des Tumorstadiums und dem Einsatz einer platinhaltigen Chemotherapie als den relevanten Prognosefaktoren:

“epithelial ovarian cancer is a tumour of intermediate chemosensitivity, with response rates to first line chemotherapy in the order of 70%. A meta-analysis of 38 chemotherapy studies reported that residual disease of < 2 cm (P = 0.011) and the use of platinum chemotherapy, (p=0.005) were the only independent prognostic factors in multivariate analysis<sup>10</sup>”

Zitierte Quelle:

10. Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log [relative risk] as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 711-20

Seite 476 ein Statement zu Second-Look Operationen, deren Einsatz in Bezug auf die Prognose umstritten sei und nur im Kontext mit Therapiestudien zu Chemotherapie bzw. *Whole Abdominal Radiation Therapy (WART)* erfolgen sollte:

“Although it is clear that second-look surgery does provide reliable prognostic information,<sup>29</sup> it remains controversial whether such procedures improve survival.<sup>30,31,32,25,33</sup> Although the data are conflicting, there are a number of publications, particularly about platinum-treated patients, suggesting a survival advantage ‘when macroscopic residual disease can be reduced to microscopic’. The introduction of taxanes and other agents as possible second line treatment should stimulate the question to be revisited.

A recent randomised controlled trial comparing WART, chemotherapy and no further treatment for advanced ovarian cancer (see FIGO Staging, Introduction- p3) in women with complete surgical and pathologic remission after induction chemotherapy, showed a survival advantage for WART,<sup>34</sup> although the numbers did not reach statistical significance”

**Key point:** Second-look procedures should only be undertaken in the context of a research setting, to investigate further treatment such as chemotherapy or Whole Abdominal Radiation Therapy (WART).

### 2.3.2. (Australische Guideline zu....) genetische(n) Tests

Seite 421 wird zu genetischen Tests Stellung bezogen, die in der Zukunft eingesetzt werden könnten.

„Genomic and proteomic technologies have the potential to identify specific genes and novel cancer-specific markers for ovarian cancer. The development of molecular profiles for ovarian cancer and a better understanding of the genetic and molecular origins of ovarian cancer may also be used for early detection.”

Seite 427 folgt ein ausführliches Statement zum nötigen Beratungsbedarf für die Patientinnen vor möglicherweise eingesetzten genetischen Tests.

„Genetic testing should only be offered with pre and post-test counselling, conducted in conjunction with a specialist genetics service for breast/ovarian cancer. The potential harms, benefits and limitations of genetic testing need to be considered.”

#### 2.4. Agency for Healthcare Research and Quality

(AHRQ; USA, erschienen 2006 Evidence Report/Technology Assessment No. 145

“Genomic Tests for Ovarian Cancer Detection and Management”. Evidence Report/Technology Assessment No. 145.

<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/genomicovc/genovc.pdf>

Seite 14/284; Executive Summary:

“Question 1: What is the evidence that ovarian cancer genomic tests performed in a typical clinical laboratory actually measure what they are purported to measure? .....suggests that currently available radioimmunoassays for single gene products have acceptable reproducibility and reliability,.... There is insufficient evidence to estimate how newer technologies such as microarrays or protein profiles would perform in a “typical clinical laboratory.”

“Question 2: What is the sensitivity and specificity of genomic tests in detecting ovarian cancer in asymptomatic and symptomatic women, including high-risk women? In general, single gene products other than CA 125 have not been shown to be useful in the diagnosis of ovarian cancer, either in symptomatic or asymptomatic women; the sensitivity of CA 125 in screening populations is approximately 80 percent. Small sample sizes, lack of detail on the prediagnosis history of patients, and an unrealistically high prevalence of ovarian cancer in the majority of studies make it difficult to assess how any of these tests would perform in clinical practice. Estimating the clinical value of more complex tests, using multiple gene and/or protein markers, is even more difficult. Studies of protein expression, in particular, are limited by lack of consensus on appropriate statistical methods, small sample sizes with substantially higher prevalences of ovarian cancer than would be found in the general population, spectrum bias, lack of reproducibility, and uncertainty about the specificity of the biological processes resulting in the observed protein patterns.”

Interpretation KG: Außer CA 125 (zur Diagnose bei asymptomatischen und symptomatischen Frauen! nicht als Prognosefaktor!) werden alle anderen kritisch bewertet. Ich rate dazu, sie in der LL auflisten/benennen, wie im Absatz oben geschehen,

“Question 3: What is the evidence that genomic testing to detect ovarian cancer in asymptomatic women, including high-risk women, changes clinical management and leads to improved clinical outcomes? We did not identify any evidence on the value of tests other than CA 125 to detect ovarian cancer in asymptomatic women. CA 125 has not been shown to improve ovarian cancer mortality or quality of life; in series of women with mutations of BRCA1 and BRCA2, screening with CA 125 and transvaginal ultrasound does not appear to prevent development of advanced stage ovarian cancer.”

**Interpretation:** Außer CA 125 (hier wieder nur zur Diagnose bei asymptomatischen Frauen!) Hier könnte man die Aussage aufnehmen, dass es keine Hinweise dafür gibt, dass CA 125 Einfluss auf die Ovarialkarzinom-spezifische Mortalität hat oder auf die Lebensqualität, auch sei CA 125 nicht geeignet als Screeningparameter bei Frauen mit BRCA1 / BRCA2 Mutationen.

Erstaunlich finde ich bei dieser Aussage, dass CA 125 nach meinem frisch angelernten Wissen zum Rezidivmonitoring eingesetzt wird bzw. als Monitoring für das Ansprechen der Therapie, was ja dann doch prognostische Bedeutung hätte. Dieser Widerspruch sollte

diskutiert werden!

“Question 4: What is the evidence that genomic testing in women with clinical suspicion of ovarian cancer or with already-diagnosed ovarian cancer changes clinical management and leads to improved health outcomes? Although there is a reasonable amount of data on the association between genomic tests, particularly CA 125, and the likelihood of different clinical outcomes, we did not identify any studies which provided evidence for changes in management leading to improved outcomes based on the results of the tests, other than for CA 125. Based on the results of another evidence report, CA 125 is helpful in distinguishing malignant from benign masses in postmenopausal women.”

**Interpretation KG:** Hier scheint CA 125 doch wieder eine Rolle zu bekommen, indem der CA 125-Befund assoziiert ist mit unterschiedlichen Therapieschritten mit Einfluss auf die Prognose „changes in management leading to improved outcomes“

Bei dem angesprochenen Evidence Report handelt es sich ebenfalls um eine AHRQ-Publikation:

Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, Gray RN, McCrory DC. Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment No. 130 (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025.) AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. February 2006.

<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/adnexal/adnexal.pdf>

**“Question 5: What are the harms of using genomic tests for ovarian cancer prevention and management?** The majority of the available literature focuses on BRCA1/2 testing and rarely describes results specifically for ovarian cancer. In the few studies that did, concerns about the risk of ovarian cancer were considerably less than for breast cancer; it is unclear whether testing for genetic markers of ovarian cancer susceptibility alone has different implications compared to testing for genes which affect both breast and ovarian cancer risk. Conceptually, the harms of testing for genetic susceptibility for ovarian cancer should be no different than testing for genetic susceptibility of other cancers; the main issues are the effectiveness and potential risks of prevention strategies in those who are identified as high risk (primarily the risks of prophylactic oophorectomy), and issues related to reproduction. Similarly, the qualitative harms of the use of genomic tests for screening, diagnosis, and management – the psychological effect of a potential cancer diagnosis, the risks of diagnostic and therapeutic procedures including laparotomy, the harms of a false negative result leading to delayed or inappropriate management – are not conceptually different for genomic tests than for other types of tests, such as imaging; the main difference lies in the quantitative risks of these events, which in turn are determined by the sensitivity and specificity of the test and the pretest probability of disease.

**Interpretation KG:** Man könnte hier auf wenige Studien hinweisen, die zu BRCA1/2 und Ovarialkarzinom vorliegen. Aussagen sind vager als bei Brustkrebs, die ethische Problematik identisch mit der Diagnostik/Prognose bei Brustkrebs.

“Despite intensive research efforts, ovarian cancer remains a leading cause of cancer death in women, and efforts at reducing its impact have been noticeably less successful than those for other cancers in women. The prospect of new strategies for the prevention of ovarian cancer morbidity and mortality based on greater understanding of the molecular biology of the disease is exciting; unfortunately, we did not find any evidence that currently available tests have had a substantial impact on cancer may make substantial mortality reductions difficult using a strategy based primarily on screening. Although research remains promising, adaptation of genomic tests into clinical practice must await appropriately designed and powered studies in relevant clinical settings improving patient outcomes. Our modeling work suggests that the natural history of ovarian cancer may

make substantial mortality reductions difficult using a strategy based primarily on screening. Although research remains promising, adaptation of genomic tests into clinical practice must await appropriately designed and powered studies in relevant clinical settings.”

**Interpretation KG:** Damit werden genetische Tests bei Ovarialkarzinom in den Bereich der zukünftigen Forschung verwiesen und kommen für den Alltag einer Leitlinie nicht in Betracht.

### 2.5 NICE-Guideline (erschienen am 27.April 2011).

National Institute for Health and Clinical Excellence: Clinical Guideline: Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer .27. April 2011

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13464/54266/54266.pdf>

Auszüge aus der NICE-Guideline, die für unsere Fragestellung interessant sind:

Die Stringsuche „prognostic“ ergab keine Treffer. Bei „prognosis“ wurden keine hier relevanten Inhalte angezeigt außer zum Ausmaß des Debulking. Die Überprüfung der Textstelle folgt hier, es ergibt sich außer beim Debulking, Alter, Stadium, Grading keine Übereinstimmung mit unserer Fragestellung. Es bestand Einvernehmen mit dem Auftraggeber, dass diese Themen nicht weiter ausgeführt werden sollen, sondern in anderen Kapiteln der S3-LL abgehandelt werden.

Seite 51; Seitenzahlen beziehen sich auf den Acrobat Reader und nicht auf die auf dem Papier ausgedruckte Seitenzahl.

„3.1 Tumour markers: which to use?

Search included CA125, CEA, CDX2, CA 72-4, CA 19-9, AFP, beta-hCG and HE4.

Recommendations (Page 56)

- Measure serum CA125 in secondary care in all women with suspected ovarian cancer, if this has not already been done in primary care.
- In women under 40 with suspected ovarian cancer, measure levels of alpha fetoprotein (AFP) and beta human chorionic gonadotrophin (beta-hCG) as well as serum CA125, to identify women who may not have epithelial ovarian cancer.

Clinical question: For women with suspected ovarian cancer, what serum tumour marker tests should be routinely carried out to aid in diagnosis?

Clinical evidence

The evidence review considered the diagnostic accuracy of the following serum tumour markers CEA, CDX2, CA 72-4, CA 19-9, AFP, beta-hCG and HE4 in comparison to serum CA125 in women with suspected ovarian cancer.

The evidence came from 39 studies of women who had surgery for pelvic tumours with histopathology to confirm their diagnosis. This means that the evidence is not directly applicable to women with symptoms of ovarian cancer in primary care.

The overall methodological quality of these studies was moderate to low - most were case series and not designed as prospective diagnostic studies. The reference standard diagnosis (histopathology) was consistently applied but the timing of the serum tumour marker tests and the use of blinding in the interpretation of tests were rarely reported.

HE4



There was consistent evidence, from five studies comparing HE4 and serum CA125 in women with pelvic masses, that HE4 is more sensitive and specific than serum CA125 for the diagnosis of ovarian cancer (Abdel-Azeez et al., 2010; Huhtinen et al., 2009; Moore et al., 2008; Nolen et al., 2010; Shah et al., 2009). These five studies included a total of 434 women with ovarian cancer and 583 with benign disease.

Summary ROC curves suggested peak sensitivity/specificity of 77% for serum CA125 compared with 83% for HE4. From these figures, for every 1,000 women referred for diagnosis of a pelvic tumour, using HE4 instead of serum CA125 would identify an additional seven patients with cancer with 81 fewer false positives (assuming a 10% prevalence of undiagnosed ovarian cancer in this population (Myers et al., 2006)).

Five studies looked at the combination of HE4 and serum CA125 (Abdel-Azeez et al., 2010; Huhtinen et al., 2009; Moore et al., 2008; Moore et al., 2009; Nolen et al., 2010). The evidence suggests that the combination of HE4 and serum CA125 is more specific, but less sensitive than either marker in isolation.

#### CA 72.4

Ten studies, including 933 women with ovarian cancer and 1,300 with benign disease, compared CA 72.4 to serum CA125. The pooled results suggested CA 72.4 and serum CA125 have similar peak sensitivity/specificity, 78% and 77% respectively. It is clear from the ROC curves, however, that (at least at the diagnostic thresholds used in the studies) CA 72.4 has a lower sensitivity and higher specificity than serum CA125. Evidence from a further six studies suggests that combining the two markers could increase their specificity, but at the cost of sensitivity.

#### CA 19.9

Eight studies including 576 women with malignant tumours and 1,432 with benign disease, compared the diagnostic accuracy of CA 19.9 and serum CA125 in women with pelvic masses. The summary ROC curve suggests CA 19.9 has relatively low sensitivity for the diagnosis of ovarian cancer, at the diagnostic thresholds used in the studies.

#### CEA, CDX2, AFP and beta-hCG

Eight studies including 1,172 women, reported the diagnostic accuracy of CEA for the diagnosis of ovarian cancer in women with suspected ovarian cancer. Serum CEA was raised in approximately 26% of women with ovarian cancer (sensitivity 26%), but specificity varied widely between studies.

The literature searches found no studies about the use of the marker CDX2. There was a single study each about the use of serum beta-hCG and serum AFP in the diagnosis of ovarian cancer, suggesting low sensitivity for these markers. AFP and hCG are important markers for triage.

#### Multiple tumour marker panels

Three of the studies (Nolen et al., 2010; Moore et al., 2008; Abdel-Azeez et al., 2010) investigated panels combining three or more serum tumour markers. There was no evidence to suggest that multiple tumour markers were much better than the two marker combination of serum CA125 and HE4.

#### Recommendations

- Measure serum CA125 in secondary care in all women with suspected ovarian cancer, if this has not already been done in primary care.
- In women under 40 with suspected ovarian cancer, measure levels of alpha fetoprotein



(AFP) and beta human chorionic gonadotrophin (beta-hCG) as well as serum CA125, to identify women who may not have epithelial ovarian cancer.

At this time there is ample evidence supporting the clinical utility of serum CA125 in diagnosing ovarian cancer. The GDG acknowledged that the methodological quality of the evidence was low, with most studies being case series and not designed as prospective diagnostic or prognostic studies.

The GDG noted that although the preliminary data on HE4 showed it to have a relatively high sensitivity and specificity, it was not in routine clinical use and studies about its diagnostic performance had only recently been published. The GDG therefore did not feel the data on HE4 was substantial enough to enable it to be recommended instead of serum CA125 – the only serum tumour marker with widely accepted clinical utility in women with ovarian cancer. They therefore recommended the routine use of serum CA125.

Many studies show an association between survival and the amount of postoperative residual disease but these studies are retrospective. Although the disease remaining at the end of the operation is a powerful adverse prognostic factor, it cannot be assumed that this association is one of 'cause and effect'. Consequently, debate ensues as to whether the benefit accrued is a function of the surgery (and surgeon) or of the biological nature of the disease.

There are studies that show an association between the type of surgeon and surgical outcome, both in terms of achieving optimal cytoreduction rates (however defined) and survival (Bristow et al. 2002; Chen et al. 1985; Eisenkop et al. 1992; Junor et al. 1994; Junor et al. 1999; Kehoe et al. 1994; Woodman et al. 1997)."

Es fällt auf, dass die Arbeit von du Bois, Rochon et al. 2009 von NICE hier nicht angegeben wird (Bewertung s.u.).

Relevante Quellen aus NICE:

Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S and the National Israel Ovarian Cancer Group. (2009) The effect of symptom duration in epithelial ovarian cancer on prognostic factors. Arch Gynecol & Obstet 279(6): 797-801

Myers ER, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Sanders GD, Cline KE, Gray RN, Berchuck A, McCrory DC. Genomic Tests for Ovarian Cancer Detection and Management. Evidence Report/Technology Assessment No. 145. (Prepared by the Duke University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025.) AHRQ Publication No. 07-E001. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2006. (wurde bereits unter 2.4. aufgegriffen und berichtet).

### 3. Definition der Fragestellung („Frage 1“) nach dem PICO-Schema

Zu den traditionellen prognostischen bzw. Risiko-Faktoren zählen beim Ovarialkarzinom das Alter der Patientinnen, das Tumorstadium, das Grading und die Histologie.

Diese Faktoren sind unveränderlich und stehen für eine Intervention nicht zur Verfügung, können also nicht nach dem PICO-Schema beurteilt werden.

Weitere unabhängige Risikofaktoren sind die Symptombdauer (*Symptom duration*; Menczer et al. 2009), der allgemeine Gesundheitszustand (*Performance Status*; Zanetta et al. 1998; Annals of Oncology 1998;9(10):1097) und die Lebensqualität (*quality of life scores*; Carey et al. 2008), das intraoperative Ascites-Volumen, eine kapsulären (Tumor-) Beteiligung oder eine Zystenruptur (*capsular involvement or cyst rupture*). Auch diese können nicht nach dem PICO-Schema für Interventionen beurteilt werden, da sie keiner Intervention

zugeführt werden können.

Auch **therapeutische Maßnahmen** werden als prognostische Faktoren benannt: Gelingt Ärzten eine komplette Resektion (*complete debulking*) des Tumorgewebes (Tumor-Residuen mit weniger als 1-2 mm Durchmesser), wird dies als prognostisch günstiger bewertet als „*optimal debulking*“, bei dem Tumorreste bis zu 10 mm Durchmesser vorgefunden werden können. Auch Fragen nach der Anzahl der von einem Operateur/einem Zentrum durchgeführten Operationen bzw. der Qualifikation des Operateurs/Zentrums sind externe und damit beeinflussbare prognostische Faktoren.

Beide therapeutischen Faktoren (Anzahl OPs des Operateurs bzw. Zentrums / Qualifikation des Operateurs) haben nichts mit ursprünglichen Merkmalen der Frau zu tun, sind also als nicht-kausale Faktoren zu werten in der Genese des Ovarialkarzinoms und können nicht über einen diagnostischen Test, sondern nur über die Anamnese und OP-Berichte bzw. Angaben zum Operateur oder Zentrum ermittelt werden.

Das Ausmaß des residualen Tumorbefalls hat Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs und damit auf das Survival, siehe unten.

Diese Recherche greift von den oben genannten Faktoren die Rolle des *Debulking* und damit des residualen Tumorbefalls, des *Performance Status*, der Lebensqualität, der Histologie, des intraoperativen Aszites-Volumen, der kapsulären (Tumor-) Beteiligung oder den Befund einer Zystenruptur (*capsular involvement or cyst rupture*) auf und sucht nach zusätzlichen prognostischen Faktoren, die durch Labor-Untersuchung der Patientinnen ermittelt werden können.

Im Grunde hätte jeder dieser Faktoren einzeln abfragt werden müssen per definierter Recherche, „prognostic factor“ ist zu wenig spezifisch. Für die nächste Leitlinien-Überarbeitung wird dies empfohlen.

„Complete debulking“ / „optimal debulking“ / „suboptimal debulking“ können nicht als alternative Therapieformen in das PICO Schema eingefügt werden, da aus ethischen Gründen immer ein „Complete debulking“ mit minimalem Tumor-Residuen angestrebt wird. Deshalb wird hier auf die Formulierung der PICO-Frage verzichtet:

**Tabelle 1.1: PICO-Schema zur Fragestellung (unspezifisch)**

Patient und Problem	Intervention	Comparator (Vergleich)	Outcome (Zielparameter)
---------------------	--------------	------------------------	-------------------------

Bei den Labortests wäre jeweils der Test einzutragen mit positivem/negativem Befund zum Vergleich und den damit assoziierten Einflüssen auf OS und PFS. Auch hier greift das Konzept einer Intervention nicht.

#### 4. Suchabfragen

Es wurden zwei Literaturrecherchen durchgeführt; beide fanden am 26.05.2011 statt.

1. Cochrane Database
2. Medline (Pubmed).

##### 4.1. Suchabfrage Cochrane Database

In der Cochrane Library wurde unter

<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

mit den Stichworten „*Ovary*“(AND) „*Cancer*“(AND) „*Prognostic*“ gesucht, „*Prognostic*“ wurde

in 2 weiteren Suchschritten durch „Prognosis“, „Chemosensitivity“, „Gene“, „Genetic“ oder „Receptor“ ersetzt; dies ergab insgesamt 1 Treffer:

Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO: Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD004706. Review.PMID:19588360.

#### 4.2. Suchabfrage Medline

Die folgende Suchabfrage in Medline (Pubmed) ergab 56 Treffer.

("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields]) AND ("Gene arrays"[All Fields] OR "Gene array"[All Fields] OR "prognostic factors"[All Fields] OR chemosensitivity[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR German[lang])) AND "2007/01/01"[PDAT] : "2011"[PDAT] NOT "breast cancer"[ti]

Die 56 Titel und Abstracts wurden von 4 Gynäkologen unabhängig voneinander gescreent. Wenn mehr als 1 Zustimmung zur Volltextanalyse erfolgte, wurde der PDF-Artikel besorgt (n=23), 33 Arbeiten wurden verworfen. Bei den 23 berücksichtigten Arbeiten handelt es sich um:

- 4 Cochrane Reviews bzw. systematische Reviews
- 9 Arbeiten mit Originaldaten
- 10 andere Reviews

Bewertete Arbeiten (n=23):

2 Cochrane und 2 systematische Reviews:

1. Ang C, Chan KK, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13;4:CD007697. Review. PubMed PMID: 21491400.
2. 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 Feb;112(2):422-36. Epub 2008 Nov 6. Review. PubMed PMID: 18990435.
3. Larsen E, Blaakaer J. Epithelial ovarian cancer: Does the time interval between primary surgery and postoperative chemotherapy have any prognostic importance? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(4):373-7. Review. PubMed PMID: 19253061.
4. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004706. DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub3.

9 Arbeiten mit Originaldaten:

1. Carey MS, Bacon M, Tu D, Butler L, Bezjak A, Stuart GC. The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression-free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Jan;108(1):100-5. Epub 2007 Oct 24. PubMed PMID: 17920108.
2. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, Young RC; Gynecologic Oncology Group. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology

- Group study. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2202-10. PubMed PMID: 18348296.
3. Cree IA, Kurbacher CM, Lamont A, Hindley AC, Love S; TCA Ovarian Cancer Trial Group. A prospective randomized controlled trial of tumour chemosensitivity assay directed chemotherapy versus physician's choice in patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Anticancer Drugs*. 2007 Oct;18(9):1093-101. PubMed PMID: 17704660.
  4. 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 Mar 15;115(6):1234-44. PubMed PMID: 19189349.
  5. Kommoss S, du Bois A, Ridder R, Trunk MJ, Schmidt D, Pfisterer J, Kommoss F; AGO-OVAR. 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 Jan 29;96(2):306-13. PubMed PMID: 17242700; PubMed Central PMCID: PMC2360015.
  6. Malamou-Mitsi V, Crikoni O, Timotheadou E, Aravantinos G, Vrettou E, Agnantis N, Fountzilas G. Prognostic significance of HER-2, p53 and Bcl-2 in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2007 Mar-Apr;27(2):1157-65. PubMed PMID: 17465257.
  7. Secord AA, Darcy KM, Hutson A, Lee PS, Havrilesky LJ, Grace LA, Berchuck A; Gynecologic Oncology Group study. Co-expression of angiogenic markers and associations with prognosis in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):221-32. Epub 2007 May 3. PubMed PMID: 17481705.
  8. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, du Bois A; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. 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 Jul;106(1):69-74. Epub 2007 Mar 29. PubMed PMID: 17397910.
  9. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, du Bois A. 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 Jun;17(6):1642-8. Epub 2010 Feb 18. PubMed PMID: 20165986.

#### 10 andere Reviews:

1. Bellati F, Visconti V, Napoletano C, Antonilli M, Frati L, Panici PB, Nuti M. Immunology of gynecologic neoplasms: analysis of the prognostic significance of the immune status. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009 Jun;9(4):541-65. Review. PubMed PMID: 19519321.
2. Cree IA. Chemosensitivity and chemoresistance testing in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Feb;21(1):39-43. Review. PubMed PMID: 19125002.
3. Harry VN, Gilbert FJ, Parkin DE. Predicting the response of advanced cervical and ovarian tumors to therapy. *Obstet Gynecol Surv*. 2009 Aug;64(8):548-60. Review. PubMed PMID: 19624866.
4. Harter P, Hilpert F, Mahner S, Kommoss S, Heitz F, Pfisterer J, du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Dec;19 Suppl 2:S14-7. Review. PubMed PMID: 19955907.
5. Itamochi H, Kigawa J, Terakawa N. Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2008 Apr;99(4):653-8. Review. PubMed PMID: 18377417.

6. Liu N, Wang X, Sheng X. 'Triple negative' epithelial ovarian cancer and pathologic markers for prognosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Feb;23(1):19-23. Review. PubMed PMID: 21150601
7. Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007 Jan;45(1):149-66. Review. PubMed PMID: 17157627.
8. Sabatier R, Finetti P, Cervera N, Birnbaum D, Bertucci F. Gene expression profiling and prediction of clinical outcome in ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Nov;72(2):98-109. Epub 2009 Feb 26. Review. PubMed PMID: 19249225.
9. Tian C, Markman M, Zaino R, Ozols RF, McGuire WP, Muggia FM, Rose PG, Spriggs D, Armstrong DK. CA 125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2009 Apr 1;115(7):1395-403. Review. PubMed PMID: 19195045; PubMed Central PMCID: PMC2743569.
10. Trainer AH, Meiser B, Watts K, Mitchell G, Tucker K, Friedlander M. Moving toward personalized medicine: treatment-focused genetic testing of women newly diagnosed with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jul;20(5):704-16. Review. PubMed PMID: 20973257.

#### Verworfenen Arbeiten (n=33):

1. Albain KS, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Hershman DL. Racial disparities in cancer survival among randomized clinical trials patients of the Southwest Oncology Group. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Jul 15;101(14):984-92. Epub 2009 Jul 7. PubMed PMID: 19584328; PubMed Central PMCID: PMC2724852.
2. Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Sep-Oct;17(5):1011-8. Epub 2007 Mar 21. Review. PubMed PMID: 17374124.
3. Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. 2010 Nov;27(4):226-40. Review. PubMed PMID: 21309258.
4. Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Papadimitriou C, Bamias A, Fountzilas G, Kalofonos HP, Kosmidis P, Timotheadou E, Makatsoris T, Samantas E, Briasoulis E, Christodoulou C, Papakostas P, Pectasides D, Dimopoulos AM. A randomized phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin plus paclitaxel in platinum sensitive ovarian cancer patients: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med*. 2010 Jan 7;8:3. PubMed PMID: 20055981; PubMed Central PMCID: PMC2823653.
5. Bandera EV, Kushi LH, Rodriguez-Rodriguez L. Nutritional factors in ovarian cancer survival. *Nutr Cancer*. 2009;61(5):580-6. Review. PubMed PMID: 19838931.
6. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1419-25. Epub 2009 Feb 17. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 1;27(13):2305. PubMed PMID: 19224846; PubMed Central PMCID: PMC2668552.
7. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1858-69. Review. PubMed PMID: 17488984.
8. Downs LS Jr, Judson PL, Argenta PA, Ghebre R, Geller MA, Bliss RL, Boente MP, Nahhas WA, Abu-Ghazaleh SZ, Chen MD, Carson LF. A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2008 Jan 15;112(2):331-9. PubMed PMID: 18058810.
9. Font A, Taron M, Gago JL, Costa C, Sánchez JJ, Carrato C, Mora M, Celiz P, Perez L, Rodríguez

- D, Gimenez-Capitan A, Quiroga V, Benloch S, Ibarz L, Rosell R. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann Oncol*. 2011 Jan;22(1):139-44. Epub 2010 Jul 5. PubMed PMID: 20603439.
10. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 10;25(20):2938-43. Review. PubMed PMID: 17617525.
  11. Gimotty PA, Zhang L, Alagkiozidis I, Cadungog M, Adams S, Chu C, Katsaros D, Coukos G. Immune prognostic factors in ovarian cancer: lessons from translational research. *Dis Markers*. 2007;23(5-6):445-52. Review. PubMed PMID: 18057527.
  12. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album L.*) extracts iscador. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(10):665-78. PubMed PMID: 18074761.
  13. Guarneri V, Piacentini F, Barbieri E, Conte PF. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2):152-8. Epub 2010 Jan 6. Review. PubMed PMID: 20056266.
  14. Guillem V, Poveda A. Germ cell tumours of the ovary. *Clin Transl Oncol*. 2007 Apr;9(4):237-43. Review. PubMed PMID: 17462976.
  15. Hilpert F, Krause G, Venhoff L, Kühnle E, Schem C, Maass N. [Epithelial ovarian cancer]. *Ther Umsch*. 2007 Jul;64(7):375-80. Review. German. PubMed PMID: 17948754.
  16. Kucukmetin A, Naik R, Galaal K, Bryant A, Dickinson HO. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD007792. Review. PubMed PMID: 20614464.
  17. Leuversink EM, Brennan BA, Crook ML, Doherty DA, Hammond IG, Ruba S, Stewart CJ. Prognostic value of mitotic counts and Ki-67 immunoreactivity in adult-type granulosa cell tumour of the ovary. *J Clin Pathol*. 2008 Aug;61(8):914-9. Epub 2008 Apr 22. Review. PubMed PMID: 18430757.
  18. McCluggage WG. Mullerian adenosarcoma of the female genital tract. *Adv Anat Pathol*. 2010 Mar;17(2):122-9. Review. PubMed PMID: 20179434.
  19. Menczer J. Cox-2 expression in ovarian malignancies: a review of the clinical aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Oct;146(2):129-32. Epub 2009 Jun 25. Review. PubMed PMID: 19559517.
  20. Moyle P, Addley HC, Sala E. Radiological staging of ovarian carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010 Oct;31(5):388-98. Review. PubMed PMID: 20974358.
  21. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi A, Scambia G, Ballardini M, Nanni O, Conte P; After 6 Italian Cooperative Group. 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 Oct 1;27(28):4642-8. Epub 2009 Aug 24. PubMed PMID: 19704064.
  22. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev*. 2008 Aug;34(5):427-41. Epub 2008 Apr 18. Review. PubMed PMID: 18378402.
  23. Pietzner K, Oskay-Oezcelik G, El Khalifaoui K, Boehmer D, Lichtenegger W, Sehoul J. Brain metastases from epithelial ovarian cancer: overview and optimal management. *Anticancer Res*. 2009 Jul;29(7):2793-8. Review. PubMed PMID: 19596963.
  24. Riska A, Leminen A. Updating on primary fallopian tube carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(12):1419-26. Review. PubMed PMID: 18027113.
  25. Teo M. Peritoneal-based malignancies and their treatment. *Ann Acad Med Singapore*. 2010 Jan;39(1):54-7. Review. PubMed PMID: 20126816.

26. Trainer AH, Meiser B, Watts K, Mitchell G, Tucker K, Friedlander M. Moving toward personalized medicine: treatment-focused genetic testing of women newly diagnosed with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jul;20(5):704-16. Review. PubMed PMID: 20973257.
27. Tropé C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art". *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(5):471-82. Review. PubMed PMID: 19899396.
28. Tropé C, Kaern J. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 10;25(20):2909-20. Review. PubMed PMID: 17617522.
29. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Oct;34(5):776-83. Review. PubMed PMID: 18958927.
30. Ushijima K. Management of retroperitoneal lymph nodes in the treatment of ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2007 Jun;12(3):181-6. Epub 2007 Jun 27. Review. PubMed PMID: 17566840.
31. van Wijk FH, van der Burg ME, Burger CW, Vergote I, van Doorn HC. Management of surgical stage III and IV endometrioid endometrial carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):431-46. Review. PubMed PMID: 19407572.
32. Vandenput I, Van Eygen K, Moerman P, Vergote I, Amant F. Ineffective attempt to preserve fertility with a levonorgestrel-releasing intrauterine device in a young woman with endometrioid endometrial carcinoma: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(3):313-6. Review. PubMed PMID: 19697629.
33. Wimberger P, Kimmig R. [The role of radical lymphadenectomy. Experiences from the AGO Ovarian Cancer Study Group]. *Urologe A*. 2009 Jan;48(1):26-31. Review. German. PubMed PMID: 19066840.

Zusätzlich einbezogene Arbeiten, die primär nicht aus der Literaturrecherche stammen

34. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, Slack -MK, Alberts DS. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for -the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007-May-Jun;17(3):561-70. PubMed PMID: 17504373.

## 5. Klassifizierung der gefundenen Arbeiten

Ergebnisse der Literaturrecherche siehe Tabelle 5.

## 6. Vorstellung der ausgewählten Arbeiten

### 6.1. Vorstellung der Cochrane bzw. Systematic Review(s)

Für die Ergebnisse der Reviews siehe auch Tabelle 6.

**Ang et al. 2011** untersuchten im Rahmen eines Cochrane Reviews, ob eine ultraradikale Therapie eine bessere Prognose verspricht als weniger radikale OP-Verfahren (bei fortgeschrittenem OC). Ihre Definitionen zu den OP-Verfahren sind:

"Standard and ultra-radical (extensive) surgery are a continuum, and three types of surgery or procedures have been defined. These are

1) standard surgery, which comprises, as a minimum, hysterectomy, bilateral adnexectomy with excision of the pelvic peritoneum, total omentectomy including the supracolic omentum, appendicectomy, removal of bulky pelvic and lumbo-aortic nodes +/- simple peritonectomies;

2) radical surgery comprising in addition to the above mentioned elements, en bloc removal of the uterus, both ovaries, the pelvic peritoneum and recto-sigmoid



with or without simple peritonectomies; and

3) supra-radical surgery, that is, a radical procedure plus at least one of the following:

- a) extensive peritonectomies including partial resection of the diaphragm,
- b) resection of subcapsular liver metastases, cholecystectomy,
- c) splenectomy, resection of that tail of the pancreas and
- d) other bowel resection, partial gastrectomy, etc. “

Die Suche umfasste das *Cochrane Central Register of Controlled Trials* einschließlich 2010 sowie MEDLINE und EMBASE bis November 2010. Neben RCTs wurden auch nicht-randomisierte Studien eingeschlossen, wenn sie multivariate Methoden nutzten. Für den Vergleich wurde eine ultra-radikale bzw. extensive chirurgische Therapie verglichen mit der Standard-Therapie bei Frauen mit fortgeschrittenem primärem epitheliales Ovarialkarzinom.

Nur eine nicht-randomisierte Studie erfüllte die Einschlusskriterien (Aletti et al. 2006), die 194 Frauen mit Ovarialkarzinom im Stadium IIIC untersuchte mit den Endpunkten: krankheitsspezifisches Survival und OS.

Das Hazard-Ratio für ultra-radikale bzw. extensive Therapie betrug für das OS 0,64 (KI 0,40 - 1,04). Bei der Subpopulation von 144 Frauen mit Karzinomatose war das OS signifikant besser für ultra-radikale bzw. extensive Therapie: adjustiertes HR = 0,64; KI 0,41 - 0,98. Über das PFS wurde nicht berichtet, ebenso wenig über QoL. Der Studie wurde ein hohes Bias-Risiko zugeordnet.

In ihrer Bewertung schreiben *Ang et al.*, dass nur niedrigstufige Evidenz für eine ultra-radikale bzw. extensive Therapie bei Frauen mit Ovarialkarzinom und einer Karzinomatose spricht und dass eine ultra-radikale Therapie zu einem besseren OS führen *kann*.

Unklar sei die Lage bezüglich PFS und QoL. Es könnten daher keine definitiven Bewertungen abgegeben werden. RCTs mit hinreichender statistischer Power seien nötig, um den Sachverhalt zu klären.

**Bewertung zu Ang et al.:** Es gibt nur niedrigstufige Evidenz für eine ultra-radikale bzw. extensive Therapie bei Frauen mit Ovarialkarzinom und einer Karzinomatose. Auf die Arbeit von *du Bois, Reuß et al. 2009* zu „complete debulking“/ „optimal debulking“ wird von Ang et al. nicht eingegangen, obwohl im untersuchten Zeitfenster. Zum Thema „Multiviszeralität“ könnten die oben angeführten Kategorisierungen übernommen werden und mit der Aussage von Ang et al. verbunden werden, dass nur niedrigstufige Evidenz für eine ultra-radikale bzw. extensive Therapie vorliege. Zu überlegen ist, ob *du Bois, Reuß et al. 2009* mit einbezogen wird, die in Ang 2010 (noch) fehlte.

zitierte Arbeit:

Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(1):77-85.

**du Bois, Rochon et al. 2009** untersuchten im Zeitrahmen 1980 bis 31. Juli 2007 systematisch alle Arbeiten zur Rolle der *institutionellen* Infrastruktur (Klinik-Spezialisierung) und zum Grad der *ärztlichen* Spezialisierung und Erfahrung. 44 Arbeiten erfüllten die Einschlusskriterien. Zum Studientyp erfahren wir, dass 39 Studien hiervon den Sachverhalt retrospektiv und fünf Studien prospektiv untersucht hatten. Ob RCTs dabei waren, wird nicht mitgeteilt, ist aber anhand der Fragestellung eher unwahrscheinlich. 32 dieser Studien untersuchten die Prognose (OS) als Outcome, 19 Studien den Grad des



Debulking, 13 Studien die Qualität des Stagings und 10 Studien die Qualität der erhaltenen Chemotherapie.

18 Studien untersuchten die Spezialisierung des Arztes im Hinblick auf das Survival, 17 Studien das Survival zur Spezialisierung des Krankenhauses, 6 Studien das Survival im Zusammenhang mit dem jährlichen OP-Volumen der Klinik und 3 Studien das Survival im Kontext mit dem jährlichen OP-Volumen des Arztes für Ovarialkarzinome.

Die ärztliche Fachrichtung wurde definiert als GYO für „gynäkologischer Onkologe“, OB/GYN für Geburtshelfer beziehungsweise Gynäkologe, GS für Allgemein-Chirurg. (In Deutschland ist diese Unterscheidung wenig relevant, weil wohl alle Patientinnen mit Ovarialkarzinom in gynäkologischen Abteilungen behandelt werden und nicht (Bauch-)Chirurgen zugeführt werden.

Die Arbeit zeigt Forest-Plots für die einzelnen Studienergebnisse, ohne ein Pooling der Daten vorzunehmen.

Die Sub-Spezialisierung („gynäkologischer Onkologe“ bzw. synonym „onkologisch spezialisierter Gynäkologe“) des ersten die Patientin behandelten Arztes wurde als wichtigste Variable identifiziert.

Daten zur Institution (Universitätsklinik, Lehrkrankenhaus, allgemeines Krankenhaus, Teilnahme der Klinik an wissenschaftlichen Studien, mit eigener Strahlenabteilung oder ohne) konnten ebenfalls das Outcome (mit-)erklären; ihr Einfluss war allerdings schwächer.

Die Anzahl der im Krankenhaus vorgenommenen Operationen war kaum assoziiert mit einem besseren Survival. Hier wurden Kliniken mit einer hohen OP-Anzahl definiert mit mindestens 28 Patientinnen mit Ovarialkarzinom pro Jahr (Finnland) beziehungsweise mit durchschnittlich zwei, vier oder neun Patientinnen pro Jahr für niedriges, mittleres oder hohes Aufkommen (Japan). In Österreich hatte eine Studie mit mindestens 24-35 Patienten pro Jahr und Krankenhaus ein besseres Outcome ergeben als für Krankenhäuser mit weniger als 12 Patientinnen pro Jahr. Es werden aber auch drei Arbeiten zitiert, die keinen Zusammenhang mit dem Operationsvolumen feststellen konnten.

In ihrem Fazit stellen die Autoren fest, dass die vorgefundenen Arbeiten sehr heterogen seien und mit Vorsicht interpretiert werden müssten.

“We cannot draw strong and conclusive recommendations such as recently suggested by other authors [Giede et al. 2005 or Vernooij 2007, Quellen 87,88].”

“Data are far from conclusive, but there is some evidence that surgical outcome, performance of chemotherapy, and survival in ovarian cancer are influenced by factors that are amenable to both the development of sub-specialty training programs as well as education for patients choosing a physician and an institution for their treatment. “

Die Patientinnen und einweisende Ärzte (*primary care physicians*) sollten onkologisch qualifizierte Gynäkologen als Operateure ansteuern mit ausreichendem Training innerhalb der Sub-Spezialität (gynäkologische Onkologie). Zu den drei übrigen Hypothesen geben die Autoren keine Empfehlung ab.

“Patients and primary-care physicians should select gynecologic oncologists for primary treatment in countries with established sub-specialty training.”

Zitierte Arbeiten:

Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-61.

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.

**Bewertung zu du Bois, Rochon et al. 2009:** Die Aussage, Patientinnen sollten onkologisch qualifizierte Gynäkologen mit ausreichendem Training innerhalb der Sub-Spezialität (gynäkologische Onkologie) aufsuchen, basiert auf Beobachtungsstudien und kann kaum quantifiziert werden. Es liegt nur schwache Evidenz vor. Noch kritischer ist die Aussage zu werten, dass betroffene Patientinnen sich eher in eine Klinik mit hohem Ovarialkarzinom-OP-Volumen begeben sollten. Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit von Selektionseffekten.

**Larsen et al. 2009** untersuchten im Rahmen eines systematischen Reviews 7 Arbeiten aus dem Zeitraum 1990-2009, die den Zeitpunkt des Chemotherapiebeginns nach erfolgter OP als Einfluss auf das Überleben untersuchten. Die Intervalle lagen bei 0-25 versus 25-75 Tagen (Ergebnis hier: längeres Intervall: längeres Überleben; Sorbe 2004), <22 Tage versus 22+ Tage (Ergebnis hier: kürzeres Intervall: längeres Überleben; Flynn et al. 2002), <42 Tage versus 42+Tage (Ergebnis hier: kürzeres Intervall: längeres Überleben; Paulsen et al. 2006), Zeitintervall als kontinuierliche Variable (Ergebnis hier: Zeitintervall ohne Effekt; Gadduci et al. 2005 und Aletti et al. 2006), <28 Tage versus 28+ Tage (Ergebnis hier: Zeitintervall ohne Effekt; Rosa et al. 2006), <42 versus 42+ Tage bei Frauen im Alter von ≥65 Jahren (kürzeres Intervall: längeres Überleben; Wright et al. 2008).

Die Autoren schließen mit der Aussage, dass derzeit keine Aussage zum optimalen Zeitintervall möglich sei und dass weiterer Forschungsbedarf bestehe:

„There is no evidence from the literature recommending the optimal time interval (TI) from surgery to initiation of chemotherapy. There is a feeling that the optimal TI is between four and six weeks for women aged >65 years, but even this is not available for younger women. The decision in Denmark that the woman has to initiate chemotherapy two weeks after discharge from hospital is not evidence based.

A new, prospective international study about the importance of the TI between surgery and chemotherapy is needed in EOC, since this important issue deserves to be highlighted.”

Zitierte Literatur aus Larsen 2009:

Flynn P, Paul J, Cruickshank DJ. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression - free survival in ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. 2002;86: 354-7.

Paulsen T, Karjane J, Kjaerheim K, Haldorsen T, Tropé C. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;102:447-52.

Gadduci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A, et al. Relationship between 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.

Rosa DD, Clamp A, Mullamitha S, Ton NC, Lau S, Byrd L, et al. The interval from surgery to chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:588-91.

Aletti GD, Long HJ, Podratz KC, Cliby WA. Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced stage ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. 2007;104:212-6.

Wright JD, Doan T, McBride R, Jacobson JS, Hershman DL. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J Cancer*. 2008;98:1197-203.

**Bewertung zu Larsen et al. 2009:** Für die Leitlinie kann die Aussage herangezogen werden: derzeit ist keine Aussage zum optimalen Zeitintervall des Chemotherapiebeginns für die Zeitspanne: „binnen 6 Wochen nach erfolgter OP“ möglich.

**Winter-Roach et al. 2009** führten einen systematischen Review zur Frage durch, ob bei Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom (FIGO Stadium I und II) ausschließlich chirurgisch interveniert werden oder dazu eine adjuvante Chemotherapie verabreicht werden soll (Suche bis 2008). Wenn letztere Option, dann sollte die Chemotherapie postoperativ erfolgen oder – alternativ – mit der Chemotherapie bis zum Auftreten eines möglichen Rezidivs gewartet werden. Die Betrachtung sollte

1. nach Aussagen für diverse histologischen Subtypen suchen und
2. das Ausmaß der chirurgischen Maßnahme (Standard versus optimales Debulking) berücksichtigen.

5 RCTs mit n= 1.277 Patientinnen und einem Follow-up von jeweils 46 bis 110 Monaten erfüllten die Einschlusskriterien. Eine Meta-Analyse auf der Basis von 3 Studien (n=1.008 Patientinnen) bestätigte, dass Frauen, die eine platinbasierte adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, ein besseres Survival (OS) hatten als Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatten: Hazard-Ratio für OS: HR= 0,71; 95%-KI: 0,53-0,93).

In der gesamten Gruppe der Frühkarzinome sei ein Nutzen durch eine platinbasierte Chemotherapie nachweisbar; unklar sei, welche der oben beschriebenen Subgruppen am meisten hiervon profitierten.

Auf der Basis von 4 dieser Studien (1.170 Frauen) konnte gezeigt werden, dass auch das progressionsfreie Survival (PFS) mit Chemotherapie besser war (HR 0,67; 95%-KI: 0,53 - 0,84) als ohne. Alle vier in der Metaanalyse berücksichtigten Studien waren in ihrer Aussage konsistent.

Frauen, bei denen ein optimales Debulking erreicht werden konnte („optimal surgical staging“), hatten hingegen keinen zusätzlichen Nutzen durch die Chemotherapie: HR für OS 1,22; 95%-KI: 0,63 -2,37).

Hingegen profitierten Frauen mit einem sub-optimalen Staging von einer Chemotherapie (HR für OS 0,63; 95%-KI: 0,46 -0,85). Die fünf berücksichtigten Studien sind in Tab. 3 des Artikels dargestellt:

Table 3. Trials of Adjuvant chemotherapy versus No Further Treatment

Study ID	Patients	Intervention	5 Year survival	Statistic	Adverse effects	Comments
ICON1	447 FIGO I-III 93% FIGO stage 1	Immediate adjuvant platinum based chemotherapy vs. treatment on progression	OS 79% (adjuvant arm) vs. 70% (no treatment)	Hazard ratios OS 0.66 CI 0.45-0.97; P=0.03	Not reported	Survival improvement with adjuvant therapy
ACTION	448 FIGO Ia-Ib grade II-III FIGO Ic-IIa FIGO I-IIa clear cell	Immediate adjuvant platinum based chemotherapy vs. treatment on progression Cisplatin dose=75mg/m2 Carboplatin dose=350mg/m2	OS 85% (adjuvant arm) vs. 78% (no treatment)	Hazard ratios OS 0.69 CI 0.44-1.08; P=0.10 RFS 0.63 CI 0.43-0.92; P=0.02	Not reported	Sub-group analysis showed that non-optimally staged patients in observation arm have significantly worse survival.
Trope	162 High risk Stage I 36% patients had low volume residual disease	Carboplatin 6 cycles Q28/7 AUC=7 vs. chemo at progression	No difference between arms. DFS 70% vs 71%, OS 86% vs 85%	Log rank test DFS P=0.41 OS P=0.43	Hazard ratios DFS 0.98 CI 0.52-1.83 DSS 0.94 CI 0.37-2.36	Not reported
Young	9248 treatment 44 observation	Melphalan vs. no further treat	DFS 91% vs. 98% OS 94% vs. 98%	Log rank test DFS P=0.41 OS P=0.43	Melphalan: 16% had severe myelosuppression. 26% had GI side effects. One death myeloproliferative disorder aplastic anaemia 6 years after completing treatment.	Under powered trial to show any real differences
Bolis	85 FIGO (1976) I A-I B Grade 2 and 3	Cisplatin 50mg/m2 x 6 cycles Q28/7 vs. No further treatment	DFS 83% vs. 64% OS 88% vs. 82%	Hazard ratios DFS 0.50 CI 0.21-1.19 p=0.17 OS 1.20 CI 0.46-3.1 p=0.71	Nausea and vomiting in more than two-thirds of patients in cisplatin arm. Severe in less than 10%. Leucopenia 14% Thrombocytopenia 8% Neurological toxicity	There were patients with residual disease in both arms

Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer (Review)  
Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

9

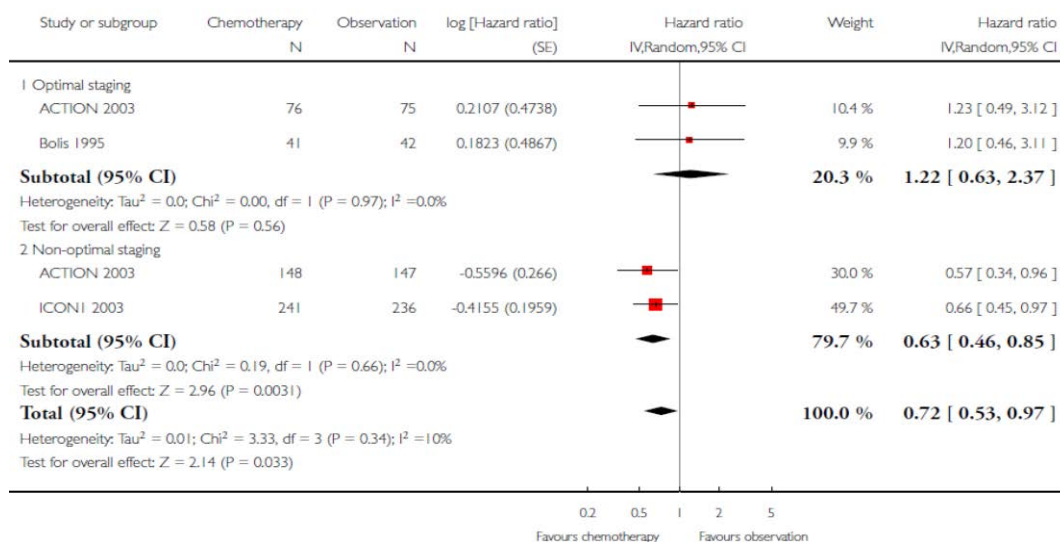
In Abbildung „Analysis 1.2“ ist der Forest-Plot dargestellt, stratifiziert nach chirurgischem Staging: Die gemeinsame Analyse der ACTION 2003 Studien mit der ICON1 2003 zeigt den beschriebenen Survival-Vorteil für die abwartende Haltung (*Observation*) gegenüber einer Chemotherapie bei Frauen mit optimalem Staging beziehungsweise den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie für Frauen mit suboptimalen chirurgischem Staging:

**Analysis 1.2. Comparison 1 Adjuvant chemotherapy vs. Observation, Outcome 2 Overall 5-yr survival (sub-grouped by surgical staging).**

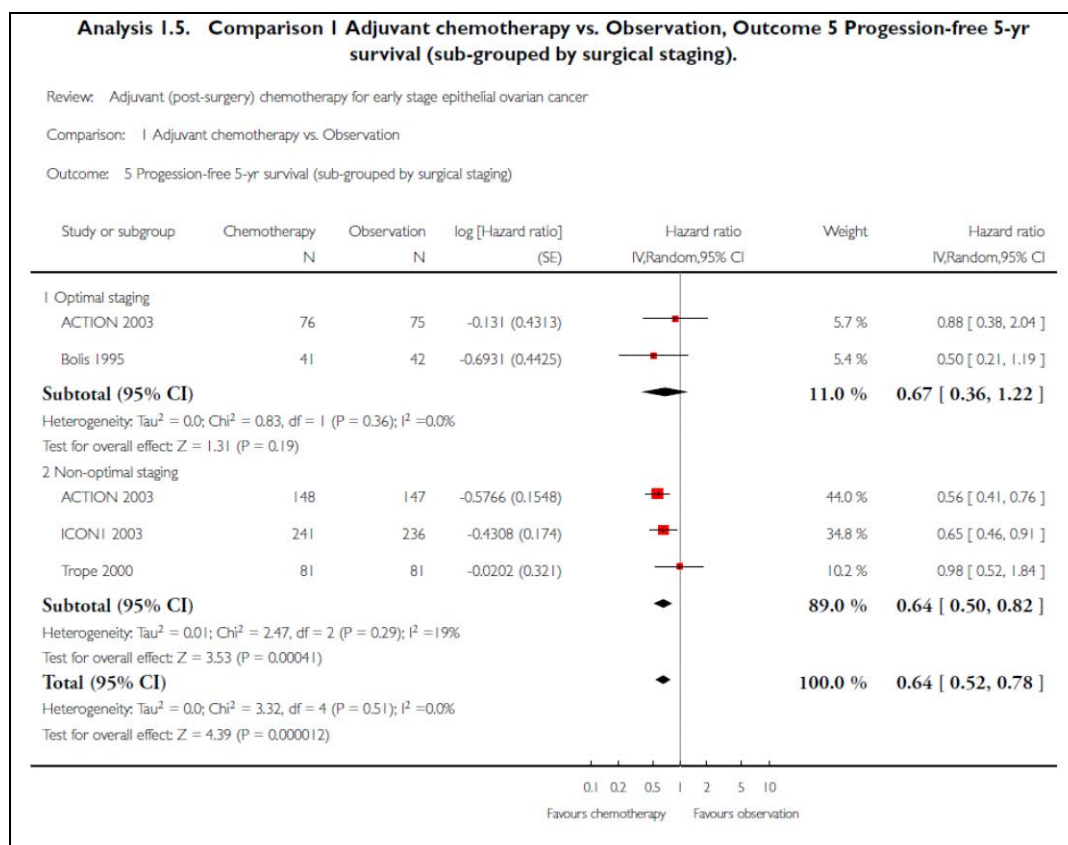
Review: Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer

Comparison: 1 Adjuvant chemotherapy vs. Observation

Outcome: 2 Overall 5-yr survival (sub-grouped by surgical staging)



Bei *Analysis 1.5* ist der gleiche Sachverhalt dargestellt wie in 1.2, jedoch statt für OS nun für PFS: Auch hier ein Vorteil nur in der Subgruppe der nicht optimal operierten Frauen (non-optimal staging): 2 von drei Studien bzw. im gepoolten Datensatz:



Die Autoren schließen daraus, dass eine starke Evidenz vorliege für ein günstiges Survival bei optimalem chirurgischem Staging und dass dieses kaum gebessert werden könne durch eine zusätzlich verabreichte adjuvante Chemotherapie. Auch im Kontext mit der ICON1-Studie erscheine es sicher, bei Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren und

einem optimalen chirurgischen Staging auf eine adjuvante Therapie zu verzichten.

“.....However, even given the limits of sub-group analyses, there is strong evidence that optimal surgical staging identifies patients who have either little or nothing to gain from adjuvant chemotherapy. Taken together with the lack of a survival advantage seen in patients with “low-risk” cancers in the ICON1 trial, it appears safe to withhold adjuvant chemotherapy from optimally staged patients with well differentiated tumours.”

**Bewertung zu Winter Roach et al. 2009:** Damit kann das Ausmaß des chirurgischen Stagings /Debulkings als Prognose-relevant für Frauen mit einem ovarialen Frühkarzinom gewertet werden. Für Frauen im Frühstadium eines Ovarialkarzinoms mit optimalem OP-Befund (complete debulking) kann auf eine platinbasierte adjuvante Chemotherapie verzichtet werden.

## 6.2.Vorstellung der Arbeiten mit Originaldaten (alphabetisch nach Erstautor)

**Carey et al. 2008** untersuchten bei 151 von insgesamt 160 kanadischen Teilnehmerinnen eines RCTs (Fragestellung: Zwei Chemotherapiekombinationen im Vergleich bei Ovarialkarzinom-Patientinnen) den prognostischen Effekt des *Eastern Cooperative Oncology Group ECOG Performance Status* und der Lebensqualität (QoL) zum Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie (baseline) und 3 Monate danach bei dann 93 verbliebenen Patientinnen: Der Fragebogen (*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire; QLQ-C30+3*) bestand aus 33 Fragen.

Beim Overall-Survival zeigten sich zum Zeitpunkt  $T_0$  (nach Beendigung der Chemotherapie) bis auf „Rollenfunktion; HR: 0,96; 95%-KI: 0,92-1,01) für alle anderen untersuchten Items (Tabelle s. unten) signifikant günstigere Outcomes (jeweils günstige körperliche, emotionale, kognitive, soziale Funktion; globale QoL und ECOG-Performance Status).

Nach drei Monaten standen aktuelle Daten von 93 Patientinnen zur Verfügung: Hier zeigte sich für günstige globale QoL (HR: 0,69; 95%-KI: 0,57-0,85) und ECOG-Performance HR: 0,60; 95%-KI: 0,36-1,00) ein signifikanter Effekt, allerdings nicht für PFS.

Für PFS nach 3 Monaten waren die körperliche Funktion (HR: 0,76; 95%-KI: 0,63-0,92) und die emotionale Funktion (HR: 0,70; 95%-KI: 0,54-0,92) protektiv.

Die Autoren weisen auf Verzerrungsmöglichkeiten bei der Analyse nach 3 Monaten hin, da bei den bis zu diesem Zeitpunkt Überlebenden von einer besseren Baseline-Prognose auszugehen ist als beim Gesamtkollektiv.

In der Diskussion erwähnen Carey et al. 2008 die Studie von Dancey et al. 1997, die für andere Krebserkrankungen ähnliche Befunde erhoben hatten, jedoch keinen günstigen Effekt einer hohen QoL für das Ovarialkarzinom hatten nachweisen können

Quelle für ECOG: [http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html)

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.



Table 2 aus Carey

Univariate analysis of baseline Performance Status, QoL functioning domain and global QoL scores and other demographic and disease characteristics on PFS and OS

Variable Anzahl

		Patientinnen					
		Progression-freies Survival			Overall Survival		
		Hazard-Ratio	(95%-KI)	p-Wert	Hazard-Ratio	(95% C.I.)	p-Wert
<i>Physical function</i>	150	0.89	(0.82-0.97)		0.011	0.88 (0.81-0.96)	0.003
<i>Role function</i>	148	0.97	(0.93-1.01)		0.18	0.96 (0.92-1.01)	0.084
<i>Emotional function</i>	150	0.92	(0.86-0.99)		0.026	0.93 (0.86-1.00)	0.043
<i>Cognitive function</i>	149	0.90	(0.84-0.98)		0.013	0.85 (0.78-0.92)	0.0002
<i>Social function</i>	150	0.94	(0.90-0.99)		0.0013	0.93 (0.89-0.98)	0.005
<i>Global QoLc</i>	150	0.88	(0.82-0.93)		<i>b</i> 0.001	0.86 (0.81-0.92)	<i>b</i> .0001
<i>Performance status (1)</i>	152	0.66	(0.50-0.88)		0.004	0.56 (0.41-0.76)	0.0002
<i>Age(2)</i>	152	1.01	(0.99-1.02)	0.43	1.01	(0.99-1.03)	0.29
<i>Grade(3)</i>	146	0.84	(0.65-1.09)		0.18	0.76 (0.57-1.01)	0.06
<i>Histology(4)</i>	152	0.93	(0.65-1.34)		0.69	1.01 (0.69-1.48)	0.95
<i>Residual Disease(5)</i>	152	0.76	(0.59-0.98)		0.03	0.65 (0.49-0.87)	0.004
<i>Stage (FIGO)(6)</i>	152	1.09	(0.67-1.78)		0.72	0.91 (0.56-1.49)	0.72
<i>Treatment (7)</i>	152	0.57	(0.40-0.80)		0.001	0.65 (0.46-0.94)	0.02

Abkürzungen *b*: after square root transformation.

(1) 0 versus 1 versus 2 or 3;

(2) continuous variable in years;

(3) well vs. moderate vs. poorly and undifferentiated;

(4) serous vs. others;

(5) none and microscopic vs. ≤1 cm vs. N1 cm;

(6) II+III vs. IV;

(7) cisplatin and paclitaxel vs. cisplatin and cyclophosphamide.

**Bewertung zu Carey et al. 2008:** Bei dieser retrospektiven Betrachtung scheint eine höhere Lebensqualität zum Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie mit einem besseren Survival in Zusammenhang zu stehen. Allerdings können hier Verzerrungen für diesen Befund verantwortlich sein, so dass aus dieser Studie kein eindeutiger Befund für eine bessere Lebensqualität im Sinne eines die Prognose beeinflussenden Faktors erhoben werden kann.

Für die nächste Überarbeitung der Leitlinie sollte zur QoL als Prognosefaktor eine spezielle Literaturrecherche erfolgen.

**Chan et al. 2008** untersuchten 506 amerikanische Ovarialkarzinom-Patientinnen mit hohem Risiko bei frühem Tumorstadium aus zwei RCTs hinsichtlich der prognostischen Faktoren Alter (2 Kategorien: < 60 Jahre versus 60+ Jahre), Tumorstadium (3 Kategorien: IA oder IB; IC; II), Grading (4 Kategorien: 1,2,3, Klarzell bzw. ohne Grading) und maligner Zytologie (5 Kategorien). „Hohes Risiko“ wurde definiert als Stadium IA oder IB (nur Grading 3), Stadium IC oder II (alle Gradings), und Stadium I oder II bei klarzelligem epitheliale Ovarialkarzinom.

Endpunkte waren PFS und OS. Der initiale Performance Status wurde erhoben als:

0 = normale Aktivität

1 = symptomatisch, aber uneingeschränkt beweglich sowie

2 = symptomatisch, bettlägerig weniger als 12 h pro Tag.

Es zeigte sich für höheres Alter (60+ Jahre) ein relatives Risiko (RR) für ein Rezidiv von 1,57 (95%-KI: 1,12–2,19;  $p=0,009$ ) sowie von  $RR=1,96$  (95%-KI: 1,41–2,71;  $p<0,001$ ) für Tod. Für ein Tumorstadium IC zeigte sich gegenüber der Referenz (IA bzw. IB) ein RR für ein Rezidiv von 1,74 (95%-KI: 0,91–3,33) und für Tod von 1,54 (95%-KI: 0,85–2,79).

Für ein Tumorstadium II wurde das RR für ein Rezidiv gegenüber der Referenz (IA bzw. IB) mit 2,70 (95%-KI: 1,41–5,16) und für Tod von 2,36 (95%-KI: 1,30–4,27) angegeben.

Ähnlich stieg das Risiko an für Grading: 2 versus 1 (Referenz): RR für ein Rezidiv: 1,84 (95%-KI: 1,39–4,37) und für Tod  $RR=1,23$  (95%-KI: 0,72–2,09) und für Grading 3: RR für ein Rezidiv: 2,47 (95%-KI: 1,04–3,27) und für Tod  $RR=1,86$  (95%-KI: 1,10–3,15).

Eine positive Spül-Zytologie („suspicious positive washings“) erhöhte das RR für ein Rezidiv auf 1,72 (95%-KI: 1,21–2,45;  $p=0,003$ ) und für Tod auf 1,53 (95%-KI: 1,09–2,16;  $p=0,02$ ).

In der Diskussion werden diese Befunde durch andere Arbeiten im Wesentlichen unterstützt. Für klarzellige Ovarialkarzinome sei die Aussage der Studien allerdings uneinheitlich: *Pectasides et al. 2006* hätten eine schlechtere Prognose für diesen Typ ausgewiesen. Ohne weitere Quellen zu nennen, hätten andere Autoren diesen Sachverhalt vorher nicht mit dieser Auswirkung beschrieben. Auf mögliche Beobachter-Fehler seitens der Pathologen wird als Erklärung für diese Diskrepanz hingewiesen.

Im Gegensatz zu Vergote et al. 2001 konnten Chan et al. ebenso wenig wie andere Autoren (Brugghe et al. 1998, Ahmed et al. 1996, Zanetta et al. 1998) einen Effekt auf PFS und OS zeigen für eine Tumorruptur prä- oder intraoperativ.

Fazit der Autoren:

“..our findings suggest that age, stage, grade, and malignant cytology are important prognostic factors in early-stage epithelial ovarian cancer. This information may be considered in the design of future clinical trials.”

Zitierte Arbeiten:

Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1996;14:2968–2975.

Brugghe J, Baak JP, Wiltshaw E, et al. Quantitative prognostic features in FIGO I ovarian cancer patients without postoperative treatment. *Gynecol Oncol.* 1998;68:47–53.

Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A, et al. Treatment issues in clear cell carcinoma of the ovary: a different entity? *Oncologist.* 2006;11:1089–1094.



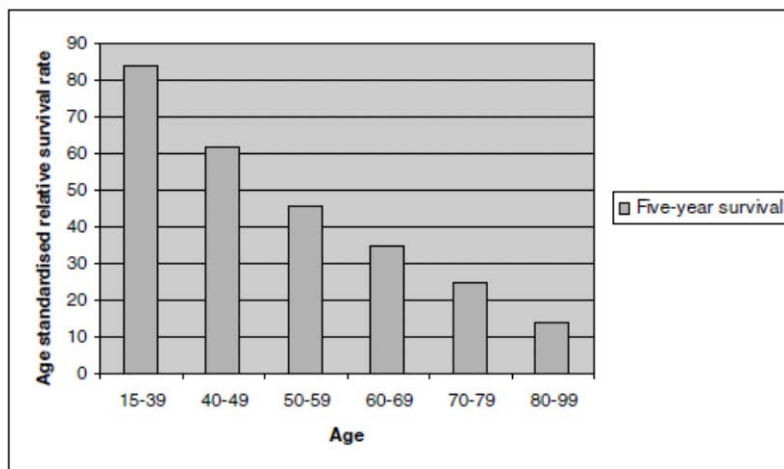
Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001;357: 176-182.

Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol*. 1998;9: 1097-1101.

**Bewertung zu Chan et al. 2008:** Für Alter, Tumor-Stadium, Grading gab es bereits abgesicherte Aussagen in der S2-Leitlinie. Die aktuelle NICE-Leitlinie unterstützt diese Aussage für den Zusammenhang zwischen „Survival und Lebensalter“. (Seite des PDF 36, Figure 1.13)

Ebenso können hier du Bois und Reuß et al. 2009 angeführt werden

**Figure 1.13** Age-standardised five year relative survival of ovarian cancer by age in England (2001-2006).



Data source: Office of National Statistics-Statistical Bulletin Cancer survival in England (Berrino 2003; Berrino et al., 2009)

Zum Thema „**Tumorstadium und Survival**“ ist die NICE-Leitlinie zurückhaltend, die Aussagen der britischen Krebsregister seien derzeit hierzu noch unzureichend, da das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt selten dokumentiert würde.

Aus deutschen Krebsregistern liegen hierzu noch keine Daten vor.

Die Frage kann aber eindeutig beantwortet werden mit Daten der amerikanischen Krebsregister: *SEER Stat Fact Sheets: Ovary*

<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html#survival>

The overall 5-year relative survival for 2001-2007 from 17 SEER geographic areas was 43.8%.

Stage Distribution and 5-year Relative Survival by Stage at Diagnosis for 2001-2007, All Races, Females

Stage at Diagnosis	Stage Distribution (%)	5-year Relative Survival (%)
Localized (confined to primary site)	15	92.4
Regional (spread to regional lymphnodes)	16	71.7
Distant (cancer has	63	27.2

metastasized)

Unknown (unstaged)

7

22.4

Ebenso kann hier du Bois und Reuß et al. 2009 angeführt werden.

Zur Rolle des **sozioökonomischen Status** auf das Survival berichtet die NICE-Leitlinie über britische Daten, die im Zeitraum zwischen 1981 und 1990 ein deutlich schlechteres 1-Jahres beziehungsweise 5-Jahres Überleben für Frauen mit niedrigem Sozialstatus bei Ovarialkarzinom aufzeigen konnten (Coleman et al., 1999). Es gäbe Hinweise, dass sich diese Unterschiede in den letzten Jahren nivelliert hätten (Cooper et al., 2008). Die amerikanischen Daten müssen nicht auf deutsche Verhältnisse übertragbar sein, da in den USA der Anteil der Nicht-Versicherten viel höher ist mit daraus resultierenden Versorgungsverzögerungen, während in Deutschland kaum Probleme beim Zugang zu ärztlicher Betreuung bestehen.

Zur Rolle des **Tumorgradings** auf das Survival als prognostischer Faktor finden sich keine Hinweise in der NICE-Leitlinie. Auch konnte ich in der S2-LL dazu keinen Literaturbeleg anhand der Titel erkennen,

Ich würde hier bei der neuen S3-LL auf folgenden Text verweisen und damit den Zusammenhang als gesichert darstellen:

Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. [Semin Surg Oncol](#). 1994 10(1):31-46. PMID:8115784

mit folgendem Zitat aus dem Abstract:

Analysis of 21,240 cases of ovarian cancer indicated that FIGO stage, histology, histologic grade, lymph node status, age at diagnosis, presence of ascites, and race were all prognostically significant.

Ebenso können hier du Bois und Reuß et al. 2009 angeführt werden.

Zitierte Texte aus Chan et al. 2008:

Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:2968-2975.

Brugghe J, Baak JP, Wiltshaw E, et al. Quantitative prognostic features in FIGO I ovarian cancer patients without postoperative treatment. *Gynecol Oncol*. 1998;68:47-53.

Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A, et al. Treatment issues in clear cell carcinoma of the ovary: a different entity? *Oncologist*. 2006;11:1089-1094.

Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001;357: 176-182.

Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol*. 1998;9: 1097-1101.

Zitierte Texte aus NICE

Coleman MP., Babb P., Damiecki P., et al., (1999) Cancer Survival Trends in England and Wales 1971-1995: Deprivation and NHS Region. London: The Stationery Office; Series SMPS No. 61.

Cooper N., Quinn MJ., Rachet B., et al., (2008) Survival from cancer of the ovary in England and Wales up to 2001. British Journal of Cancer 99: S70-S72 NHS Region. London: The Stationery Office; Series

SMPS No. 61.

**Cree et al. 2007** führten einen nicht-verblindeten RCT bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom-Rezidiv (Platin-resistent) binnen 6 Monaten nach Primärtherapie durch: Im ersten Arm wurde die Chemotherapie aufgrund eines ATP-basierten Tumor-Chemosensitivitäts-Assays (ATP-TCA) bei Tumorsensitivität angewandt (94 Frauen), im zweiten Arm (86 Frauen) bestimmte der Arzt die Chemotherapie.

Die Studie war initiiert worden nach Befunden aus der selben Arbeitsgruppe, die in einer Fall-Kontrollstudie ebenfalls einen Nutzen für mittels Assay bestimmter Tumorsensitivität dargestellt hatte (Kurbacher et al. 1998).

Es zeigte sich im RCT ein besseres Ansprechen (Response) der Therapie in der Tumorsensitivitäts-Assay-Gruppe (30/74; 40,5% Patientinnen) als in der Gruppe mit ärztlich bestimmter Therapie (23/73 Patientinnen; 31.5%); der Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $p < 0,3$ ). Adjustiert für Alter, Remissionsdauer, Tumor-Stadium, histologische Klassifizierung und Grading ergab sich keine andere Interpretation.

Das PFS in der tumorsensitiven Assay-Gruppe betrug 104 Tage, in der Gruppe mit der ärztlich bestimmten Therapie 93 Tage (Hazard-Ratio HR: 0,80; 95%-KI: 0,59–1,10;  $p < 0,14$ ), war also nicht signifikant verschieden.

Als sekundärer Endpunkt wurde über das OS berichtet, das keinen Vorteil für die tumorsensitiven Assay-Gruppe aufzeigte (HR: 1,04; 95%-KI: 0,73–1,48;  $p < 0,8$ ).

Die Autoren führen an, dass im Arm mit der ärztlich bestimmten Therapie häufig die gleiche Therapie verordnet wurde wie im ATP-TCA-Arm (meist Mitoxantrone+Paclitaxel oder Treosulfan+Gemcitabin) und dass dies den Kontrast zwischen beiden Armen verringert habe.

Sie halten den Assay-Test für viel versprechend und fordern größere Studien.

Zitierte Literatur aus Cree et al. 2007:

Kurbacher CM, Cree IA, Bruckner HW, Brenne U, Kurbacher JA, Müller K, Ackermann T, Gilster TJ, Wilhelm LM, Engel H, Mallmann PK, Andreotti PE. Use of an ex-vivo ATP luminescence assay to direct chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 1998; 9:51–57. Kurbacher CM, Cree IA,

Bruckner HW, Brenne U, Kurbacher JA, Muller K, et al. Use of an ex-vivo ATP luminescence assay to direct chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 1998; 9:51–57.

**Bewertung zu Cree et al. 2007:** Dieser RCT ist ein Einzelbefund und mit zu geringer statistischer Power durchgeführt worden. Den Autoren ist zuzustimmen, dass erst größere RTCs in der Zukunft eine Bewertung zulassen werden. In der Leitlinie sollte dieser Test erwähnt werden mit dem Hinweis, dass die Evidenz bislang ungenügend ist für seinen Einsatz.

**du Bois, Reuß et al. 2009** untersuchten 3.126 Patientinnen auf der Basis von 3 RCTs, die eine Platin-/Taxan-basierte Chemotherapie für ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) erhalten hatten in den Jahren 1995 bis 2002. Drei Risikogruppen wurden unterschieden: komplette Resektion (Gruppe A; *complete Debulking*), residualer Tumor 1–10 mm (Gruppe B; *optimal Debulking*) oder makroskopisch sichtbarer residualer Tumor: 10+ mm (Gruppe C). Endpunkte waren PFS und OS. Als Confounder wurde für Alter, Performance Status, Grading bzw. Tumor-(FIGO)-Stadium und Histologie sowie das Aszites-Volumen (> 500 mL) adjustiert.

In der multivariaten Analyse zeigte sich ein ansteigendes Risiko mit abnehmendem Resektionserfolg für PFS und OS ( $p < 0,001$ ). *Optimal Debulking* wies gegenüber *complete Debulking* ein HR von 2,12 (95%-KI: 1,85–2,42) für das OS auf und von 2,03 (95%-KI: 1,81–

2,27) für das PFS, war also in beiden Fällen signifikant verschieden.

Tumoren vom muzinösen Typ hatten in der multivariaten Analyse ein erhöhtes Risiko für das OS: HR=2,38 (95%-KI: 1,94-2,93). Tumoren vom endometrioiden Typ und die verbleibenden Subtypen zeigten hingegen kaum Auffälligkeiten beim OS: HR=0,94, 95%-KI: 0,79-1,13.

Erhöhte Risiken für PFS und OS fanden sich jeweils für: ansteigendes Alter, ungünstigerer Performance Status, ansteigendes Grading, ansteigendes Tumorstadium, muzinöse Histologie, Aszites-Volumen > 500 mL.

Das mediane Survival betrug in Gruppe A *complete Debulking* 99,1 Monate (95%-KI: 83,5 bis unendlich), in Gruppe B *optimal Debulking* 36,2 Monate (95%-KI: 34,6- 39,4) und 29,6 Monate (95%-KI: 27,4, 32,2) in Gruppe C *sub-optimal Debulking*.

In der Diskussion sehen die Autoren ihre Befunde bestätigt für das höhere Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko bei muzinösen Tumoren und zitieren in diesem Kontext Hess et al. 2004 (siehe unten). Auch für klarzellige Tumore sei die Prognose schlechter gewesen in anderen Studien (Sugiyama et al. 2000).

Von *optimal Debulking* sollte man nach Ansicht von du Bois et al. 2009 nicht mehr bei Residuen von 1 - 2 cm sprechen, wie noch von Griffiths 1975 bzw. Piver et al. 1986 vorgeschlagen, sondern nur bei Residuen von allenfalls mikroskopisch sichtbarer Größe. (dann: *complete Debulking*).

Zitierte Texte aus du Bois

Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. Natl Cancer Inst Monogr. 1975;42:101-104.

Piver MS, Baker T. The potential for optimal (<2 cm) cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma at a tertiary medical center: a prospective study. Gynecol Oncol. 1986;24:1-8.

Hess V, A'Hern R, Nasiri N, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. J Clin Oncol. 2004;22:1040-1044.

Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer. 2000;88:2584-2589.

**Bewertung zu du Bois, Reuß et al. 2009:** Die Unterscheidung „komplette Resektion=Gruppe A= *complete Debulking*“, residualer Tumor 1-10 mm =Gruppe B= *optimal Debulking*) ist nicht vergleichbar mit der Unterscheidung bei Ang et al. 2011: ultra-radikale bzw. extensive chirurgische Therapie!

Während Ang et al. 2011 ihre Aussage (immerhin Cochrane-Review!) letztlich auf eine einzige Studie mit 194 Frauen stützen und nur von einem *möglichen* Nutzen für das OS (nur signifikant in der Untergruppe und Frauen mit einer Karzinomatose), nicht aber für das PFS sprechen, wird die Assoziation zwischen *Debulking*-Status und Survival nach dem Studium von du Bois unterstützt sowohl für OS als auch für PFS und anhand einer größeren Studienpopulation (n=3.126 versus).

Allerdings gilt hier derselbe Einwand wie schon bei Ang et al.: es handelt sich bei allen Studien um Beobachtungsstudien. Ein RTC ist aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

**Komoss et al. 2007** untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie 300 Frauen mit

EOC die Zellzyklus-Regulator-Proteine p16<sup>INK4a</sup> und pRb und deren Einfluss auf das Survival.

17 Frauen waren negativ für p16<sup>INK4a</sup> und hatten eine um den Faktor 2,2 kürzere mediane Überlebenszeit als Patientinnen mit positivem p16<sup>INK4a</sup>: 18,5 versus 41,2 Monate,  $p=0,001$ ; 5-Jahresüberleben: 11,8 % versus 32,9 %. Wurden drei Kategorien für p16<sup>INK4a</sup>-Level gebildet, zeigte sich das längste Überleben in der „intermediären“ Gruppe.

Umgekehrt verhielt es sich beim pRb: 8 von 300 Frauen waren rPb-negativ und hatten ein längeres 5-Jahresüberleben als ihre Test-positiven Mitpatientinnen: 57,1% versus 31,6 %. Allerdings war dieser Befund nicht signifikant ( $p=0,32$ ).

Die Befunde für p16<sup>INK4a</sup> seien in der Literatur nicht konsistent: Während Komoss et al. Unterstützung für ihre Befunde finden in den Arbeiten von Milde-Langosch et al. (2003), Sui et al. (2000) und Kusume et al. (1999), hatten andere Studien eine umgekehrte Relation festgestellt und für hohe p16<sup>INK4a</sup>-Spiegel eher eine schlechte Prognose festgestellt (Dong et al. 1997a).

Ihre Befunde für rPb sehen Komoss bestärkt durch die Arbeit von Milde-Langosch et al. (2003), die für hohe rPb-Titer ebenfalls ein schlechteres Survival aufzeigen konnten. Allerdings widersprechen diese Befunde der Arbeit von Dong et al. (1997b), die bei niedriger pRb Expression eine schlechtere Prognose bei Frauen mit FIGO Stadium I festgestellt hatten.

In der Diskussion wird auf die Arbeiten von Spentzos et al, 2004, 2005 hingewiesen:

“Recently, complex gene expression profiles have been described as providing independent prognostic information in advanced stage ovarian cancer. Patients showing an unfavourable gene signature had a significantly worse prognosis. Although a similar trend was observed among optimally debulked patients, the prognostic impact did not reach statistical significance (Spentzos et al, 2004, 2005).”

Komoss et al. 2007 schließen mit der Aussage:

“The results of our study suggest that if the current findings are confirmed prospectively, the assessment of p16<sup>INK4a</sup> and pRb expression levels may prove to be a useful prognostic factor in advanced-stage ovarian carcinomas after standardised chemotherapy including completely debulked patients.”

**Bewertung KG zu Komoss et al.:** Die Bewertung des Nutzens für p16<sup>INK4a</sup> und pRb ist aufgrund der sparsamen und z.T. widersprüchlichen Datenlage derzeit offen. Eine Erhebung dieser Parameter kann allenfalls für Forschungs-Fragestellungen empfohlen werden und derzeit nicht in Empfehlungen im Rahmen einer Leitlinie zum Ovarialkarzinom eingebettet werden. In der Leitlinie sollte dieser Test erwähnt werden mit dem Hinweis, dass die Evidenz bislang ungenügend ist für seinen Einsatz.

Zitierte Literatur aus Komoss 2007:

Dong Y, Walsh MD, McGuckin MA, Gabrielli BG, Cummings MC, Wright RG, Hurst T, Khoo SK, Parsons PG (1997a) Increased expression of cyclin -dependent kinase inhibitor 2 (CDKN2A) gene product p16INK4a in ovarian cancer is associated with progression and unfavourable prognosis. *Int J Cancer* 74: 57-63

Dong Y, Walsh MD, McGuckin MA, Cummings MC, Gabrielli BG, Wright GR, Hurst T, Khoo SK, Parsons PG (1997b) Reduced expression of retinoblastoma gene product (pRb) and high expression of p53 are associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Int J Cancer* 74: 407-415  
Milde-Langosch K, Bamberger AM, Rieck G, Kelp B, Loning T (2001) Overexpression of the p16 cell cycle inhibitor in breast cancer is associated with a more malignant phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 67: 61-70

Milde-Langosch K, Hagen M, Bamberger AM, Loning T (2003) Expression and prognostic value of the

cell-cycle regulatory proteins, Rb, p16MTS1, p21WAF1, p17KIP1, Cyclin E, and Cyclin D2, in ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 22: 168 -174

Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF, Joseph M, Gu X, Boyd J, Libermann TA, Cannistra SA (2004) Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 22: 4700- 4710

Spentzos D, Levine DA, Kolia S, Otu H, Boyd J, Libermann TA, Cannistra SA (2005) Unique gene expression profile based on pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 23: 7911-7918

**Malamou-Mitsi et al. 2007** untersuchten eine Kohorte von 95 Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom (Stadium IIc-IV) bezüglich HER-2, p53 und des B-cell lymphoma 2) - Proteins (Bcl-2). Die Frauen waren in einer Phase III Studie eingeschlossen, die in Arm 1 die konstante Gabe von Paclitaxel/Carboplatin-Zyklen vorsah und in Arm 2 eine konstante Gabe von Paclitaxel mit alternierender Medikation von Cisplatin bzw. Carboplatin. Der mittlere Follow-Up betrug 66 Monate. Von insgesamt 247 möglichen Patientinnen konnten bei 95 Frauen die Gewebsblöcke für die drei genannten Proteine untersucht werden,

Die Autoren fanden im multivariaten Modell ein höheres Mortalitätsrisiko bei Patientinnen im höheren Alter (<63 vs. 63+ Jahre,  $p < 0,001$ ), schlechterem Grading (I-II vs. III,  $p = 0,04$ ) und für die negative Expression des p53-Proteins ( $p < 0,002$ ). Für die beiden Faktoren (HER-2 und Bcl-2) konnten sie keine Assoziationen zum Survival feststellen.

In der Diskussion erwähnen Malamou-Mitsi et al. 2007 andere Autoren, die im Gegensatz zu ihnen sehr wohl eine Assoziation zwischen der HER-2 Expression und dem Survival festgestellt hatten (Felip et al. 1995, Meden et al. 1994, Camilleri-Broet et al. 2004).

Ihr Ergebnis einer Assoziation von negativer p53 Expression und einem schlechteren Survival sei bestätigt worden von Levesque et al. 1995, Skirnisdottir et al. 2002, Sengupta et al. 2000, Berker et al. 2002. Andere Autoren hätten dem widersprechende Befunde erhoben (Klemi et al. 1995, Eltabbakh et al. 1995).

Auch beim Bcl-2 gäbe es Befunde von keiner Assoziation (vorliegende Arbeit sowie Camilleri-Broet et al. 2004, Silvestrini et al. 1998), aber auch Arbeiten, die bei positiver Expression einen Zusammenhang festgestellt hatten mit niedrigerem Grading bzw. Tumorstadium und kleineren Residualtumoren (Diebold et al. 1996, Marx et al. 1997, Baekelandt et al. 1999), also einem verbesserten Survival.

Im Fazit sehen die Autoren den p53 Status, das Alter und die initial erreichte Remission als unabhängige prognostische Faktoren an für das Overall Survival für Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, während sich kein Zusammenhang darstellen ließ für HER-2 and Bcl-2 Proteine.

Tabelle III. Multivariate Analyse (aus: Malamou-Mitsi et al. 2007).

<b>Survival</b>		<b>HR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p</b>
Alter	<63	1		
	≥63	3,23	1,83-5,69	<0,001
Grading	I-II	1		
	III	1,73	1,02-2,95	0,04
p53	negativ	1		

positiv	0,41	0,23-0,72	0,002
---------	------	-----------	-------

<b>Zeit bis zum Progress</b>		<b>HR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p</b>
Alter	<63	1		
	≥63	2,23	1,37-3,64	0,001
Residuen	Nein	1		
des OC	Ja	2,73	1,43-5,23	0,002

*Hinweis: P53 wird auch in der Arbeit von Secord et al. 2007 untersucht, die zu einem gegensätzlichen Ergebnis kommt.*

#### Zitierte Texte:

Baekelandt M, Kristensen GB, Nesland JM, Trope CG and Holm R: Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 17: 2061-2068, 1999.

Berker B, Dunder I, Ensari A and Cengiz SD: Prognostic value of p53 accumulation in epithelial ovarian carcinomas. *Arch Gynecol Obstet* 266: 205-209, 2002.

Camilleri-Broet S, Hardy-Bessard AC, Le Tourneau A, Paraiso D, Levrel O, Leduc B, Bain S, Orfeuvre H, Audouin J and Pujade-Lauraine E: HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Ann Oncol* 15: 104-112, 2004.

Diebold J, Baretton G, Felchner M, Meier W, Dopfer K, Schmidt M and Lohrs U: Bcl-2 expression, p53 accumulation, and apoptosis in ovarian carcinomas. *Am J Clin Pathol* 105:341-349, 1996.

Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW, Biscotti CV, Casey G, Tubbs RR and Blumenson LE: p53 overexpression is not an independent prognostic factor for patients with primary ovarian epithelial cancer. *Cancer* 80: 892-898, 1997.

Felip E, Del Campo JM, Rubio D, Vidal MT, Colomer R and Bermejo B: Overexpression of c-erbB-2 in epithelial ovarian cancer. Prognostic value and relationship with response to chemotherapy. *Cancer* 75: 2147-2152, 1995.

Klemi PJ, Pylkkanen L, Kiilholma P, Kurvinen K and Joensuu H: p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 76: 1201-1208, 1995.

Levesque MA, Katsaros D, Yu H, Zola P, Sismondi P, Giardina G and Diamandis EP: Mutant p53 protein overexpression is associated with poor outcome in patients with well or moderately differentiated ovarian carcinoma. *Cancer* 75: 1327- 1338, 1995.

Marx D, Binder C, Meden H, Lenthe T, Ziemek T, Hiddemann T, Kuhn W and Schauer A: Differential expression of apoptosis associated genes bax and bcl-2 in ovarian cancer. *Anticancer Res* 17: 2233-2240, 1997.

Meden H, Marx D, Rath W, Kron M, Fattahi-Meibodi A, Hinney B, Kuhn W and Schauer A: Overexpression of the oncogene c-erb B2 in primary ovarian cancer: evaluation of the prognostic value in a Cox proportional hazards multiple regression. *Int J Gynecol Pathol* 13: 45-53, 1994.



Sengupta PS, McGown AT, Bajaj V, Blackhall F, Swindell R, Bromley M, Shanks JH, Ward T, Buckley CH, Reynolds K, Slade RJ and Jayson GC: p53 and related proteins in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 36: 2317-2328, 2000.

Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, Benini E, Scarfone G, Zanaboni F, Villa A, Presti M, Danese S and Bolis G: The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in a prospective randomized treatment protocol. *Cancer* 82: 159-167, 1998.

Skirnisdottir I, Seidal T, Gerdin E and Sorbe B: The prognostic importance of p53, Bcl-2, and bax in early stage epithelial ovarian carcinoma treated with adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 12: 265-276, 2002.

**Bewertung zu Malamou-Mitsi et al. 2007:** Für alle drei genannten Faktoren: HER-2, p53, Bcl-2 konnten sich keine eindeutigen Belege im Sinne prognostischer Relevanz finden lassen. Die Bestimmung dieser Faktoren sollte weiterhin als Forschungsgegenstand angesehen werden und außerhalb von Studien nicht in der routinemäßigen Versorgung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom Verwendung finden.

Zur Aussage zu p53, ein positiver Befund wirke protektiv, müssen auch die Aussagen von *Secord et al. 2007* (in diesem Text besprochen, s.u.) berücksichtigt werden mit widersprüchlichen Befunden.

**Secord et al. 2007** untersuchten für 67 Frauen mit EOC die relative Expression folgender Tumormarker:

- thrombospondin-1 THBS-1
- p53 overexpression
- basic fibroblast growth factor (bFGF)
- vascular endothelial growth factor (VEGF)
- vascular endothelial growth factor VEGF receptor 1 (VEGFR-1)

Es handelt sich um eine retrospektive Korrelationsstudie dieser Faktoren mit multivariater Analyse zu den Outcomes PFS und OS. Eine Validierung der Befunde an einem weiteren Datensatz fand nicht statt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein hohes THBS-1 und eine p53 Überexpression unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres PFS und OS sind bei Frauen mit fortgeschrittenem EOC: hohes THBS-1 und PFS, adjustiert für klinische Parameter und p53: HR:2,45; KI:1,29-4,67, p=0,006; hohes THBS-1 und OS, adjustiert für klinische Parameter und p53:HR:2,11; 95%-KI: 1,06-4,19; p=0,033.

Für bFGF, VEGF, VEGFR-1 ließ sich in ihrer Studie kein Zusammenhang mit den Outcomes PFS und OS aufzeigen.

Andere Autoren hätten ebenfalls ein schlechteres Outcome für THBS-1 aufgezeigt [Quellen 32-41 in Secord 2007] oder eine bessere Prognose [Quellen 42-49] oder keinen Unterschied festgestellt [Quellen 50-58]. Die Datenlage sei also widersprüchlich.

Die Autoren regen an, ihren Befund in einer größeren prospektiven Studie zu überprüfen.

Diese Arbeiten zitieren Secord als Aussage gegen THBS als Prognosefaktor:

Alvarez AA, Axelrod JR, Whitaker RS, Isner PD, Bentley RC, Dodge RK, et al. Thrombospondin-1 expression in epithelial ovarian carcinoma: association with p53 status, tumor angiogenesis, and survival in platinum-treated patients. *Gynecol Oncol* 2001;82:273-8.

Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briasoulis E, Tsanou E, Kitsou E, Pavlidis N. Clinicopathologic study of vascular endothelial growth factor, thrombospondin-1, and microvessel density assessed by CD34 in patients with stage III ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;16:241-6.

**Bewertung zu Secord et al. 2007:** Für alle fünf genannten Faktoren konnten sich keine eindeutigen Belege im Sinne prognostischer Relevanz finden lassen. Die Bestimmung



dieser Faktoren sollte weiterhin als Forschungsgegenstand angesehen werden und außerhalb von Studien nicht in der routinemäßigen Versorgung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom Verwendung finden.

Zur Aussage zu p53, ein positiver Befund wirke protektiv, müssen auch die Aussagen von *Malamou-Mitsi et al. 2007* s.o. berücksichtigt werden, dort mit hierzu widersprüchlichen Befunden.

**Tian et al. 2009, USA**, führten einen retrospektiven Review über das CA 125 Antigen im Zeitverlauf anhand von sieben zuvor berichteten Gynecologic Oncology Group (GOG, USA) „Phase 3 Studien“ bei Patientinnen im Stadium III und IV mit klarzelligem (CC; n=109), muzinösem (MU, n=73) oder anderem EOC durch (n=3.292). Als Outcome wurde jeweils OS und PFS angegeben. Auch wenn die Arbeit als „Review“ gekennzeichnet wird, weist sie doch gepoolte Daten aus 7 Studien auf, die multivariat in Bezug auf Survival und progressionsfreies Überleben PFS untersucht wurden. Die Studie wird daher bei den „Studien mit Originaldaten“ berücksichtigt.

Der Debulking Status hatte größten Einfluss auf die CA 125 Spiegel.

Vor Beginn der Chemotherapie lag für den CA 125 Wert für 101 Patientinnen mit klarzelligem Karzinom und einer Schwelle von >35 I/mL das HR bei 1,95; 95%-KI:0,84-4,54; p=0,12 für das PFS und bei HR=1,42; 95%-KI:0,57-3,53 p=0,45 für das OS. Für den am Ende der Chemotherapie ermittelten CA 125 Wert lag das Risiko deutlich höher: HR=3,34; 95%-KI: 1,96-5,68; p<0,001 für das PFS und bei HR:2,41, 95%-KI: 1,39-4,19; p=0,002 für das OS.

Beim muzinösen Karzinom war ein ähnlicher Effekt feststellbar: Der vor Beginn der Chemotherapie bestimmte CA 125 Wert lag vor für 66 Patientinnen mit muzinösem Karzinom. Das HR für den höheren Basiswert lag bei HR=1,23; 95%-KI:0,65-2,34; p=0,53 für das PFS und bei HR:1,68; 95%-KI:0,89-3,17; p=0,11 für das OS, am Ende der Behandlung lag das HR bei 5,08; 95%-KI:2,40-10,75; p<,001 für das PFS und bei HR: 2,25; 95%-KI:1,91-5,52; p<0,001 für das OS.

Die Autoren schließen mit der Aussage, dass Änderungen des CA 125-Wertes am Ende der Chemotherapie im Vergleich zu Beginn der Behandlung herangezogen werden können als Prognosefaktoren für das klarzellige und das muzinöse Karzinom in Bezug auf PFS und OS. Dieser Befund decke sich mit der Aussage von Zorn et al. 2007 (Quelle 27).

In ihrem Fazit betonen die Autoren, das Tumorstadium und der R-Status seien die aussagekräftigsten prognostischen Faktoren für das klarzellige und das muzinöse Karzinom seien. Der CA 125-Wert zu Beginn der Therapie war weniger bedeutsam und erreichte keine statistische Signifikanz; wohingegen der am Ende der Therapie gemessene CA 125 Wert als valider Indikator für das Monitoring der Therapie angesehen werden könne.

zitierte Arbeit:

Zorn KK, Armstrong DK, Tian C, [abstract]. *Gynecol Oncol.* 2007;104:S3.

**Bewertung zu Tian et al. 2009:** Mit der Einschränkungen auf die beiden histologischen Typen (klarzelliges und muzinöses Karzinom) kann ausgesagt werden, dass schwache Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einem erhöhtem CA 125-Wert am Ende der Behandlung und der Prognose der Patientinnen besteht vor dem Hintergrund, dass diese Aussage durch mindestens eine weitere Studie gedeckt wird (Zorn et al. wurden hier nicht untersucht) und der Aussage in der NICE-Leitlinie 2011. Man sollte auf die geringe Evidenz hinweisen (siehe NICE 2011), jedoch wie NICE 2011 die Empfehlung aussprechen zur Messung des CA 125-Wertes zu Beginn der Therapie und nach deren Abschluss.

Bei der Arbeit von **Wimberger et al. 2007** handelt es sich um eine Subauswertung der

großen Studie von du Bois, Reuß et al. 2009. Hier wird der chirurgisch erreichte Residualzustand für 761 Frauen mit FIGO Stadium IIB-IV ausgewertet. Die Aussagen gleichen denen von du Bois mit einem besseren OS für *complete debulking* im Gegensatz zu *optimal debulking* oder Residualtumoren mit einem Durchmesser von > 10mm ( $p < 0.0001$  bei 3 verglichenen Gruppen).

Bei der Arbeit von **Wimberger et al. 2010** handelt es sich ebenfalls um eine Subauswertung der großen Studie von du Bois, Reuß et al. 2009. Hier wird der chirurgisch erreichte Residualzustand für 572 Patientinnen im FIGO Stadium IV (aus 3.126 Patientinnen mit allen Tumorstadien) der Studie von du Bois ausgewertet. Die Aussagen gleichen denen von du Bois mit entsprechend verkürztem medianen PFS: 12,6 versus 26,1 Monate für makroskopisch sichtbare / nicht sichtbare Residuen.

Frauen in der Studie von Wimberger et al. 2010 wurden therapiert mit „*median laparotomy, bilateral oophorectomy, hysterectomy, omentectomy*“,

Zusätzlich wurde bei extensiver Therapie auch noch durchgeführt:

*“radical tumor debulking including peritoneal stripping, and bowel surgery if indicated. pelvic and para-aortic lymphadenectomy were also recommended”.*

Unklar ist im Artikel, bei wie vielen Patientinnen diese OP-Maßnahmen jeweils durchgeführt wurden.

**Bewertung zu Wimberger et al. 2007 und Wimberger et al. 2010:** Beide Arbeiten bringen keinen eigenständigen Beitrag, sondern es handelt sich um Subpopulationen der Studie von du Bois, Reuß et al. 2009.

**Hess et al. 2007** untersuchen retrospektiv an 792 Patientinnen eines Phase III -RCTs den Effekt des während einer Chemotherapie erfahrenen Gewichtsverlusts in Bezug auf seine prognostische Relevanz. Der Body-Mass-Index wurde ermittelt und das Risiko adjustiert für Alter, Rasse, Performance Status, Histologie, Tumor-Grading, Tumorrest-Volumen und Chemotherapie-Behandlungsgruppe. Für den Gewichtsverlust vor Beginn der Chemotherapie zeigte sich kein Survival-Unterschied. Allerdings war ein im Verlauf der Chemotherapie erlittener Gewichtsverlust sehr stark mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Adjustiert für die o.g. Confounder zeigte sich eine (signifikante) 7%-Survivalverkürzung für jeden 5%igen Gewichtsverlust: (HR=0,93, 95%-KI: 0,88-0,99;  $p=0,013$ ). Kam es bei Frauen im Stadium III zu einem Gewichtsanstieg unter der Chemotherapie, war dies mit einem verlängerten Survival verbunden ( $p=0,006$ ). Frühere Studien hätten diesen Zusammenhang nicht gefunden (Quellen 17-19 in Hess, beziehen sich auf die GOG-158 Studie). Dies sei wohl damit zu begründen, dass die Datenerhebung in diesen Studien nicht immer adäquat gewesen sei bzw. Frauen zu einem Zeitpunkt in die Studie eintraten und bezüglich des Gewichts gemessen wurden, als sie bereits schon erheblich an Gewicht verloren hatten.

**Bewertung der Arbeit von Hess et al. 2007:** Einzelbefund aus einer Studie, bislang noch nicht bestätigt in anderen Studien, mag biologisch plausibel klingen. Entscheidend ist wohl, was von der Gewichtsänderung auf das Konto des Aszitesvolumens geht.

Zitierte Arbeiten aus Hess et al:

[17] Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, et al. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006 (Oct 1);107(7):1520-4.

[18] Kjaerbye-Thygesen A, Frederiksen K, Hogdall EV, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, et al. Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006 (Apr);15(4):798-803.

[19] Rodriguez C, Calle EE, Fakhrbadi-Shokoohi D, Jacobs EJ, Thun MJ. Body mass index, height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer*

Epidemiol Biomark Prev 2002 (Sep);11(9):822-8.

Tabelle 1.4: Übersicht der Arbeiten mit Originaldaten (ab 2007)

Autor, Jahr, Land	Fragestellung, (Anzahl Klassen)	Typ	Studien population	zur Methode	Endpunkte Overall Survival (OS) progressionsfreies Survival (PFS)	Ergebnisse Hazard-Ratio (HR) 95%-Konfidenzintervall (KI)	Interpretation
Carey et al. 2008 Kanada	Einfluss von Lebensqualität auf OS und PFS QoL „golbal“ (5): körperlich, sozial, Rollenfunktion emotional, kognitiv	Kohortenstudie auf Basis eines RCTs	n=151	multivariate Analyse  adjustiert für Alter Performance status, Grading, Histologie, R-Status, T- Stadium, Therapie	OS, PFS; jeweils nach Abschluss der Chemotherapie und 3 Monate danach	Für günstige QoL: OS: HR: 0,69; KI: 0,57-0,85 Für günstige PS: OS: HR: 0,60; KI: 0,36-1,00; Nach 3 Monaten: nur körperliche und emotionale Funktion protektiv	günstige QoL wirkt protektiv auf Survival. Verzerrung durch Selektion möglich. Für andere Krebserkrankungen durch Dancey 1997 bestätigt, jedoch seinerzeit nicht für OC
Chan et al. 2008, USA	Haben Alter <60; 60+ Tumorstadium (3) Grading (4) Zytologie (5) Performance Status (3) Tumorrupatur (2) Einfluss auf PFS/OS?	Kohortenstudie auf Basis von 2 RCTs für Frühkarzinome (I und II)	n=506	multivariate Analyse	OS, PFS	Siehe Text	Bestätigung der Befunde früherer Studien, bis auf unauffälliges Risiko bei Tumorrupatur prä- oder intraoperativ
Cree et al. 2007, UK und D	Ist eine Assay-gesteuerte Chemo-Therapieauswahl besser als eine Arzt-bestimmte Therapie?	Nicht verblindeter RTC: ATP-Assay	mit Assay: n=94 ohne Assay: n=86	RCT	Response der Chemo-Therapie	30/74 Response in Assay Gruppe (40,5%) 23/73 Response in Arzt- Gruppe (31,5%)	zu geringe Power, Kontamination der Arztgruppe mindert Kontrast, größere RCTs gefordert, Assay viel versprechend

du Bois et al. 2009 Deutschland, Frankreich	Einfluss von kompletter Resektion versus optimaler Resektion auf OS und PFS	Kohortenstudie auf Basis von 3 RCTs	n=3.126	multivariate Analyse	OS und PFS	OS HR: 2,12 KI: 1,85- 2,43) PFS HR: 2,03 KI: 1,81-2,27)	complete debulking sollte immer angestrebt werden
Malamou-Mitsi et al. 2007, Griechenland	Einfluss von Her.2, p53 Bcl-2 auf OS; adjustiert für Alter (2) Tumorstadium (2) Grading (2) R-Status (2)	Kohortenstudie auf Basis eines RCTs	n=95	multivariate Analyse Cox proportional hazards models	OS und PFS	P53 positiv: HR: 0,41 KI: 0,23-0,72  keine Korrelation von Her-2 oder Bcl-2 mit Alter, Tumorstadium, Grading, R-Status.	Negativer p53 Befund protektiv, aber auch gegensätzliche Befunde in der Literatur!
Secord et al. 2007 USA	Einfluss von thrombospondin-1 THBS-1 p53 overexpression basic fibroblast growth factor (bFGF) vascular endothelial growth factor (VEGF) vascular endothelial growth factor VEGF receptor 1 (VEGFR-1) auf OS und PFS	Kohortenstudie auf Basis eines RCTs	n=67, Histologie?	multivariate Analyse Cox proportional hazards models	OS und PFS	adjustiert für klinische Parameter und p53: hoher THBS-1 Wert assoziiert mit OS und PFS: PFS: HR:2,45 KI:1.29-4.67 P=0.006 OS: HR:2.11 KI:1.06-4.19 P=0.033 nicht assoziiert mit OS und PFS: bFGF, VEGF VEGFR-1	Datenlage zu THBS-1 weiter widersprüchlich

Tian et al. 2009, USA	Einfluss auf PFS und OS des CA 125-Wertes auf die Prognose im Stadium III und IV bei Pat. Mit klarzelligem oder muzinösem OC, gemessen zu Beginn der Therapie nach Abschluss der Therapie	retrospektiver „Review“ auf der Basis von sieben RCTs (Phase 3 Studien GOG,USA) Stadium III und IV mit klarzelligem (CC), muzinösem (MU) oder epithelialelem EOC)  GOG= Gynecologic Oncology Group	n=109, klarzellig n=73, muzinös	multivariate Analyse Cox proportional hazards models	OS und PFS	klarzellig: HR Basis: 1,95 KI:0,84-4,54 p=0,12 für das PFS. HR=1,42 KI: 0,57-3,53 p=0,45 für das OS. HR postchemo:3,34 KI: 1,96-5,68 p<0,001 für das PFS. HR:2,41 KI: 1,39-4,19; p=0,002 für das OS. Muzinös: siehe Text	CA 125 - postchemo: guter Parameter für Prognose bei klarzelligem oder muzinösem OC
Hess et al. 2007 USA	792 Patientinnen eines Phase III - RCTs	Kohortenstudie auf Basis eines RCTs	n=792, Histologie 72% serös	multivariate Analyse		7%-Survivalverminderung für jeden 5%igen Gewichtsverlust: (HR=0,93, 95%-KI: 0,88-0,99;p=0,013).	

### 6.3. Vorstellung der selektiven Reviews (alphabetisch nach Erstautor)

**Bellati et al. 2009** berichten über Tumor-assoziierte Antigene (TAA) als Prognosefaktoren im Kontext mit Ovarialkarzinomen. Die heute bekannten Marker werden vorgestellt und es werden teilweise Prävalenzen angegeben für auffällige Markerbefunde. Empfehlungen zum Einsatz werden nicht gegeben. Im Einzelnen werden beschrieben:

- tumor-infiltrierende Lymphozyten
- erb-B2 (Gen-Amplifikation; Prävalenz 8-26 %)
- Protein erb-B2 Überexpression (Prävalenz 25-32 %)
- Immunhistochemie IHC und Mikroy-Arrays zeigten hohe Expression für erb-B2 (15,3%) und noch höher für erb-B1 (44,1%) ; Quellen in Bellati: 39-45
- p53-positive Färbungen bei 12-60% der Ovarialkarzinom-Fälle. Quellen in Bellati: 46-51
- Mucin-1 (MUC-1) lag vor ("was found to be expressed") in 92 % aller primären Ovarialkarzinome und in 90 % der Metastasen. Es gäbe signifikante Zusammenhänge zwischen MUC-1 einerseits und dem Tumorstadium, dem Grading, dem residualen Krankheitsstatus, dem Vorliegen von Aszites (Quelle 63)
- CA125 würde erhöhte Spiegel aufweisen bei 80-90 % aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom und dies höher bei Patientinnen mit nicht-muzinöser Histologie. CA125 korreliere mit fortschreitender Erkrankung und eigne sich zum Monitoring zur Aufdeckung eines Rezidivs: in 95 % der Fälle zeige sich bei einem persistierend erhöhten CA125 anlässlich einer Second-Look-Operation auch ein persistierendes Ovarialkarzinom. Allerdings sei die Aussagekraft dieses Markers eingeschränkt, weil auch bei benignen gynäkologischen Erkrankungen erhöht sein könnte bzw. bei so genannten Compartment-Erkrankungen (Durchblutungsstörung von Muskeln).
- Epididymales Protein HE4:
- Serum tetranectine.

Quellen aus Bellati zu Ovarialkarzinom

[39] Berchuck, A.; Kamel, A.; Whitaker, R.; Kerns, B.; Olt, G.; Kinney, R.; Soper, J. T.; Dodge, R.; Clarke-Pearson, D. L.; Marks, P., is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 1990, 50, 4087-4091.

[40] Natali, P. G.; Nicotra, M. R.; Bigotti, A.; Ventura, I.; Slamon, D. J.; Fendly, B. M.; Ullrich, A. Expression of the p185 encoded by HER2 oncogene in normal and transfected human tissues. *Int. J. Cancer* 1990, 45, 457-461.

[41] Slamon, D. J.; Godolphin, W.; Jones, L. A.; Holt, J. A.; Wong, S. G.; Keith, D. E.; Levin, W. J.; Stuart, S. G.; Udove, J.; Ullrich, A.; Press, M. F. Studies of the 1-HER-2 neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989, 244, 707-712.

[42] Zhang, X.; Silva, E.; Gershenson, D.; flung, M. C. Amplification and rearrangement of c-erb B proto-oncogenes in cancer of human female genital tract. *Oncogene* 1989, 4, 985-989.

[43] Wang, Y.; Kristensen, G. B.; Helland, A. Nesland, J. M.; Berresen-Dale, A. L.; Holm, R. Protein expression and prognostic value of genes in the erb-b signaling pathway in advanced ovarian carcinomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005, 124, 392-401.

[44] Camilleri-Broef, S.; Hardy-Bessard, A. C.; Le Toumeau, A.; Paraiso, D.; Levrel, O.; Leduc, B.; Bain, S.; Orfeuvre, H.; Audouin, J.; Pujade-Lauraine, E. GINECO group. HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary

ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Ann. Oncol.* 2004, 15, 104-112.

[45] Hogdall, E. V.; Christensen, L.; Kjaer, S. K.; Blaakaer, J.; Bock, J. E.; Glud, E.; Norgaard-Pedersen, B.; Hegdall, C. K. Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma: from the Danish MALOVA Ovarian Cancer Study. *Cancer* 2003, 98, 66-73.

[46] Hartmann, L. C.; Podratz, K. C.; Keeney, G. L.; Kamel, N. A.; Edmonson, J. H.; Grill, J. P.; Su, J. Q.; Katzmann, J. A.; Roche, P. C. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12, 64-69.

[47] Klemi, P. J.; Pylkkänen, L.; Kiilholma, P.; Kurvinen, K.; Joensuu, H. p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1995, 76, 1201-1208.

[48] Pieretti, M.; Hopenhayn-Rich, C.; Khattar, N. H.; Cao, Y.; Huang, B.; Tucker, T. C. Heterogeneity of ovarian cancer: relationships among histological group, stage of disease, tumor markers, patient characteristics, and survival. *Cancer Invert.* 2002, 20, 11-23.

[49] Shahin, M. S.; Hughes, J. H.; Sood, A. K.; Buller, R. E. The prognostic significance of p53 tumor suppressor gene alterations in ovarian carcinoma. *Cancer* 2000, 89, 2006-2017.

[50] Skimisdóttir, I.; Sorbe, B.; Seidal, T. P53, bcl-2, and bax: their relationship and effect on prognosis in early stage epithelial ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2001, 11, 147-158.

[51] Tewari, K. S.; Kyshtoobayeva, A. S.; Mehta, R. S.; Yu, I. R.; Burger, R. A.; DiSaia, P. J.; Fruehauf, J. P. Biomarker conservation in primary and metastatic epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2000, 78, 130-136.

[52] Hall, J.; Paul, J.; Brown, R. Critical evaluation of p53 as a prognostic marker in ovarian cancer. *Expert. Rev. Mol. Med.* 2004, 6, 1-20.

[53] Geisler, J. P.; Geisler, H. E.; Wiemann, M. C.; Givens, S. S.; Zhou, Z.; Miller, G. A. Quantification of p53 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1997, 66, 435-438.

[54] Levesque, M. A.; Katsaros, D.; Yu, H.; Zola, P.; Sismondi, P.; Giardina, G.; Diamandis, E. P. Mutant p53 protein overexpression is associated with poor outcome in patients with well or moderately differentiated ovarian carcinoma. *Cancer* 1995, 75, 1327-1338.

[55] Röhlke, P.; Milde-Langosch, K.; Weyland, C.; Pichlmeier, U.; Jonat, W.; Löning, T. p53 is a persistent and predictive marker in advanced ovarian carcinomas: multivariate analysis including comparison with Ki67 immunoreactivity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1997, 123, 496-501.

[56] Viale, G.; Maisonneuve, P.; Bonoldi, F.; Di Bacco, A.; Bevilacqua, P.; Panizzoni, G. A.; Radaelli, U.; Gasparini, G. The combined evaluation of p53 accumulation and of Ki-67 (MIB1) labelling Index provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients. *Ann. Oncol.* 1997, 8, 469-476.

**Bewertung zu Bellati et al. 2009:** Für die Leitlinie bringt dieser Review-Artikel keinen zusätzlichen Nutzen, da der Nutzen nicht quantifiziert wird, sondern nur qualitativ berichtet wird. Vor der nächsten LL-Überarbeitung sollte entschieden werden, welche Faktoren konkret in einer spezifischen Literaturrecherche bearbeitet werden sollen. Zu



jedem der ermittelten Faktoren müssten dann Einzelrecherchen durchgeführt werden.

**Cree et al. 2009** untersuchen diagnostische Verfahren auf der Basis zellulärer und molekularer Methoden als prognostische Faktoren für das Ovarialkarzinom.

Sie erwähnen bei den zellulären Methoden ihre eigene Studie zum ATP-TCA (siehe oben). Kaum zu rechtfertigen sei der für die auf dieser Methode beruhende Diagnostik erforderliche chirurgische Eingriff.

Bei den molekularen Methoden verweisen sie auf das p53 und die kontroversen Aussagen hierzu und verweisen auf He et al. 2007:

He X, Lin B, Kong L, Zhang J. The potential mechanism of chemosensitive difference between 2 types of ovarian cancer. *Saudi Med J* 2007; 28:1044-1049.

**Bewertung zu Cree et al. 2009:** Für die Leitlinie bringt dieser Review-Artikel keinen zusätzlichen Nutzen.

**Harry et al. 2009** stellen eine Vielzahl von Methoden als mögliche Prognosefaktoren vor, im Einzelnen sind dies:

- DNA array technology
- bildgebende Verfahren:
  - F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET), can assess glucose metabolism in cancer tissues Avril et al. *J Clin Oncol* 2005;23:7445-7453. FDG-PET had more predictive value than clinical or histopathologic response criteria, as well as changes in CA 125 (128).
  - CT scan: Andreopoulou et al. *Anticancer Res* 2002 investigated the usefulness of CT scan-based tumor volume as a potential predictive and prognostic factor and found that tumors with a low initial volume of <52 cm<sup>3</sup> had a greater response to platinum-based chemotherapy than a medium (52-165 cm<sup>3</sup>) or high (>165 cm<sup>3</sup>) initial volume (118).
  - dual modality of PET/CT: may aid in decision making and modifying therapeutic approaches Simcock B, Neesham D, Quinn M, et al. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:271-276.
  - dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) has not been widely investigated as a predictive or prognostic factor in ovarian tumors, Gong et al. *Br J Radiol* 1999;72:1177-1184 found that MRI dynamic enhancement (DCE-MRI), during the first 2 weeks of radiotherapy may provide early prediction of tumor regression rate
  - diffusion weighted magnetic resonance imaging,
- in vitro assays (TABLE 1 aus Harry):  
Vergleich des Outcomes zwischen Assay-gesteuerter Gruppe und nicht Assay-gesteuerter Gruppe:
  - HTCA human tumor cloning assay; Overall response in Assay-Gruppe:28% versus 11%
  - MTT dimethyl diphenyl tetrazolium bromide; 5 Jahres OS in Assay-gesteuerter Gruppe:24% versus 12%
  - EDR Extreme Drug Resistance assay: 5 Jahres OS in Assay-gesteuerter Gruppe:68 % versus 19%
  - ATP ATP chemosensitivity assay. OS in Assay-gesteuerter Gruppe 46,1 Monate versus 17,6 Monate
  - Quellen zu Table 1
  - HTCA: Von Hoff DD, Kronmal R, Salmon SE, et al. A southwest oncology group study on the use of a human tumor cloning assay for predicting response in patients with ovarian cancer. *Cancer* 1991;67:20-27. 35.
  - MTT: Taylor CG, Sargent JM, Elgie AW, et al. Chemosensitivity testing predicts survival in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:278-282. 36.
  - EDR: Holloway RW, Mehta RS, Finkler NJ, et al. Association between in vitro platinum resistance in the EDR assay and clinical outcomes for

- ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2002;87:8-16. 37.
- ATP Konecny G, Crohns C, Pegram M, et al. Correlation of drug response with the ATP tumorchemosensitivity assay in primary FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77: 258-263.
- CA 125: There does not seem to be a correlation between survival and the CA 125 level measured before starting chemotherapy. However, important prognostic information is obtained from CA 125 levels done 1 month after the first, receptor-binding cancer antigen expressed in SiSo cells (RCAS1)
- ADC measurements have the potential to differentiate between normal and malignant tissue in both cervical and ovarian cancers, and may later prove to be a valuable marker of response to therapy. Sarty GE, Kendall EJ, Loewy J, et al. *MAGMA* 2004;16:182-193.

Harry et al. 2009 stellen fest, dass ein technisch durchführbarer und innerhalb angemessener Zeit interpretierbarer Test erst noch entwickelt werden muss, um Auswirkungen auf die klinische Entscheidungsfindung und das Überleben von Patientinnen zu haben.

Biomarker könnten künftig herangezogen werden für die Entwicklung von neuen Behandlungsstrategien, um die Reaktion auf eine Therapie vorherzusagen zu können.

Besonders herausgestellt wird in diesem Zusammenhang RCAS1 mit seiner erkennbaren Eigenschaft, Therapieergebnisse voraussagen zu können und immunes Zellwachstum zu verzögern (*inhibit immune cell growth*).

Bei den bildgebenden Verfahren werden die transabdominale und transvaginale (TVS) Ultraschalluntersuchungen erwähnt, die keinen Beitrag leisteten, um das Ansprechen einer Therapie vorherzusagen.

Bezüglich der Computertomographie gäbe es eine Untersuchung von Andreopoulou et al, die für Tumoren kleiner 52 cm<sup>3</sup> ein besseres Ansprechen für eine platinbasierte Chemotherapie ausgewiesen hätten als für Tumoren mit der Größe 52-165 cm<sup>3</sup> oder darüber (Quelle 118).

**Bewertung zu Harry et al. 2009:** Für die Leitlinie bringt dieser Review-Artikel keinen zusätzlichen Nutzen.

**Harter et al. 2009** untersuchen mehrere prognostische Faktoren für komplettes Debulking bei First- und Second-Line Ovarialkarzinoms. Diese Endpunkte sind bei unserer Fragestellung nicht von Interesse, sondern nur PFS und OS. Die Autoren vergleichen optimales Debulking mit kompletter Resektion und verweisen auf die Arbeit von du Bois et al. 2009, siehe dort, und zitieren den dort beschriebenen Überlebensvorteil für die komplette Resektion.

Sie analysieren außerdem die Rolle bildgebender Verfahren, serologischer Tests, der Laparoskopie und der chirurgischen/ärztlichen Qualifikation

Sie verneinen das Potential von MRI, Computer-Tomographie (CT) und Positron-Emission-Tomographie (PET-CT), das chirurgische Ergebnis vorherzusagen. Die Sensitivität verschiedener, auf Scores beruhender Modelle läge bei 50% - 79%, die Spezifität zwischen 45% - 60% und die Accuracy (Erläuterung: richtig-Positive plus richtig-Negative dividiert durch alle untersuchten Probandinnen) zwischen 51% und 61%.

Als serologischer Faktor wird das Cancer Antigen 125 (CA 125) bewertet bei einer Schwelle von 400 U/mL bzw. 500U/mL für suboptimales zur Vorhersage des suboptimalen Debulkings (damit keine Aussage von CA 125 zum Monitoring post-OP). Die vorhandenen 4 Studien mit n> 150 Patientinnen seien widersprüchlich bzw. zeigten eine geringe „Accuracy“.

Die Daten zur Laparaskopie scheinen aus wenigen Zentren zu stammen und inkonsistent zu sein. Auch scheint die diagnostische Aussagekraft stark vom Trainingsstand des Chirurgen abzuhängen.

Der Anteil von Frauen, die mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mittels kompletter Resektion behandelt werden können, schwanke stark und könne je nach Zentrum und Chirurg 70-85% erreichen.

Beim rezidivierenden Ovarialkarzinom habe die komplette Resektion einen Überlebensvorteil gegenüber dem optimalen Debulking (Aussage der DESKTOP I Studie).

Die Autoren fassen zusammen, dass es derzeit keine Belege gäbe zur Nutzung von bildgebenden Verfahren, serologischen Tests und der Laparaskopie zur Identifizierung von geeigneten Patientinnen für die neoadjuvante Chemotherapie. Diese Befunde könnten überlagert sein von der hohen Heterogenität der chirurgischen/ärztlichen Qualifikation in den zitierten Studien.

**Bewertung zu Harter et al. 2009:** Für die Leitlinie bringt dieser Review-Artikel keinen zusätzlichen Nutzen. Die Arbeit wird für die hier diskutierte Fragestellung zu „Prognosefaktoren“ verworfen.

**Itamochi et al. 2008** untersuchten die Mechanismen der Chemoresistenz im Zusammenhang mit der schlechten Prognose für das Klarzell-Karzinom, das besonders in Japan anteilig häufiger verbreitet ist. Die Bedeutung des Ki-67 labeling index für das Klarzell-Karzinom wird speziell untersucht. Ki-67 ist ein nukleares Antigen, welches in allen Phasen des Zellzyklus exprimiert wird außer in ruhenden Zellen der G<sub>0</sub>-Phase. Zwischen dem *Ki-67 labeling index* und der Prognose des Klarzellkarzinoms bestehe eine Assoziation. Gleiches gelte für das *ABC transporter F2 (ABCF2) Gen* auf 7q35–36. ABCF2 könnte ein brauchbarer prognostischer Marker sein für das Klarzell-Karzinom. Allerdings ist seine Funktion noch unbekannt.

Unter den entwickelten *molecular targeted agents* sind einige, die die Chemotherapieresistenz Bezug auf das Klarzell-Karzinom modulieren können, darunter Wachstumsfaktor-*signaling pathways*, wie etwa HER2, EGFR und VEGF, die das Tumorstadium steigern.

Teilweise werden Prävalenzen für das Vorliegen einzelner Faktoren genannt, es finden sich jedoch keine quantitativen Aussagen mit Bezug auf das Survival oder das progressionsfreie Überleben.

Eine Blockade dieser molekularen Abläufe erscheine viel versprechend, um das Überleben der Patientinnen mit Klarzell-Karzinom zu verbessern.

Konkretere Aussagen werden in der Arbeit nicht gemacht.

**Bewertung zu Itamochi et al. 2008:** Für die Leitlinie bringt dieser Review-Artikel keinen zusätzlichen Nutzen.

**Liu et al. 2011** beschreiben erstmalig in einer kleinen retrospektiven Studie das so genannte ‘triple negative’ epitheliale Ovarialkarzinom ‘ (TNEOC, bislang nur bekannt von ‘triple negative’ „TN“-Brustkrebs), das sich charakterisieren lässt durch die fehlende Expression des Östrogen- und des Progesteronrezeptors sowie des humanen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2; J Clin Pathol 2010; 63:240–243.). Diese Karzinome seien aggressive Subtypen mit hohem Metastasierungsrisiko und somit schlechter Prognose.

Liu et al. 2011 untersuchten bei 116 chinesischen Patientinnen den Rezeptorstatus für die drei genannten Faktoren und fanden 18 (eigene Berechnung KG) Frauen mit

TNEOC-Status und hier die *expression levels* von Ki-67, p53 und EGFR für TNEOC. Für Ki-67 und p53 ließen sich höhere *expression levels* aufzeigen für TNEOC als für nicht-TNEOCs, für EGFR bestand allerdings kein Zusammenhang.

Sie schlagen eine weitere Unterteilung vor, indem „Typ I Tumore“, die etwa 25% aller Ovarialkarzinome ausmachen, charakterisiert werden durch niedrigen histologischen Differenzierungsgrad und durch Mutationen in den KRAS, BRAF, PTEN und b-catenin Genen. Die Mehrzahl der epithelialen Ovarialkarzinome gehöre jedoch zum „Subtyp II“, charakterisiert durch hohe genetische Instabilität und TP53 Mutation [14].

In ihrer abschließenden Bewertung gehen sie davon aus, dass die weitere Forschung zu TN-Brustkrebs auch Hinweise geben wird für neue TNEOC Biomarker und Therapieansätze. Es handele sich um derzeit nicht etablierte Verfahren, die erst der weiteren Forschung und Bewertung bedürfen, bevor sie als prognostische Faktoren herangezogen werden könnten.

**Bewertung zu Liu et al. 2011:** Für die Leitlinie bringt dieser Review-Artikel keinen zusätzlichen Nutzen. Die Studie kann als erster Hinweis auf die Subtypen der TNEOC gewertet werden mit 18 einschlägig mit diesen drei Merkmalen erkrankten Patientinnen: Die berichteten Befunde können nicht im Sinne einer zu empfehlenden regelhaften Rezeptorbestimmung für alle drei Faktoren herangezogen werden.

Die Studie sagt nichts darüber aus, welche Bedeutung das Vorliegen eines der drei Merkmale mit Bezug auf das Survival hat.

**Mironov et al. 2007** führen keinen Literaturreview durch, es handelt sich eher um einen *state of the art* Artikel. Die Arbeit wird verworfen. Erwähnt werden soll hier nur, welchen Umfang sie der Staging-Laparotomie beimessen:

“Comprehensive staging laparotomy includes total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, peritoneal washings, random sampling of multiple peritoneal sites (including pelvic sidewall, paracolic gutters, culde- sac, surface of bladder, rectum, and diaphragm), and pelvic and retroperitoneal lymphadenectomy”.

Dies könnte bei der Diskussion um OP-Umfang bzw. Multiviszeralität mit berücksichtigt werden.

**Sabatier et al. 2009** stellen die Studien zu Gen-Signaturen bei Ovarialkarzinom vor, die bei der Therapieauswahl behilflich sein sollten.

Die untersuchten Studien waren retrospektiv und zeigen, dass DNA microarray-basierte Genanalysen einen viel versprechendes Feld eröffnen für die Beurteilung der Prognose and Vorhersage der therapeutischen Response für das Ovarialkarzinom.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt handele es sich um ein Forschungsfeld und es sei kein Durchbruch erkennbar für die klinische Anwendung.

“Retrospective studies show that DNA microarray-based genomics represents a promising era of research in the field of prognosis and prediction of therapeutic response of ovarian cancer. Today, this approach remains in the research field and there is no breakthrough that is close to become clinically applicable. The use of the reported predictors in clinical routine is premature, and no targeted therapy has yet emerged from the genomic results.”

**Bewertung zu Sabatier et al. 2009:** Für die Leitlinie bringt dieser Review-Artikel keinen zusätzlichen Nutzen.

**Trainer et al. 2010** führten einen „systematischen Review“ durch mit 23 berücksichtigten Studien über die Rolle der BRCA-Mutation für die Prognose des Ovarialkarzinoms. Es werden aber nur cursorisch Ergebnisse dargestellt und auch keine Beschreibung der berücksichtigten 23 Studien. So habe Chetrit et al. 2008 in einer großen Kohorte von Ashkenazi-Jüdinnen im Stadium III und IV gezeigt, dass es einen Überlebensvorteil für die BRCA-Mutations-Trägerinnen gibt, auch wenn für das jüngere Alter dieser Frauen adjustiert wird (J Clin Oncol. 2008;26:20-25).

Das 5-Jahre-mediane Survival betrug in dieser Studie bei BRCA-Mutations-Trägerinnen 53,7% und 37,9% bei Nicht-Genträgerinnen.

Ob dies einen inherenten biologischen Unterschied darstelle bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms oder ob dies zu einer gesteigerten Sensitivität gegenüber einer Platin-basierten Therapie führt, sei derzeit unklar. Die Autoren raten dringend dazu, künftige RCTs zu stratifizieren nach Gen-Trägerstatus.

In ihrer Zusammenfassung ordnen sie die Bestimmung des BRCA-Gens als möglicherweise für die Zukunft bedeutsames Verfahren an. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die Bestimmung des BRCA-Gens außerhalb von Studien nicht als individuell relevanter prognostischer Faktor angesehen werden.

**Bewertung zu Trainer et al. 2010:** Für die Leitlinie bringt dieser Review-Artikel keinen zusätzlichen Nutzen.

Tabelle 1.5: Übersicht der selektiven Reviews

Erstautor und Jahr	Untersuchte Fragestellung in Bezug auf OS bzw. PFS (bis auf Harter, dort R-Status)	Aussage für S3 Leitlinie
Bellati et al. 2009	Tumorstadium, Grading, residuale Tumorgröße	gesicherte Prognosefaktoren
	Tumor-assoziierte Antigene (TAA) erb-B2 (Gen-Amplifikation) erb-B1 (Gen-Amplifikation) p53 Mucin-1 (MUC-1) CA125 epididymales Protein HE4: Serum Tetranectine	Gegenstand für künftige Forschungen, derzeit (noch) kein Einsatz in der individuellen diagnostischen Routine
Cree et al. 2009	ATP-TCA Assays	Gegenstand für künftige Forschungen, derzeit (noch) kein Einsatz in der individuellen diagnostischen Routine
	p53	Weiterhin umstritten
Harry et al. 2009	DNA arrays bildgebende Verfahren: F-18-Fluorodeoxyglukose-PET CT; dual modality PET/CT: DCE-MRI diffusion weighted DCE-MRI in vitro assays HTCA human tumor cloning assay;  MTT dimethyl diphenyl tetrazolium bromide; EDR Extreme Drug Resistance assay; ATP ATP chemosensitivity assay.  CA 125 ADC	Gegenstand für künftige Forschungen, derzeit (noch) kein Einsatz in der individuellen diagnostischen Routine
Harter et al. 2009	bildgebende Verfahren: Computer Tomographie CT Positron Emission Tomographie (PET)-CT Magnetic Resonance Image MRI Laparoskopie Serologie: CA125 (nur prä-OP bestimmt!)	Zum Einsatz als prognostische(r) Faktor(en) für das Outcome „chirurgisches Ergebnis“ nicht geeignet
	Training/Ausbildung des Operateurs Spezialisierung /OP-Volumen der Klinik	Haben Einfluss auf das Outcome „chirurgisches Ergebnis“
Itamochi et al. 2008	Ki-67 labeling index für Klarzell-Karzinom ABC transporter F2 (ABCF2) Gen 7q35-36	Gegenstand für künftige Forschungen, derzeit (noch) kein Einsatz in der individuellen diagnostischen Routine
Liu et al. 2011	‘Triple-negative’ epitheliales	erste Studie mit zur schlechten

Erstautor und Jahr	Untersuchte Fragestellung in Bezug auf OS bzw. PFS (bis auf Harter, dort R-Status)	Aussage für S3 Leitlinie
	Ovarialkarzinom (TNEOC) fehlende Expression für: Östrogenrezeptor Progesteronrezeptor 2 (HER2)	Prognose von TNEOC (n=18), Bestimmung Gegenstand für künftige Forschungen, kein Einsatz in der Routine, keine Aussage zur Prognose bei 1 von 3 bzw. 2 von 3 negativ exprimierten Rezeptoren
Sabatier et al. 2009	Gen-Signaturen bei OC für Therapieauswahl	Gegenstand für künftige Forschungen, derzeit (noch) kein Einsatz in der individuellen diagnostischen Routine
Trainer et al. 2010	BRCA-Mutation	Ursache für Überlebensvorteil von BRCA-Mutations- Trägerinnen unklar, Autoren empfehlen, für den BRCA- Status in künftigen Therapie- Studien zu stratifizieren. (Die ethischen Auflagen zur Patienteninformation bei BRCA Bestimmungen sind zu berücksichtigen). Als individuell einzusetzender „Prognosefaktor“ in der Routineversorgung ungeeignet.

### 7. Bewertung und Fazit mit EBM-Level und Grade

Von den 4 ausgewählten systematischen Review-Arbeiten kann eine im Sinne einer eindeutigen Aussage für einen „Prognosefaktor“ herangezogen werden:

- die Aussage von Winter-Roach, dass optimal operierte Frauen im Stadium I-II nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren werden.

Anders sieht die Bewertung der übrigen untersuchten Fragestellungen aus:

- Evidenzbasierte Aussagen zum Grad des Debulking (komplett versus optimal, Ang et al. 2011) beruhen auf dort auf einer Beobachtungsstudie.
- Zum optimalen Zeitintervall des Chemotherapiebeginns nach erfolgter OP binnen 6 Wochen ist ebenso wenig eine Aussage möglich (Larsen et al. 2009).
- Auch für die Aussage, Patientinnen sollten onkologisch qualifizierte Gynäkologen mit ausreichendem Training innerhalb der Sub-Spezialität (gynäkologische Onkologie) aufsuchen, basiert auf Beobachtungsstudien und kann kaum quantifiziert werden (du Bois Rochon et al. 2009).
- Gleichwohl sollten diese Befunde in der LL erwähnt werden mit dem Hinweis, dass für die genannten Faktoren die Evidenzlage schwach ist. Ob sich auf dieser Basis wissenschaftlich fundierte Empfehlungen ableiten lassen, ist anzuzweifeln: wer viel Erfahrung hat und besser ausgebildet ist, operiert besser, lässt sich der Ausbildungsstand des Operateurs kaum vom Ausmaß

des erreichten Debulkings abgrenzen (wahrscheinlich hohe Korrelation: complete debulking entspricht hohem Trainingslevel).

Unter den 9 letztlich ausgewählten Arbeiten mit Originaldaten gibt es einen nicht-verblindeten RCT mit zu geringer Power, der der Frage des Einsatzes eines ATP-Assays nachgeht zur Therapiebestimmung per ATP-Assay oder einer von einem Arzt entschiedenen Therapie. Auch hier ist die Evidenzlage kritisch, da auf kleiner Stichprobe beruhend, und es weiter widersprüchliche Befunde in anderen Studien gibt.

Alle anderen untersuchten Studien sind Beobachtungsstudien, meist aufgesetzt auf RCTs.

Für keinen der untersuchten biochemischen Parameter lässt sich eine hinreichende Assoziation zwischen Ausprägungsgrad und Prognose darstellen. Nur das CA 125 zum Rezidiv-Therapiemonitoring kann als Parameter empfohlen werden, wenngleich nur auf Basis von Beobachtungsstudien.

Die meisten Autoren verweisen die von ihnen untersuchten Parameter in den Bereich der (künftigen) Forschung oder empfehlen, die untersuchten Merkmale zu erheben und als Stratifizierungsmerkmal in Studien heranzuziehen, nicht aber in der Routineversorgung von Patientinnen.

Die übrigen Rewiewarbeiten (n=10) bieten allenfalls Hinweise auf weitere zu berücksichtigende Datenquellen, sind aber ohne Beitrag bei der Klärung der vorliegenden Evidenz zu den untersuchten Fragestellungen.



### 8.1. Anhang 1: ECOG Performance Status (siehe Carey et al. 2008; Seite 28)

ECOG PERFORMANCE STATUS*		
Grade	ECOG	Übersetzung
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction	in der Lage alle Arbeiten, in dem selben Maß wie vor der Erkrankung, durchzuführen
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work	Einschränkungen in körperlich anstrengenden Arbeiten, aber ambulant und in der Lage leichtere Arbeiten zu verrichten (leichtere Hausarbeit, Büroarbeit)
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours	ambulant und in der Lage, sich selbst zu versorgen, aber nicht in der Lage Arbeit zu verrichten
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours	nur mehr begrenzt in der Lage, sich selbst zu versorgen; mehr als 50% der wachen Zeit liegend oder sitzend
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair	nur mehr an Bett und Stuhl gebunden; überhaupt nicht mehr in der Lage, sich selbst zu versorgen
5	Dead	tot

### 8.2. Anhang 2: Arbeit, die nicht in unserer Lit-Recherche beinhaltet war:

Winter et al. 2007

William E. Winter, III, G. Larry Maxwell, Chunqiao Tian, Jay W. Carlson, Robert F. Ozols, Peter G. Rose, Maurie Markman, Deborah K. Armstrong, Franco Muggia, William P. McGuire (2007): Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study . *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 24 (August 20), 2007: pp. 3621-3627  
DOI: 10.1200/JCO.2006.10.2517

Einschätzung: keine neuen Erkenntnisse; Arbeit sollte aber bei den jeweiligen Faktoren zitiert werden, jeweils für das Stadium III:

- Alter
- Performance Status
- Tumor Histologie
- residuales Tumolvolumen

**Purpose** Conflicting results on prognostic factors for advanced epithelial ovarian cancer (EOC) have been reported because of small sample size and heterogeneity of study population. The purpose of this study was to identify factors predictive of poor prognosis in a similarly treated population of women with advanced EOC.

**Patients and Methods** A retrospective review of demographic, pathologic, treatment, and outcome data from 1,895 patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III EOC who had undergone primary surgery followed by six cycles of

intravenous platinum/paclitaxel was conducted. A proportional hazards model was used to assess the association of prognostic factors with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

**Results** Increasing age was associated with increased risks for disease progression (HR = 1.06; 95%-KI, 1.02 to 1.11 for an increase every 10 years) and death (HR = 1.12; 95%-CI, 1.06 to 1.18). Mucinous or clear-cell histology was associated with a worse PFS and OS compared with serous carcinomas. Patients with performance status (PS) 1 or 2 were at an increased risk for recurrence compared with PS 0 (HR = 1.12; 95%-CI, 1.01 to 1.24). Compared with patients with microscopic residual disease, patients with 0.1 to 1.0 cm and > 1.0 cm residual disease had an increased risk of recurrence (HR = 1.96; 95%-CI, 1.70 to 2.26; and HR = 2.36; 95%-CI, 2.04 to 2.73, respectively) and death (HR = 2.11; 95%-KI, 1.78 to 2.49;  $P < .001$ ; and HR = 2.47; 95%-CI, 2.09 to 2.92, respectively).

**Conclusion** Age, PS, tumor histology, and residual tumor volume were independent predictors of prognosis in patients with stage III EOC. These data can be used to identify patients with poor prognosis and to design future tailored randomized clinical trials.

## 11.3. Evidenzbericht zur Operativen Therapie

Fragestellung: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)?

### 1. Alter Text zum Staging in der S2-Leitlinie (mit Literatur)

Seite 16/74: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-035.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035.pdf)

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV): Prognose und operative Therapie

Die Bedeutung der radikalen Tumoresektion bei den fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen ist bekannt. Der postoperative Tumorrest ist nach dem Stadium stärkster, unabhängiger Prognosefaktor. Dies belegen mehr als 20 einzelne Studien wie auch eine bevölkerungsbezogene Studie mit Langzeitnachbeobachtung von 9,3 Jahren und eine Metaanalyse an 81 Kohorten mit 6885 Patientinnen. Hinsichtlich des „optimalen Tumorrestes“ konnte in der Auswertung der operativen Daten der OVAR-3 Studie der Studiengruppe Ovar der AGO gezeigt werden, dass zwar Patientinnen mit Resttumor kleiner 1 cm einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit Tumorrest > 1 cm hatten, der deutlichste Vorteil wurde aber für die makroskopisch tumorfrei Operierten nachgewiesen. Dies weist darauf hin, dass, wenn immer möglich, die komplette Tumorentfernung und nicht die so genannte optimale Tumoresektion mit Tumorrest kleiner 1 cm angestrebt werden sollte. Die hierzu erforderlichen operativen Maßnahmen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Entfernung des Genitales erfolgt durch den retroperitonealen Zugang. Hierdurch ist im gleichen Schritt die Resektion von tumorbefallenem Blasen- und Douglasperitoneum möglich. Bei Infiltration des Rektosigmoids durch den Adnextumor ist die enbloc Resektion von Uterus, Adnexen und Colon sigmoideum sinnvoll. Darmeingriffe sind in mehr als 30% der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome erforderlich. Oberbaueingriffe, insbesondere im Bereich des Pankreas, erhöhen die Morbidität beträchtlich und sollten nur durchgeführt werden, wenn hierdurch Tumorfreiheit erzielt werden kann. Befallenes Zwerchfellperitoneum sollte reseziert werden, wenn hierdurch die gesamte Tumormasse reduziert werden kann. Grenzen der Radikalität sind bei ausgedehntem Befall der Dünndarmwand oder ausgeprägtem Befall des Mesenteriums mit Infiltration und Retraktion der Mesenterialwurzel gegeben. In diesem Fall kann Tumorfreiheit nicht erreicht werden und alle operativen Maßnahmen dienen lediglich der Tumorreduktion. Die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie wird in den fortgeschrittenen Stadien bei kompletter Tumoresektion empfohlen. Die Durchführung der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bei makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen war in dem operativen Subprotokoll der SCOTROC-1 Studie mit einem signifikanten Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens assoziiert. Bei den fortgeschrittenen Stadien mit postoperativem Tumorrest < 1 cm profitieren Patientinnen signifikant von der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Resektion von vergrößerten Lymphknoten. Eine Tumorreduktion < 1 cm kann in 50 bis 85 Prozent der von gynäkologischen Experten operierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erreicht werden. Auch Patientinnen im Stadium IV profitieren von einer kompletten Tumorreduktion sowie von einer Tumorreduktion auf Reste < 1 cm gegenüber Patientinnen mit größerem Resttumordurchmesser.

Tabelle 1. Operative Maßnahmen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

Vorgehen:

- Netzresektion infragastrisch unter Mitnahme der milznahen Anteile (ermöglicht Exploration)

- Netzresektion infragastrisch unter Mitnahme der milznahen Anteile (ermöglicht Exploration
- der Bursa omentalis).
- Adnektomie bds. nach weiträumiger Eröffnung des Retroperitoneums, Hysterektomie,
- hohes Absetzen der Ovarialgefäßbündel
- Resektion des befallenen (parietalen) Peritoneums einschließlich des Zwerchfellperitoneums
- (Deperitonealisieren)
- Resektion infiltrierter Dünn- und Dickdarmanteile
- Appendektomie bei makroskopischem Befall (regelmäßig bei muzinöser oder intraoperativ
- unklarer Histologie)
- Systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bis zur Vena renalis bei
- kompletter Tumorresektion

#### Ziele der zytoreduktiven Operation

- definitive Feststellung der Diagnose und des Ausmaßes der Erkrankung
- Maximale Reduktion der Tumormasse auf keinen Tumorrest (makroskopisch tumorfrei)
- Optimale Ausgangslage für postoperative systemische Chemotherapie
- Palliation: Verbesserung der Symptome wie abdominale Schmerzen, Obstruktionsbedingte
- Verdauungsbeschwerden oder Harnabflussstörungen, oder Dyspnoe durch die Entfernung
- großer Tumormassen im Becken und des Omentumkuchens verbunden mit der dadurch
- meist abnehmenden Aszitesproduktion

#### Statement

Die Prognose wird wesentlich durch das Ausmaß der operativen Tumorentfernung bei der ersten Operation bestimmt. Der Tumorrest ist derzeit einziger Prognosefaktor, der sich effektiv beeinflussen lässt. Die beste Prognose haben Patientinnen, die postoperativ keinen Tumorrest aufweisen. Patientinnen mit Resttumor < 1 cm haben auch noch einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit Resttumor > 1 cm.

#### GoR A

[Literatur 5,22]

Standard ist die primäre Operation mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion gefolgt von der Chemotherapie. Die neoadjuvante oder primäre Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom gefolgt von einer Intervalloperation war in einer Metaanalyse aus 26 retrospektiven Studien bei unselektierter Patientenauswahl mit einer geringeren Rate an Tumorreduktion und einer kürzeren Überlebenszeit verbunden als beim Standardvorgehen. Bei Einschluss von Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren (präoperative Aszitesmenge > 500 ml, FIGO IV) konnten in einzelnen retrospektiven Studien nach neoadjuvanter Chemotherapie vergleichbare, vereinzelt auch höhere Tumorresektionsraten erreicht werden als bei klassischem Vorgehen. Die höheren Resektionsraten übersetzten sich aber meist nicht in bessere Überlebensdaten. Bisher wurden prospektiv keine Auswahlkriterien evaluiert, die eine Vorhersage ermöglichen, welche Patientinnen von einer neoadjuvanten Therapie

gegenüber dem Standardvorgehen profitieren.

#### Literatur aus der S2- Leitlinie:

1. Amir M, Shabot M, Karlan BY. Surgical intensive care unit care after ovarian cancer surgery: An analysis of indications Poster Paper, presented at the Sixty-third Annual Meeting of the Pacific Coast Obstetrical and Gynecological Society, Sunriver, Oregon, October 2-4, 1996. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1389-93
2. Ayhan A, Gultekin M., Taskiran C, Salman MC, Celik NY, Yuce K, Usubutun A, Kucukali T. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? *Obstet Gynecol* 2005; 105:719-24
3. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grass R, Favall G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:560-6
4. du Bois A, Quinn M, Thigpen T et al. 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCI/OCCC 2004), *Ann Oncol* 2005;16 (Suppl 8):viii7-viii12
5. 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; 104:480-490
6. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1070-1076
7. Bristow RE, del Carmen MG, Kaufman HS, Montz FJ. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003; 197:565-74
8. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72:278-87
9. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248-59
10. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J et al. What is optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103:559-564
11. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTRTOC-1 Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:8802-8811
12. Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WCM. "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: A commentary. *Gynecol Oncol* 2006;103:329-335
13. Elit L, Bondy SJ, Paszat L, Przybysz R, Levine M. Outcomes in Surgery for Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87:260-7
14. Elit L, Chartier C, Oza A, Hirte H, Levine M, Paszat L. Outcomes for systemic therapy in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:554-558
15. Isonishi S, Niimi S, Sasaki H, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIc and IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93:647-52
16. Park TW, Kuhn WC. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004; 4(4):639-647
17. Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, Pachyn D, Ulm K, Graeff H (2001) Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in international federation of gynecology and obstetrics stage IIIc ovarian carcinoma. *Cancer* 92:2585-2591

18. Liu PC, Benjamin I, Morgan MA, King SA, Mikuta JJ, Rubin SC. Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64:4-8
19. Mateo R, Singh G, Jabbour N, Palmer S, Genyk Y, Roman L. Optimal cytoreduction after combined resection and radiofrequency ablation of hepatic metastases from recurrent malignant ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 97:266-70
20. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications *J Am Coll Surg* 2003 ; 197 :198-205
21. Munkarah AR, Hallum AV, 3rd, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN, Wharton JT, Gershenson DM. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64:13-7
22. Munstedt K, von Georgi R, Misselwitz B, Zygmunt M, Stillger R, Kunzel W. Centralizing surgery for gynecologic oncology—a strategy assuring better quality treatment? *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 :4-8
23. O'Hanlan KA, Kargas S, Schreiber M, Burrs D, Mallipeddi P, Longacre T, Hendrickson M. Ovarian carcinoma metastases to gastrointestinal tract appear to spread like colon carcinoma: implications for surgical resection. *Gynecol Oncol* 1995; 59:200-6
24. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. Ovarian cancer stage IIIC. Consequences of treatment level on overall and progression free survival. *Eur J Gynaec Oncol* 2006; 27:209-214
25. Petignat P, Vajda D, Joris F & Obrist R. Surgical management of epithelial ovarian cancer at community hospitals: A population-based study. *J Surg Oncol* 2000; 75:19-23
26. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH & Small JM. A phase III study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2004; 351:2489-97
27. Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, De G, Giorda G, Visentin MC & Carbone A. Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88:389-97
28. Tamussino KF, Lim PC, Webb MJ, Lee RA & Lesnick TG. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 79-84
29. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Sripramote M, Thawaramara T & Kaewpila N. Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:297-302
30. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB & Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 885-91
31. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J & Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629-34
32. Vergote I, de Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J & Van Dam P. *Interval Debulking* surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol* 2000;19:49-53
33. Weber AM & Kennedy AW. The role of bowel resection in the primary surgical debulking of carcinoma of the ovary. *J Am Coll Surg* 1994; 179:465-70
34. Yazdi GP, Miedema BW & Humphrey LJ. High mortality after abdominal operation in patients with large-volume malignant ascites. *J Surg Oncol* 1996; 62:93-6

## **2. Andere Leitlinien zu *Interval Debulking Surgery* (IDS) bzw. neoadjuvanter Chemotherapie (NCT)**

### 2.1 FIGO Staging Guidelines

Int J Gyn Obstetrics, 70 (2000) 207-312 (liegt außerhalb des Zeitfensters)., [http://www.igcs.org/files/TreatmentResources/FIGO\\_IGCS\\_staging.pdf](http://www.igcs.org/files/TreatmentResources/FIGO_IGCS_staging.pdf)

Seite 101/160 (Seitenzahl gemäß der zweiseitigen Druckfassung):

“.....one of the most critical prognostic indicators in patients with advanced stage ovarian cancer is the volume of residual disease. Therefore, all patients whose medical condition and fitness for surgery permits should undergo primary surgical laparotomy with maximal attempt at optimal cytoreduction. (Ref 1,8). In certain patients whose primary cytoreduction is considered suboptimal, interval debulking may be considered after three cycles of systemic chemotherapy. Ref 1,18

This also applies to patients who could not, in lieu of physical fitness, undergo primary cytoreduction prior to chemotherapy. Patients who have had cytoreduction should receive adjuvant chemotherapy. Ref 1,17.

At the end of six cycles of chemotherapy, maintenance chemotherapy with paclitaxel has been shown to improve disease free interval but not overall survival. Ref 25

However, this treatment must only be offered if a patient achieves complete response to treatment, and understands the aim of treatment and its potential toxicities. The role of intraperitoneal chemotherapy remains controversial. The results for the current Gynecologic Oncology Group trial concerning frontline intra-peritoneal chemotherapy are pending. Level of Evidence A.”

Bewertung KG: Seinerzeit waren zwei der heute vorliegenden RCTs veröffentlicht (van der Burg, 1995, Redman 1994. Auf die seinerzeit noch ausstehende Arbeit der Gynecologic Oncology Group (Rose 2004) wird hingewiesen. Das „Level of Evidence-Statement A“ kommt sehr unvermittelt und scheint sich auf den kompletten Textabsatz zu beziehen. Zumindest die beiden vorausgehenden Sätze relativieren das Level-A-Statement am Schluss des Textes.

Die im 2. zitierten Absatz gemachte Aussage wird nur durch ein Lehrbuch und eine Studie belegt (Ref 1,17), die diverse Chemotherapie-Anwendungen („non-platinum vs platinum, single-agent vs combination and carboplatin vs cisplatin“; Ref 17) untersucht und nicht speziell der Frage nach *Interval Debulking* bzw. neoadjuvanter Chemotherapie nachging.

Die intern benutzte Kategorisierung weist auf RCTs als Quelle hin (Seite III):

“A - randomised controlled trial”

“B - prospective (cohort) study with a comparison group”

“C - retrospective follow up study”

“D - cross sectional study“

und würde der EBM-Kategorie II entsprechen. GRADE-Empfehlungen gibt es nicht. Die Argumentation kann für unsere Fragestellung nicht als schlüssig erachtet werden.

Zitierte Quellen:

1. DiSaia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer. Clinical Gynecologic Oncology. 6th Eds: 289- 350. Mosby 2002.

8. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. J Clin Oncol 1991; 9 (7): 1138-50.

17. 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 (11): 1479-87.

18. 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 (10): 629-34.

25. Markman M, Liu P Y, Wilczynski S, et al. Phase III Randomized Trial of 12 versus 3 Months of maintenance after Paclitaxel in Patients with Advanced Ovarian Cancer Complete Response to Platinum and Paclitaxel-Based Chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003; (13): 2460-5.

ohne Nummer:

Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH & Small JM. A phase III study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2004; 351:2489-97

## 2.2 Scottish Intercollegiate Guidelines Net Work (SIGN): Epithelial Ovarian Cancer (erschienen 2003)

Seite 14/40 (Seitenzählung gemäß Acrobat Reader, Hervorhebungen KG)

SIGN erwähnt alle drei vorliegenden RCTs zur Frage der *Interval Debulking Surgery* (IDS):

Redman 1994 hätte keinen Überlebensvorteil gezeigt für die Gruppe mit IDS, während van der Burg 1995 einen sechsmonatigen Überlebensvorteil für IDS-operierte Frauen gezeigt hätte (n=319 Patientinnen).

Die dritte Studie war seinerzeit noch nicht abgeschlossen (Rose 2002/2004) und zeigte statt eines Effektes für IDS auf das Überleben eine viel bedeutendere Rolle für die Ausbildung/Qualifikation des Operateurs: Ein signifikanter Überlebensvorteil wurde für Frauen festgestellt, die von einem onkologisch qualifizierten Gynäkologen operiert worden waren. In der Subgruppe mit suboptimal großem Tumorest konnten Frauen von einer neoadjuvanten Chemotherapie mit *Interval Debulking Surgery* profitieren, wenn sie nicht von einem onkologisch qualifizierten Gynäkologen operiert worden waren.

Die neoadjuvante Chemotherapie wird als mögliche Therapieoption bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom beschrieben. Auf ein Therapie-Monitoring durch bildgebende Verfahren und CA125-Messungen wird hingewiesen.

Seite 14/40 zu *Interval Debulking Surgery* (Seitenzählung gemäß Acrobat Reader, Hervorhebungen KG)

### “4.5 INTERVAL DEBULKING SURGERY

*Interval Debulking surgery* (IDS) refers to surgery performed in women whose tumour mass has decreased following three courses of chemotherapy and who have previously been suboptimally cytoreduced. The potential role for IDS has been examined in three RCTs (Ref 85-87) with two of these studies demonstrating different results.

The first did not demonstrate a statistically significant improvement in survival in the group of women who underwent IDS (Ref 85) whilst

the second reported an increase of six months median survival for those who had IDS (Ref 86). In the second study 127 women who had IDS were followed up. Following three courses of chemotherapy 83 of the women had tumours greater than 1 cm. Of these 83, only 37 had tumours measuring less than 1 cm left behind after IDS. It is not possible to identify the characteristics of the small group who responded to chemotherapy and who were left with a decreased tumour load after IDS (Ref 86).



Preliminary results from the third RCT suggest that when the first operation is done by a gynaecological oncologist IDS is not recommended even if optimal cytoreduction was not achieved (Ref 87).

C-Statement: *Interval Debulking* surgery is recommended, if performance status allows, where there is evidence of response to chemotherapy as determined by CA125 and imaging.”

Seite 15/40 zu neoadjuvanter Chemotherapie:

#### “5.4 NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

There is debate about the precise sequence in which surgery and chemotherapy should be used in a woman with advanced disease. The usual approach is to operate first. No evidence from RCTs could be identified on the role of neoadjuvant chemotherapy. Descriptive studies demonstrate that in advanced disease chemotherapy can be offered as a first treatment option where there is no doubt about the diagnosis. (Ref 97, 98).

In advanced disease neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgery or primary surgery followed by chemotherapy are currently being compared in a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) RCT.

#### Zitierte Quellen:

85 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(2):142-6.

86 van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995;332(10):629-34.

87 Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study [abstract]. Alexandria (VA): American Society of Clinical Oncology; 2002. [cited 3 Sep 2003]. Available from url: [http://www.asco.org/ac/1,1003,\\_12-002326-00\\_18-002002-00\\_19-00802-00\\_29-00A,00.asp](http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002326-00_18-002002-00_19-00802-00_29-00A,00.asp)

#### Später:

Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH & Small JM. A phase III study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2004; 351:2489-97

97 Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998;71(3):431-6.

98 Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999;72(1):93-9.

### 2.3 Australische Leitlinie (2004)

*The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. 2004 National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.*

Auf Seite 83 (Seitenzahl gemäß Druckfassung) wird “Interval cytoreductive surgery” definiert: eine Zytoreduktion im Intervall wird durchgeführt nach einer neoadjuvanten Chemotherapie, die wiederum appliziert wird, wenn eine optimale primäre Zytoreduktion nicht erreicht werden konnte, oder sie wird angewendet, weil der Gesundheitszustand eine primäre Operation nicht erlaubt, insbesondere bei massivem Aszites oder großen Pleuraergüssen.

Für die Bewertung des *Interval Debulking* liege nur eine Studie vor (Referenz 13; van der Burg 1995). Auf dieser Basis wird empfohlen, dass in Einzelsituationen eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließendem *Interval Debulking* erwogen werden kann, wenn eine optimale primäre Zytoreduktion nicht erreicht werden konnte. Der Level of Evidence für diese Aussage wird mit „2“ angegeben. Das primäre Ziel einer möglichst umfangreichen primären Zytoreduktion mit möglichst kleinem Rest-Tumor wird noch einmal hervorgehoben.

Guideline - Interval cytoreduction	Level of Evidence	Refs
Neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction may be considered if optimal primary cytoreduction was not achieved.	II	13

Seite 83/205: Für eine Aussage zur neoadjuvanten Chemotherapie lägen keine RCTs vor. In Einzelfällen seien vergleichbare Ergebnisse erreicht worden für einschlägig behandelte Frauen und primär operierte Patientinnen.

#### 2.4 NICE-Guideline (erschieden am 27.April 2011).

National Institute for Health and Clinical Excellence: Clinical Guideline: Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer .27. April 2011  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13464/54266/54266.pdf>

Seite 82/148 (Seitenzählung gemäß Acrobat Reader, Hervorhebungen KG)

##### “5.1 The value of primary surgery

...extensive surgery can be complicated and carry a significant risk of morbidity. Furthermore, the patient’s medical condition might preclude extensive primary surgery.

Consequently induction or neoadjuvant chemotherapy have been used to reduce tumour burden and facilitate surgery, possibly optimising cytoreduction and reducing morbidity. This approach has been used in the primary management of ovarian cancer in two situations; either

as induction chemotherapy after initial primary surgery and before a second operation (termed interval debulking surgery)

or

as neoadjuvant chemotherapy prior to primary surgery.

*Interval Debulking* surgery (IDS) is usually performed after 2 to 4 cycles of chemotherapy so as to prevent the development of chemo-resistance. A number of studies have reported optimal cytoreduction rates comparable to best results achieved at primary surgery (Chan et al. 2003; Giannopoulos et al. 2006; Jacob et al. 1991; Lawton et al. 1989) and that these results can be achieved with less associated morbidity.

These data, from primary surgery prior to chemotherapy, or from primary surgery after neoadjuvant chemotherapy or after IDS, all confirm the prognostic value of post-operative residual disease status. But fundamental questions remain: is primary surgery prior to chemotherapy more beneficial than after neoadjuvant chemotherapy; and does primary surgery in women with advanced ovarian cancer have a therapeutic value in terms of overall survival, especially when all macroscopic disease cannot be

removed?

Clinical question: What is the effectiveness of surgery in the primary management of women with ovarian cancer who will receive chemotherapy?

Clinical evidence: The evidence for this topic was limited and consisted of two Cochrane systematic reviews and two small randomised controlled trials (RCTs) which dealt with different aspects of surgery (Table 5.1). The total number of women across studies was 1,206 and all but stage I disease was represented. None of the studies addressed patient quality of life."

Die systematischen Review-Studien von Morrison et al., (2007; Chemotherapie versus primäre Chirurgie als initiale Therapie des fortgeschrittenen OC: Ertrag: ein kleiner RCT) wird zitiert und das Ergebnis für die eine berücksichtigte Studie von Liu in einer Grafik dargestellt:

Table 5.1 GRADE profile: What is the effectiveness of surgery in the primary management of women with ovarian cancer who will receive chemotherapy?

Quality assessment							Summary of findings				Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	Time in months		Effect		
							Chemotherapy before surgery	Chemotherapy after surgery	Relative (95% CI)	Absolute	
Mean OS (P>0.05). Follow-up 32 months (range: 8-98 months) Liu et al., 2004 (in Morrison et al. 2007)											
1	RCT	serious limitations <sup>1</sup>	N/A	no serious indirectness	serious imprecision <sup>2</sup>	N/A	33.7 (95%CI: 24.7-42.6)	32.4 (95%CI: 24.9-39.8)	-	-	LOW
Median OS (P>0.05). Follow-up 32 months (range: 8-98 months) Liu et al., 2004 (in Morrison et al. 2007)											
1	RCT	serious limitations <sup>1</sup>	N/A	no serious indirectness	serious imprecision <sup>2</sup>	N/A	26 (95%CI: 19.2-32.8)	25 (95%CI: 22.8-27.2)	-	-	LOW
Median DFI (P>0.05). Follow-up 32 months (range: 8-98 months) Liu et al., 2004 (in Morrison et al. 2007)											
1	RCT	serious limitations <sup>1</sup>	N/A	no serious indirectness	serious imprecision <sup>2</sup>	N/A	18.2 (no 95%CI)	14.2 (no 95%CI)	-	-	LOW
Overall survival (I <sup>2</sup> =6.48; P>0.05). Follow-up 32 months (range: 8-98 months) Liu et al., 2004 (in Morrison et al. 2007)											
1	RCT	serious limitations <sup>1</sup>	N/A	no serious indirectness	serious imprecision <sup>2</sup>	N/A	-	-	-	-	LOW

<sup>1</sup> This was a non-English language study that had not apparently been translated by the Cochrane reviewers. Although the original study authors stated that they had randomised patients, there were no details of randomisation or allocation and blinding of outcome assessors was not mentioned. Intention to treat (ITT) analysis was used but treatment withdrawals were not discussed.  
<sup>2</sup> The Kaplan Meier plot and tables accompanying the text of Liu et al., (2004) were not accessible and may have included more data with regard to survival. However this was a low patient number trial. Patients: women with stage III (actually II) or IV EOC; Intervention: neoadjuvant intra-arterial chemo (1 cycle), ovarian artery embolisation then primary surgery followed by adjuvant i.v. chemo (7 cycles) (n=42); Control: primary surgery followed by adjuvant i.v. chemo (8 cycles) (n=43).

und

Tangitjamol et al. (2009; unser update hier 2010: 3 RCTs zu Patientinnen mit sub-optimalem OP Ergebnis wurden einbezogen, die Therapiealternative bestand in Chemotherapie plus *Interval-Debulking* versus Chemotherapie ohne *Interval-Debulking*) werden erwähnt (siehe Grafik bzw. in eigener Darstellung weiter unten),

Quality assessment							Summary of findings				Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	Patients		Effect		
							Interval debulking surgery	No interval debulking surgery	Relative (95% CI)	Absolute	
Risk of death (P=0.04) (if surgery was performed by general surgeons). Follow-up 42-48 months. Tangitjamol et al., 2009											
2	RCT	no serious limitations <sup>1</sup>	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	N/A	177	180	RR=0.68 (0.53-0.87)	-	HIGH
Risk of death (P=0.9) (if surgery was less extensive or performed by gynaecological surgeons). Follow-up 42-48 months. Tangitjamol et al., 2009											
1	RCT	no serious limitations <sup>1</sup>	N/A	no serious indirectness	no serious imprecision	N/A	216	208	RR=0.99 (0.79-1.24)	-	HIGH
Toxic reactions to chemotherapy (P=0.7). Follow-up 42-48 months. Tangitjamol et al., 2009											
2	RCT	no serious limitations <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious imprecision <sup>3</sup>	N/A	7/177	6/180	RR=1.23 (0.42-3.56)	1 fewer per 100	MODERATE

<sup>1</sup> The three included studies in this systematic review were described by the authors as having given sufficient details of randomisation and allocation but blinding of treatment assessors was not described. All studies used intention to treat (ITT) analysis.  
<sup>2</sup> The original pooled data for survival from the three included studies showed significant heterogeneity (I<sup>2</sup>=58%) and the authors addressed this by stratifying data by surgical speciality, as shown in the table.  
<sup>3</sup> The confidence interval around the estimate of effect spans '1' (the line of no effect) and the limits for 'appreciable harm' and 'appreciable benefit'.

abe

r auch eine

Originaldatenstudie von Nicoletto et al. 1997 (außerhalb unseres Untersuchungszeitfensters) mit 102 randomisierten Patientinnen mit

- 1) einem *Watch and Wait*-Prozedere oder einer
- 2) second-look OP nach kompletter klinischer Response nach primär-OP mit folgender

adjuvanter Chemotherapie.

Nach 70 Monaten Follow hatte sich kein Unterschied bzgl. des OS gezeigt. Das Hazard Ratio für die Second-Look OP betrug 0,68 [95%CI: 0,28-1,64],  $p=0,39$ . Auch hier wieder die grafische Aufbereitung aus NICE:

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	Patients		Effect		Quality
							2 <sup>nd</sup> look surgery	Watchful waiting	Relative (95% CI)	Absolute	
Overall survival ( $I^2=0,74$ ; $P=0,39$ ). Follow-up ~70 months. Nicoletto et al., 1997											
1	RCT	serious limitations <sup>1</sup>	N/A	no serious indirectness	serious imprecision <sup>2</sup>	N/A	54	48	HR=0,68 (0,28-1,64)	-	LOW

<sup>1</sup> This study did not demonstrate adequate details of randomisation, allocation or blinding of treatment assessors. The study used intention to treat (ITT) analysis.

<sup>2</sup> The confidence interval is wide and crosses the line of no effect as well as exceeding limits for 'appreciable harm' and 'appreciable benefit'. This is probably due to the low patient number

Soweit die Wiedergabe des LL-Textes zu Nicoletto et al. 1997. Zu ergänzen ist hier allerdings, dass der Verdacht auf unzureichende Stichprobengröße ausgesprochen werden muss (sehr weites Konfidenzintervall, nicht signifikant!): trotzdem immerhin 32 % scheinbar besseres Outcome für die Second-Look-OP. Zu unseren beiden Fragestellungen (*Interval Debulking* bzw. neoadjuvanter Chemotherapie) bringt diese Arbeit keinen Beitrag!

Die ebenfalls dort besprochene Arbeit von Luesley et al., 1988, ein RCT mit 166 Patientinnen, soll hier nicht aufgenommen werden wegen ihrer weit abfallenden Qualität.

Die aktuelle Studie von Vergote 2010 wird schon erwähnt. Auch hier äußert NICE den Verdacht auf unzureichende Stichprobengröße: nur 89% der angestrebten Zielpopulation hätte rekrutiert werden können, was eine Interpretation der Ergebnisse erschwere.

NICE schließt die Frage ab mit der Bewertung:

„Linking evidence to recommendations:“

The Guideline Development Group (GDG) “placed a high value on the outcomes of survival and morbidity. They noted that the evidence, using the GRADE quality assessment tool, concerning surgery was limited, of poor quality, contradictory and open to interpretation. Therefore the GDG made recommendations for further research into the effectiveness of surgery.”

Demnach erfolgt keine Bewertung, bis nicht weitere Forschungsergebnisse die Richtung weisen.

Tabelle 3.1: Synopse Guidelines zum *Interval Debulking*

	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australische Leitlinie (2004)	NICE (2011)
Aussage zum interval debulking  mit Level of evidence (LoE)/ Grade of Recommendation Statement	In certain patients (primary cytoreduction suboptimal), <i>Interval Debulking</i> may be considered after three cycles of systemic chemotherapy. applies also to patients who could not undergo primary cytoreduction prior to chemotherapy. LoE:A	C-Statement: <i>Interval Debulking</i> surgery is recommended, if performance status allows, where there is evidence of response to chemotherapy as determined by CA125 and imaging.” LoE: 1a Grade of Recommendation : C:	considered “for women who had a suboptimal primary operation” “should be undertaken by a specialist gynaecological oncologist in a specialist centre” may also be indicated if the woman’s general medical condition is poor,	If performing surgery for women with ovarian cancer, whether before chemotherapy or after neoadjuvant chemotherapy, the objective should be complete resection of all macroscopic disease.
Basis für Aussage	4 RCTs GOG: Omura 1991, Markman 2003, UK: Aabo 1998 EORTC: v d Burg 1995	3 RCT (van der Burg 1995)	1 RCT (van der Burg 1995)	SR Morrison et al. (2007), Tangitjamol et al. (2009). 2 RCTs: Nicoletta 1997, Vergote 2010

Tabelle 3.2: Synopse Guidelines zur neo-adjuvanten Chemotherapie

	FIGO Staging guidelines (2000)	SIGN (2003)	Australische Leitlinie (2004)	NICE (2011)
Aussage zur neo-adjuvanten Chemotherapie  mit Level of evidence (LoE)/Grade Statement	Stage IB2 - IIA (> 4 cm) There are no data available to compare the results of concurrent chemoradiation with those of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. LOE: B no GRADE	in advanced disease chemotherapy can be offered as a first treatment option LoE: 3 no GRADE	Neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction may be considered if optimal primary cytoreduction was not achieved* LoE: 2 no GRADE	Recommendations for further research into the effectiveness of surgery. Grade: limited, of poor quality, contradictory and open to interpretation.
Basis für Aussage	4 RCTs GOG: Omura 1991, Markman 2003, UK: Aabo 1998 EORTC: van der Burg 1995	2 Beobachtungsstudien	1 RCT (van der Burg 1995)	SR Morrison et al. (2007) Tangitjamol et al. (2009). 2 RCTs: Nicoletta 1997, Vergote 2010

\*Schink JC. Current initial therapy of stage III and IV ovarian cancer: challenges for managed care. *Semin.Oncol* 1999; 26:2-7

### 3. Definition der Fragestellung (Frage 2)

Tabelle 3.3: PICO-Schema zur Fragestellung

Patient und Problem	Intervention	Comparator (Vergleich)	Outcome (Zielparameter)
Soll bei Frauen im Stadium FIGO III-IV primär operativ vorgegangen werden oder zunächst neoadjuvant behandelt werden mit anschließendem <i>Interval Debulking</i> ?	primär operativ	neoadjuvant mit anschließendem <i>Interval Debulking</i>	Overall survival (OS) als RR medianes OS progressionsfreies survival als RR (PFS) medianes PFS

### 4. Suchabfragen

Es wurden zwei Literaturrecherchen durchgeführt; beide fanden am 8.7.2011 statt.

Cochrane Database

Medline (Pubmed).

#### 4.1. Suchabfrage Cochrane Database

In der Cochrane Library wurde unter

<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

mit den Stichworten „Advanced“ (AND) „Ovary“(AND) „Cancer“(AND) „Surgery“ ohne Zeiteinschränkung gesucht.

Es wurden 5 Arbeiten gefunden (s.u.), die alle auch zum vorgegebenen Zeitfenster passen (alle aktueller als 2006). Bis auf Morrison et al. 2007 wurden alle anderen Arbeiten verworfen, weil nicht zum Thema passend. Morrison et al. 2007 werden bei den Ergebnissen aus Medline besprochen. Die Kernaussagen aller 5 Arbeiten werden hier im Wortlaut des Abstracts wieder gegeben. Für keine der aufgeworfenen Fragen gibt es hinreichende Informationen, um eine evidenzbasiertes Vorgehen zu begründen:

Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005343. DOI: 10.1002/14651858.CD005343.pub2.  
Authors' conclusions

“There is as yet no good evidence that neoadjuvant chemotherapy prior to debulking surgery for women with advanced epithelial ovarian cancer is superior to conventional debulking surgery and platinum-based chemotherapy.”

Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD007696. DOI: 10.1002/14651858.CD007696.pub2.  
Authors' conclusions

“We did not find evidence to support the use of any specific type of adjuvant therapy for borderline ovarian tumours. RCTs evaluating the benefit of adjuvant therapy with optimally dosed chemotherapy and newer targeted drugs are necessary, particularly for advanced borderline ovarian tumours. The low mortality from borderline ovarian tumours should make recurrence-free survival, time to recurrence and morbidity important end points in such trials.



Bilateral cystectomy may be offered to women with bilateral borderline ovarian tumours diagnosed intra-operatively who are wishing to preserve their fertility. Similarly, women who had RCTs comparing radical with conservative surgery and comparing laparoscopy with laparotomy are needed."

Martinek I, Haldar K, Gaitskell K, Bryant A, Nicum S, Kehoe S, Morrison J. DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007929. DOI: 10.1002/14651858.CD007929.pub2.

Authors' conclusions:

"There are to date no published RCT data on the effectiveness and side effects of DNA-repair pathways inhibitors used alone or in association with conventional chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. On-going trials have been identified and results are awaited and will be included in future updates of this review".

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 of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007822. DOI: 10.1002/14651858.CD007822.pub2.

Authors' conclusions:

"We found no evidence from RCTs to inform decisions about secondary surgical cytoreduction and chemotherapy compared to chemotherapy alone for women with recurrent epithelial ovarian cancer. Ideally, a large randomised controlled trial or, at the very least, well designed non-randomised studies that use multivariate analysis to adjust for baseline imbalances are needed to compare these treatment modalities".

Abdul Razak AR, Li L, Bryant A, Diaz-Padilla I. Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007584. DOI: 10.1002/14651858.CD007584.pub2.

Authors' conclusions:

"We found only low quality evidence on the use of chemotherapy in malignant germ cell tumours of the ovaries. Therefore we are unable to reach definite conclusions about the relative benefits and harms of chemotherapy use in this disease regardless of disease stage. Due to the benefit of chemotherapy in germ cell cancer of the testis, a trial of chemotherapy versus best supportive care is unlikely to be feasible. Despite this, good quality randomised studies are warranted in this disease to define the role of chemotherapy (type of chemotherapy, duration of treatment, benefit, short and long term toxicities). Given the rarity of this disease, we feel a trans-global approach would be essential in order to perform such trials".

#### 4.2. Suchabfrage Medline

Die folgende Suchabfrage in Medline (Pubmed) am 18.06.2011 ergab 28 Treffer:

```
("neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR "neoadjuvant"[All Fields]) AND ("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields]) AND ("Time" [ tiab] or "stage"[ tiab] OR "cytoreductive" [tiab] or "debulking" [tiab] OR "secondary") AND ("Stage III"[Tiab] OR "Stage IV "[Tiab] OR "advanced"[Tiab]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR "Review" [ptyp]) AND (English[lang] OR German[lang]) AND cancer[sb] AND ("2007"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "breast cancer"[ti]
```

Eine Überlappung ergab sich mit der Cochrane-Abfrage: (Morrison et al. 2007).

Zehn Arbeiten (s.u.) wurden beim Screening der Abstracts verworfen (Aufnahmekriterium: es mussten mindestens 2 von 4 beurteilenden Gynäkologen für eine Prüfung des gesamten Textes gestimmt haben).

Von den 19 als Volltext ausgewerteten Arbeiten erwiesen sich

als Cochrane Review incl. Systematischer Review (n=4)

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 Feb;104(2):480-90. Epub 2006 Dec 12. Review. PubMed PMID: 17166564.

Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for-initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst-Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD005343. Review. PubMed PMID: 17943850.

Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval Debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane-Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD006014. Review. PubMed PMID: 20927744.

Ang C, Chan KK, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13;4:CD007697. Review. PubMed PMID: 21491400.

als weitere Cochrane Review Treffer (Dubletten bzw. veraltet, ersetzt durch Update (n=3)

Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval-debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst -Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006014. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.*-2009;(1):CD006014. PubMed PMID: 18843699.

Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval-debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst -Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006014. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.*-2010;10:CD006014. PubMed PMID: 19370622.

Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval-debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst -Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006014. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.*-2009;(2):CD006014. PubMed PMID: 19160263.

als Originalarbeiten mit eigenen Daten (n=3)

Pölcher M, Mahner S, Ortmann O, Hilfrich J, Diedrich K, Breitbach GP, Höss C, Leutner C, Braun M, Möbus V, Karbe I, Stimmler P, Rudlowski C, Schwarz J, Kuhn W. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian-cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR). *Oncol Rep.* 2009-Sep;22(3):605-13. PubMed PMID: 19639211.

Rafii A, Deval B, Geay JF, Chopin N, Paoletti X, Paraiso D, Pujade-Lauraine E. Treatment of FIGO stage IV ovarian carcinoma: results of primary surgery or-interval surgery after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *Int J-Gynecol Cancer.* 2007 Jul-Aug;17(4):777-83. Epub 2007 Mar 15. PubMed PMID:17367318.

Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research-and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N-Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943-53. PubMed PMID: 20818904.

als Reviewarbeiten ohne zeitliche / inhaltliche Systematik (im Ergebnis alle verworfen bei der PDF-Durchsicht: n=7)

Gultekin M, Diribas K, Buru E, Dursun P, Yuce K, Ayhan A. *Interval Debulking* -in epithelial ovarian



carcinomas: the past, present and the future. *Eur J-Gynaecol Oncol.* 2008;29(3):242-5. Review. PubMed PMID: 18592787.

Leitao MM Jr, Chi DS. Operative management of primary epithelial ovarian-cancer. *Curr Oncol Rep.* 2007 Nov;9(6):478-84. Review. PubMed PMID: 17991356.

Lim MC, Song YJ, Seo SS, Yoo CW, Kang S, Park SY. Residual cancer stem cells-after interval cytoreductive surgery following neoadjuvant chemotherapy could-result in poor treatment outcomes for ovarian cancer. *Onkologie.*-2010;33(6):324-30. Epub 2010 May 14. Review. PubMed PMID: 20523098.

Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian cancer. *Radiol Clin North Am.* 2007 Jan;45(1):149-66. Review. PubMed PMID: 17157627.

Van Gorp T, Amant F, Neven P, Berteloot P, Leunen K, Vergote I. The role of-neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in the management of stage III-ovarian cancer. *Cancer Treat Res.* 2007;134:387-402. Review. PubMed PMID:-17633068.

Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of-debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008-Mar-Apr;18 Suppl 1:11-9. Review. PubMed PMID: 18336393.

Weinberg LE, Rodriguez G, Hurteau JA. The role of neoadjuvant chemotherapy in -treating advanced epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2010 Mar-15;101(4):334-43. Review. PubMed PMID: 20187069.

#### Umklassifizierte Arbeiten (n=2)

Hess et al. 2007 wird unter „Frage 1 Prognosefaktoren“ besprochen, Onda et al. 2008 ist ein Studienprotokoll ohne Ergebnisse und wurde verworfen.

Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, Slack -MK, Alberts DS. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for -the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007-May-Jun;17(3):561-70. PubMed PMID: 17504373.

Onda T, Matsumoto K, Shibata T, Sato A, Fukuda H, Konishi I, Kamura T,-Yoshikawa H; Japan Clinical Oncology Group. Phase III trial of upfront debulking -surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and-peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin-Oncol.* 2008 Jan;38(1):74-7. PubMed PMID: 18258715.

#### Bei der Sichtung der Abstracts verworfene Arbeiten (n=10)

Bookman MA. Trials with impact on clinical management: first line. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Dec;19 Suppl 2:S55-62. Review. PubMed PMID: 19955916.

González-Martín A, Toledo G, Chiva L. Epithelial ovarian carcinoma: current evidences and future perspectives in the first-line setting. *Clin Transl Oncol.* 2010 Jun;12(6):418-30. Review. PubMed PMID: 20534397.

Kehoe S. The management of ovarian carcinoma. *Minerva Ginecol.* 2008 Apr;60(2):155-64. Review. PubMed PMID: 18487966.

Lai CH, Yen TC, Chang TC. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Feb;19(1):37-41. Review. PubMed PMID: 17218850.

Ledermann JA. Primary chemotherapy: the future for the management of advanced ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Oct;20(11 Suppl 2):S17-9. Review. PubMed PMID: 20975354.

Pölcher M, Rudlowski C, Friedrichs N, Mielich M, Höller T, Wolfgarten M, Kübler K, Büttner R, Kuhn W, Braun M. In vivo intratumor angiogenic treatment effects during taxane-based neoadjuvant chemotherapy of ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2010 Apr 13;10:137. PubMed PMID: 20388201; PubMed Central PMCID: PMC2873383.

Rahaman J, Steiner N, Hayes MP, Chuang L, Fishman D, Gretz Iii H. Chemotherapy for gynecologic

cancers. *Mt Sinai J Med.* 2009 Dec;76(6):577-88. Review. PubMed PMID: 20014427.

Schwartz PE. Contemporary considerations for neoadjuvant chemotherapy in primary ovarian cancer. *Curr Oncol Rep.* 2009 Nov;11(6):457-65. Review. PubMed PMID: 19840523.

Suh-Burgmann E, Powell CB. Cytoreductive surgery for gynecologic malignancies--new standards of care. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jul;16(3):667-82, x-xi. Review. PubMed PMID: 17606200.

Verleye L, Ottevanger PB, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, van der Burg ME, Reed NS, Verheijen RH, Gaarenstroom KN, Mosgaard B, Seoane JM, van der Velden J, Lotocki R, van der Graaf W, Penninckx B, Coens C, Stuart G, Vergote I. Quality of pathology reports for advanced ovarian cancer: are we missing essential information? An audit of 479 pathology reports from the EORTC-GCG 55971/NCIC-CTG OV13 neoadjuvant trial. *Eur J Cancer.* 2011 Jan;47(1):57-64. Epub 2010 Sep 16. PubMed PMID: 20850296.

## 5. Klassifizierung der gefundenen Arbeiten

Zu den Ergebnissen der Recherche siehe Tabelle 10.

## 6. Vorstellung der ausgewählten Arbeiten

### 6.1 Vorstellung der Cochrane bzw. Systematic Review(s)

Tabelle 3.5: Übersicht über die Metaanalysen bzw. systematischen Reviews zu neoadjuvanter Chemotherapie (NCT) und Interval Debulking Surgery“ (IDS)

	Bristow et al. 2007	Morrison et al. 2007	Tangjitgamol et al. 2010	Ang et al. 2011
Zeitraum für die Recherche	1989 – 2006	bis einschließlich Juni 2006	bis einschließlich Juni 2009	November 2010
FIGO Stadium	ab IIB, III, IV	ab IIB, III, IV	III, IV	III IV, epitheliales OC
Fragestellung	verbessert IDS das OS? verbessert NCT das OS?	verbessert NCT Überleben?	verbessert IDS das OS? verbessert IDS das PFS?	Welchen Einfluss haben eine chirurgische Standardthe rapie radikale chirurgische Therapie ultra- radikale chirurgische Therapie auf die Prognose (OS) des OCs?
zugrunde gelegte Studien	Zu IDS: 3 RCTs mit 781 Patientinnen, dazu 6 Beobachtungs- studien Zu NCT: 10 Beobachtungs- studien	1 RCT (Liu 2004) n=42 erhielten 1 Zyklus platin-basierte NCT in die Ovarialarterie mit anschließender Arterienembolisierung , gefolgt von 7 weitere CT-Zyklen n=43 mit primärer OP gefolgt von 8 CT- Zyklen	3 RCTs mit 781 Patientinnen	1 Kohortenstu die (kein RCT!, Aletti et al 2006): 194 Frauen mit OC im Stadium IIIC
berücksichtigte RCTs	Redman 1994 davon n=29/79 im Stadium IV (36,7%) van der Burg 1995 davon n=61/178 im Stadium IV (34,3%)	S.oben	Redman 1994 van der Burg 1995 Rose 2004 (siehe Bristow)	keiner

	Bristow et al. 2007	Morrison et al. 2007	Tangjitgamol et al. 2010	Ang et al. 2011
	Rose 2004 davon n=24/424 im Stadium IV (5,6%)			
Ergebnisse	neoadjuvante Chemotherapie schlechteres OS als bei primärer OP neoadjuvante Chemotherapie schlechteres /allenfalls gleiches OS im Vergleich zu suboptimaler OP	neoadjuvante Therapie bei inoperablen Patientinnen eine nachvollziehbare Option	Nutzen für IDS nur in der Untergruppe der von Allgemein-chirurgen operierten Frauen bzw. mit größerem Residualtumor	nur niedrigstufi ge Evidenz für eine ultra-radikale Therapie

**Bristow et al. 2007** führten zu zwei Fragen einen systematischen Review auf der Basis von Studien aus dem Zeitraum 1989 - 2006 durch:

1. verbessert eine im Intervall durchgeführte zytoreduktive operative Maßnahme („*Interval Debulking Surgery*“; IDS) das Überleben?
2. verbessert eine neoadjuvante Chemotherapie das Überleben?

Für die Frage zu IDS fanden sie neben 6 Beobachtungsstudien 3 RTCs: Redman 1994 [Quelle 16], van der Burg 1995 [Quelle 17], Rose 2004 [Quelle 18].

Nur die EORTC Studie (van der Burg 1995) habe einen statistisch signifikanten Survival-Vorteil für IDS aufgezeigt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der IDS-Gruppe 26 Monate, während sie in der nicht im Intervall operierten Gruppe 20 Monate betrug ( $p=0,01$ ). Zuvor waren in der IDS-Gruppe 1-4 (Redman) bzw. 3 Chemotherapie-Zyklen verabreicht worden.

Der Anteil von Patientinnen mit einem optimal kleinen Resttumor in einer Größe von < 1cm lag bei v.d. Burg bei 60%, in der GOG Studie (Rose) bei 84,7%. In der Studie von Redman wiesen die Frauen einen wesentlich höheren Anteil mit großen Resttumorgrößen auf, die Patientinnenkollektive sind also nur bedingt vergleichbar: Erstens lag bei Redman die definierte „Optimal“-Schwelle für die Resttumorgröße mit > 2 cm höher: und zweitens lag trotz der höheren Schwelle der Anteil „optimal“ operierter Frauen nur bei 51,4 %.

Ausschnitt aus Table 1:

Table 1  
Studies of interval cytoreduction following suboptimal primary surgery

Author [reference] year	Treatment	n	FIGO stage	Residual tumor criteria	Platinum-based chemotherapy	Chemotherapy cycles prior to interval surgery	Proportion of optimal residual disease for treatment cohort	Median overall survival (months) [significance]
-------------------------	-----------	---	------------	-------------------------	-----------------------------	---	---	---

Randomized studies								
Redman [16] <sup>§</sup> 1994	Interval surgery	37	IIb: 8.1% III: 86.5% IV: 5.4%	>2 cm	100%	1 to 4	51.4%	15.0
	No interval surgery	42	IIb: 7.1% III: 71.4% IV: 21.5%	>2 cm	100%	NA	0.0%	12.0 [NS]
van der Burg [17] <sup>§</sup> 1995	Interval surgery	140	IIb: 6.0% III: 71.0% IV: 23.0%	>1 cm	100%	3	60.0%	26.0
	No interval surgery	138	IIb: 4.0% III: 75.0% IV: 21.0%	>1 cm	100%	NA	0.0%	20.0 [P=0.01]
Rose [18] <sup>§</sup> 2004	Interval surgery	216	III: 92.6% IV: 7.4%	>1 cm	100%	3	84.7%	33.9
	No interval surgery	208	III: 96.2% IV: 3.8%	>1 cm	100%	NA	0.0%	33.7 [NS]

Legend: NR = not reported; NA = not applicable, NS = not significant, \*phase I study, <sup>1</sup>retrospective analysis, <sup>2</sup>retrospective matched control study, <sup>§</sup>phase III study.

Die 10 identifizierten Beobachtungsstudien zur Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie aus dem Zeitraum 1989 – 2003 wurden kategorisiert durch:

(1) eine deutlich verkürzte mediane Survival-Dauer für neoadjuvant behandelte Patientinnen gegenüber gematchten Referenzpatientinnen derselben Studie, die primär operiert worden waren.

(2) eine schlechtere oder allenfalls gleiche mediane Survival-Dauer für neoadjuvant behandelte Patientinnen im Vergleich zu historischen Patientinnen mit einem primär suboptimalen chirurgischen Ergebnis und einer vergleichbaren Chemotherapie.

Die Autoren stellen fest, dass IDS keinen zusätzlichen Nutzen bringt bei primärer nicht-optimaler chirurgischer Tumorentfernung (also Residualtumor > 1 cm).

Standard bliebe der Ansatz einer primär optimalen chirurgischen Tumorentfernung mit einem angestrebten Residualtumor < 1 cm.

Eine neoadjuvante Chemotherapie biete für die wenigen Patientinnen eine Alternative, die primär keine maximale Tumorentfernung durch einen onkologisch spezialisierten Gynäkologen erhalten könnten (unresektabel). Die Autoren weisen aber daraufhin, dass hier die Auswahlkriterien und die wirksamste Therapieform noch definiert werden müssen.

Bristow et al. 2007 sehen ein schlechteres Survival für Frauen, die primär eine Chemotherapie erhalten gegenüber Patientinnen mit einer primär chirurgischen Tumorentfernung. Bristow et al. 2006 hatten den Survival-Nachteil für jeden neoadjuvant erhaltenen Zyklus mit jeweils 4,1 Monaten Lebenszeitverlust beschrieben.

Zitierte Studien:

Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;101:142-6.

Van der Burg MEL, Van Lent M, Kobierska A, Pitelli MR, Favalli G, Lacave AJ, et al. After 6 years follow-up intervention debulking surgery remains an independent prognostic factor for survival in advanced epithelial ovarian cancer: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 1997; Vol. 7 (Suppl 2):28.

Rose PG, Nerenston S, Brady MF, Clarke Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Operative morbidity following primary and *Interval Debulking* surgery for advanced ovarian cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; Vol. 23:450.

Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 2006 [Jul 26 electronic publication ahead of print; PMID: 16875720].

Bewertung zu Bristow et al. 2007: Die Arbeit spricht sich eher gegen die Anwendung von NCT/IDS aus. Sie bringt keine neuen Aspekte gegenüber Tangjitgamol et al. 2010.

Bewertung siehe dort.

**Morrison et al. 2007** gehen in einem Cochrane-Review der Frage nach, ob bei einem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom (FIGO Stadium III-IV) primär eine Chemotherapie eingesetzt oder chirurgisch vorgegangen werden soll.

Die Suche umfasste das Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE EMBASE, CANCELIT, PDQ und MetaRegister, jeweils bis 1. September 2006.

Es fand sich ein RCT mit 85 Patientinnen, der keinen Unterschied zeigte für eine primär chirurgische Vorgehensweise im Vergleich zu einer neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von einer Operation. Das mediane Follow-up war 32 Monate (Range 8-98 Monate; Liu et al. 2004).

Drei laufende RCTs, die seinerzeit noch nicht abgeschlossen waren, wurden zum Thema identifiziert (Chemotherapy or Upfront Surgery [CHORUS] 2003; EORTC 55971; Kumar 2006). *Anmerkung KG:* Die Ergebnisse des EORTC 55971 liegen inzwischen vor, siehe Vergote et al. 2010, die der beiden anderen noch nicht.

Die Autoren sehen keinen Grund, von der bisherigen Strategie abzuweichen, zunächst zu operieren mit folgender Chemotherapie. Die Frage einer neoadjuvanten Therapie sollte zunächst in klinischen Studien weiter überprüft werden. Eine neoadjuvante Therapie komme allenfalls für Frauen infrage, die nicht primär operiert werden könnten.

So hätten nicht-randomisierte Studien gezeigt, dass eine neoadjuvante Therapie bei inoperablen Patientinnen eine nachvollziehbare Option sei, was aber nicht abgesichertes Verfahren gelte (*remains non-gold standard treatment*).

CHORUS 2003: Kehoe S, Wheeler S. CHORUS (Chemotherapy or Upfront Surgery). A randomised feasibility trial to determine the impact of timing of surgery and chemotherapy in newly diagnosed patients with advanced epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube carcinoma. London: <http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/documents/protocol.pdf>, 2003.

Liu S, Jiang D, Xu G. Advanced ovarian cancer: Combination chemotherapy and cytoreductive surgery. *Acta Academiae Medicinae Hubei* 1995;16(4):343-4.

Vergote I, Pecorelli S, Stuart G. Intergroup Study (EORTC 55971/ NCIC OV13). Randomized Phase III study comparing upfront debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy in patients with Stage IIIc or IV epithelial ovarian carcinoma. Trial protocol: [http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-55971\\_2003](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-55971_2003).

Kumar L, Hariprasad R, Kumar S, Bhatla N, Shukla N, Thulkar S, Singh R. Neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): A phase III randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. (June 20 Supplement). 2006; Vol. 24:18S. [15000]

**Tangjitgamol et al. 2010** gehen in einem Cochrane Review der Frage nach, ob „Interval Debulking Surgery“ nach neoadjuvanter Chemotherapie (NCT-IDS) für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom einen Nutzen bringt im Vergleich zu primärem Debulking mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (PD-ACT).

Die Suche umfasste das Cochrane Gynaecological Cancer Group's Specialised Register, das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE und EMBASE jeweils bis einschließlich Juni 2009.

Drei RCTs wurden identifiziert (Redman 1994, van der Burg 1995, Rose 2004) mit in der Summe 781 Patientinnen und in eine Meta-Analyse eingebunden.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden für das OS für NCT-IDS

gegenüber PD-ACT: Hazard Ratio (HR) = 0,80, 95%-Konfidenzintervall: 0,61-1,06 bei einer Heterogenität von (Inconsistency)  $I^2 = 58\%$  (deutliche statistische Heterogenität der in der Metaanalyse zusammengeführten Studien!).

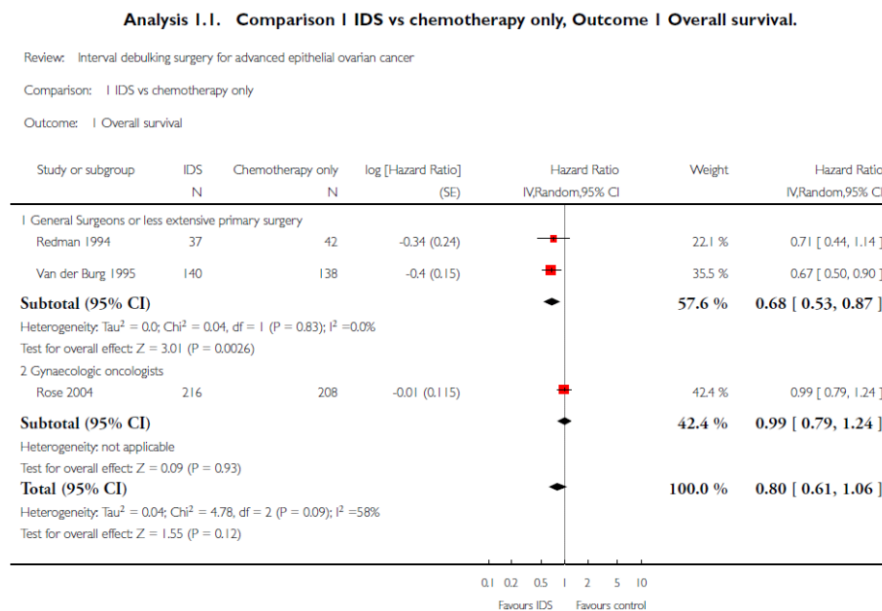
In zwei der Studien (Redman 1994, van der Burg 1995) war der Eingriff nicht von einem onkologisch spezialisierten Gynäkologen vorgenommen worden oder die Operation war weniger umfassend (Tumorrest > 1cm): Hier zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein signifikanter Nutzen für das Gesamtüberleben für NCT-IDS gegenüber PD-ACT: HR = 0,68; 95%- Konfidenzintervall 0,53 - 0,87,  $I^2 = 0\%$  (also keine statistische Heterogenität der in der Metaanalyse zusammengeführten Studien).

Für das progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied für NCT-IDS gegenüber PD-ACT (HR:= 0,88; 95% CI 0,57 - 1,33;  $I^2 = 83\%$ ). Bezüglich der toxischen Reaktionen war kein Unterschied in den beiden Therapiearmen festzustellen (relatives Risiko für NCT-IDS: RR= 1,19; 95% CI 0,53 - 2,66;  $I^2 = 0\%$ ). In den drei Studien fanden sich allerdings nur spärliche Informationen zu adversen Reaktionen oder zur Lebensqualität.

Die Autoren schließen, dass es keine hinreichende Evidenz gäbe zur Beantwortung der Frage, ob NCT-IDS besser geeignet ist als PD-ACT für Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.

Wenn ein Nutzen für die NCT-IDS festzustellen sei, dann nur in der Untergruppe der von nicht onkologisch spezialisierten Gynäkologen operierten Frauen und damit einhergehendem größerem Tumorrest.

Die Abbildung „Analysis 1.1“ aus Tangjitgamol 2010 zeigt einen Nutzen für NCT-IDS nur in der Untergruppe der von Allgemeinchirurgen operierten Frauen bzw. mit größerem Residualtumor:



Zitierte RCTs aus Tangjitgamol (jeweils nur die aktuellste Auswertung):

Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;101:142-6.

Rose PG, Nerenston S, Brady MF, Clarke Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Operative morbidity following primary and *Interval Debulking* surgery for advanced ovarian cancer. *Proceedings of the*

American Society of Clinical Oncology. 2004; Vol. 23:450.

Van der Burg MEL, Van Lent M, Kobierska A, Pitelli MR, Favalli G, Lacave AJ, et al. After 6 years follow-up intervention debulking surgery remains an independent prognostic factor for survival in advanced epithelial ovarian cancer: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 1997; Vol. 7 (Suppl 2):28.

Bewertung zu Tangjitgamol et al. 2010: Bislang aufwendigste Arbeit zu NCT-IDS im Vergleich zu PD-ACT mit Metaanalyse. Vergote al et 2010 ist noch nicht enthalten.

Nur in einem Teilsegment ließ sich ein Nutzen für NCT-IDS aufzeigen: nur in der Untergruppe der von Allgemeinchirurgen operierten Frauen bzw. mit größerem Residualtumor zeigte sich ein längeres Überleben.

Sonst kein Vorteil feststellbar für NCT-IDS, aber auch kein Nachteil!

**Ang et al. 2011** (Text hier identisch mit Frage 1 zu Prognosefaktoren) untersuchten im Rahmen eines Cochrane Reviews, ob eine ultraradikale Therapie eine bessere Prognose verspricht als weniger radikale OP-Verfahren (bei fortgeschrittenem OC). Ihre Definitionen zu den OP-Verfahren sind:

“Standard and ultra-radical (extensive) surgery are a continuum, and three types of surgery or procedures have been defined. These are

1) standard surgery, which comprises, as a minimum, hysterectomy, bilateral adnexectomy with excision of the pelvic peritoneum, total omentectomy including the supracolic omentum, appendicectomy, removal of bulky pelvic and lumbo-aortic nodes +/- simple peritonectomies;

2) radical surgery comprising in addition to the above mentioned elements, en bloc removal of the uterus, both ovaries, the pelvic peritoneum and recto-sigmoid with or without simple peritonectomies; and

3) supra-radical surgery, that is, a radical procedure plus at least one of the following:

a) extensive peritonectomies including partial resection of the diaphragm,

b) resection of subcapsular liver metastases, cholecystectomy,

c) splenectomy, resection of that tail of the pancreas and

d) other bowel resection, partial gastrectomy, etc. “

Die Suche umfasste das *Cochrane Central Register of Controlled Trials* einschließlich 2010 sowie MEDLINE und EMBASE bis November 2010. Neben RCTs wurden auch nicht-randomisierte Studien eingeschlossen, wenn sie multivariate Methoden nutzten. Für den Vergleich wurde eine ultra-radikale bzw. extensive chirurgische Therapie verglichen mit der Standard-Therapie bei Frauen mit fortgeschrittenem primärem epithelialen Ovarialkarzinom.

Nur eine nicht-randomisierte Studie erfüllte die Einschlusskriterien (Aletti et al. 2006), die 194 Frauen mit Ovarialkarzinom im Stadium IIIC untersuchte mit den Endpunkten: krankheitsspezifisches Survival und OS.

Das Hazard-Ratio für ultra-radikale bzw. extensive Therapie betrug für das OS 0,64 (KI 0,40 to 1,04). Bei der Subpopulation von 144 Frauen mit Karzinomatose war das OS signifikant besser für ultra-radikale bzw. extensive Therapie: adjustiertes HR = 0,64; KI 0,41 - 0,98. Über das PFS wurde nicht berichtet, ebenso wenig über QoL. Der Studie wurde ein hohes Bias-Risiko zugeordnet.



In ihrer Bewertung schreiben *Ang et al*, dass nur niedrigstufige Evidenz für eine ultra-radikale bzw. extensive Therapie bei Frauen mit Ovarialkarzinom und einer Karzinomatose spricht und dass eine ultra-radikale Therapie zu einem besseren OS führen *kann*.

Unklar sei die Lage bezüglich PFS und QoL. Es könnten daher keine definitiven Bewertungen abgegeben werden. RCTs mit hinreichender statistischer Power seien nötig, um den Sachverhalt zu klären.

Bewertung zu *Ang et al. 2011*: Es gibt nur niedrigstufige Evidenz für eine ultra-radikale bzw. extensive Therapie bei Frauen mit Ovarialkarzinom und einer Karzinomatose. Auf die Arbeit von *du Bois, Reuß et al. 2009* zu „complete debulking“/ „optimal debulking“ wird von *Ang et al.* nicht eingegangen, obwohl im untersuchten Zeitfenster. Zum Thema „Multiviszeralität“ könnten die oben angeführten Kategorisierungen übernommen werden und mit der Aussage von *Ang et al.* verbunden werden, dass nur niedrigstufige Evidenz für eine ultra-radikale bzw. extensive Therapie vorliege. Zu überlegen ist, ob *du Bois, Reuß et al. 2009* mit einbezogen wird, die in *Ang et al. 2011* (noch) fehlte.

zitierte Arbeit:

Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(1):77-85.

## 6.2. Vorstellung der Originalarbeiten

Tabelle 3.6: Übersicht der Originalarbeiten

	Anzahl Patientinnen, TU-Stadium	Studiendesign	Fragestellung	Bewertung
Pölcher et al. 2009, Deutschland	n=83, IIIC oder IV n=40 nach 3 Zyklen n=43 nach 2 Zyklen	RCT	2 von 6 Zyklen präoperativ versus 3 von 6 Zyklen präoperativ 2 neoadjuvante Therapieformen werden verglichen. Kein Vergleich mit primärer Chirurgie	Kein Beitrag zur Frage, ob zunächst neoadjuvante oder primär chirurgische Therapie
Rafi et al. 2007, Frankreich	Stadium IV, ECOG <2 n=55 primäre OP n=57 neoadjuvant	Beobachtungsstudie auf der Basis eines RCT	Pat in Stadium IV	Geringe Aussagekraft, scheinbarer Vorteil für neoadjuvante Therapie mit hochgradigem Verdacht auf Verzerrung der Aussage

	Anzahl Patientinnen, TU-Stadium	Studiendesign	Fragestellung	Bewertung
Vergote et al. 2010, EORTC	n=632 Stadium IIIC oder IV mit epitheliale Ovarialkarzinom (ca 85%), Tubenkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom 61,6% hatten einen Metastasen > 10 cm	RCT in 59 Institutionen 4 Jahre Rekrutierung, 3 Jahre Mindest-Follow-UP	NCT-IDS oder PD-ACT 1) Überleben 2) adverse Effekte, Lebensqualität und progressions-freies Überleben	RCT mit geringer Power bei unauffälligem HR

**Hess et al. 2007** untersuchen die Rolle eines Gewichtsverlusts/anstieges während einer Chemotherapie in Bezug auf seine prognostische Relevanz. Zur neoadjuvanten Chemotherapie äußern sie sich nicht oder zum Ausmaß der chirurgischen Maßnahme. Die Studie wird daher nicht hier, sondern unter „Prognosefaktoren“ besprochen.

**Onda et al. 2008** stellen lediglich ein Studienprotokoll vor. Ergebnisse sind der Arbeit (noch) nicht zu entnehmen. Die Fallzahlkalkulation ist auf 3 Jahre Follow-up bemessen, so dass die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen mindestens bis 2011 andauern dürfte. Die Arbeit wird verworfen, da bislang ohne Ergebnisse.

**Pölcher et al. 2009** gehen in der PRIMOVAR -Studie, einem RCT mit 83 Patientinnen, der Frage nach, ob bei einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom die präoperative Fraktionierung eher 2 von 6 der insgesamt zu verabreichenden Zyklen umfassen soll oder auf eher auf 3 präoperative Zyklen von 6 Zyklen gesteigert werden soll. Alle Frauen wiesen ein Tumorstadium IIIC oder IV auf und ein Aszitesvolumen von  $\geq 500$  ml. Die primären Endpunkte waren die präoperative Reduktion des Aszitesvolumens und der Verlauf des Serum CA 125-Spiegels, sekundäre Endpunkte waren die Größe des postoperativen Tumorrests, die perioperative Morbidität und Mortalität. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 15,6 Monate (Range 4-53 Monate).

Das PFS unterschied sich nicht: Gruppe „2/6 Zyklen“: Median 12,2 Monate, 95%-Konfidenzintervall 10,8-14,5 vs. Gruppe „3/6 Zyklen“: 12,5 Monate, 95%-KI 9,4-17,0;  $p=0,77$ , ebenso wenig das OS: Median 24,1 Monate, 95% KI 17,9-33,7 vs. 28,4 Monate, 95% KI 16,0-36,6;  $p=0,87$ .

Bei den sekundären Endpunkten zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede. Die Autoren schlussfolgern, dass eine neoadjuvante Chemotherapie schon nach 2 Zyklen ihre Wirkung entfalten kann. Von größter Bedeutung sei weiterhin das Ausmaß der operativen Maßnahme mit möglichst geringem Tumorrest.

Table IV aus Pölcher et al:

Table IV. Univariate and multivariate logistic regression modeling analyzing parameters associated with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

	Univariate						Multivariate					
	PFS			OS			PFS			OS		
	p	HR	HR 95% CI	p	HR	HR 95% CI	p	HR	HR 95% CI	p	HR	HR 95% CI
FIGO stage IIIC vs. IV	0.13	0.66	0.39-1.13	0.02	0.47	0.25-0.88	0.21	0.69	0.38-1.24	0.09	0.53	0.56-1.11
Decrease of CA 125 level ≥50% vs. <50%	0.02	0.71	0.52-0.95	0.04	0.68	0.46-0.99	0.31	0.85	0.62-1.16	0.66	0.92	0.62-1.35
Ascites volume reduction <500 ml vs. ≥500 ml	<0.001	0.29	0.15-0.55	0.07	0.50	0.24-1.07	<0.001	0.21	0.10-0.42	0.37	0.69	0.30-1.58
No residual tumor vs. residual tumor	<0.001	0.37	0.21-0.66	<0.001	0.30	0.14-0.65	<0.001	0.33	0.17-0.64	<0.001	0.33	0.14-0.75

p, p-value; HR, hazard ratio; HR 95% CI, hazard ratio 95% confidence interval; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

Bewertung zu Pölcher et al. 2009: Kein Beitrag zur Frage, ob zunächst neoadjuvante oder primär chirurgische Therapie, da in beiden Therapiearmen neoadjuvant behandelt wurde. Studie allenfalls relevant bei der Frage, wie viele der insgesamt zu verabreichenden Chemotherapiezyklen präoperativ zu verabreichen sind. Die Studie ist klein und wahrscheinlich ohne ausreichende Power, um die gestellte Frage zu untersuchen.

**Rafii et al. 2007** analysierten retrospektiv 109 Patientinnen aus 42 französischen Zentren mit FIGO-Stadium IV und einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score < 2 und einem Mindest-Follow Up von 2 Jahren aus dem Gesamtpool des GINECO-Projektes (712 Frauen in einem RCT mit allen Tumorstadien, hier nur im Stadium IV). Die Chemotherapie konnte entweder mit platinhaltigen Therapeutika durchgeführt werden oder auf der Basis von Paclitaxel. Sie untersuchten das OS für 4 verschiedene Subgruppen, davon eine nur diagnostische OP, zwei mit Primär-OP und eine mit neoadjuvante Chemotherapie. Die statistischen Tests prüfen nur einen Unterschied für alle 4 Subgruppen. Für die uns hier interessierende Frage wäre ein Vergleich der primär-Operierten mit den neoadjuvante Chemotherapierten hilfreich gewesen, diese Ergebnisse werden allerdings nicht getestet.

Patientinnen, die nur einem diagnostischen Eingriff und nicht einer zytoreduktiven Maßnahme zugeführt wurden und nur eine Chemotherapie erhalten hatten, hatten ein signifikant schlechteres Überleben (n=25; Median 15,1 Monate; 95% KI: 5,4–24,9 Monate) als Patientinnen mit optimalem primärem Eingriff (n=29; Residualtumor <1 cm): Median 22,9 Monate; 95% CI, 15,6–30,1 Monate) oder Patientinnen mit einem nicht-optimalem Eingriff (n=26; Überleben Median 27,1 Monate; 95% CI, 21,2–32,9 Monate) oder als die 22 Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, gefolgt von einem chirurgischen Eingriff (Median 45,5 Monate; 95% KI: 23,5–67,5 Monate; p<0,001).

Die Studie erkennt einen signifikanten Vorteil für Patientinnen im FIGO Stadium IV für einen „Debulking-Eingriff“ nach vorausgegangener neoadjuvanter Chemotherapie.

Bewertung zu Rafii et al. 2007: Da es sich nicht um einen RCT handelt, können keine sicheren Aussagen für oder gegen eine neoadjuvante Chemotherapie abgeleitet werden. Die Gruppengrößen sind klein, die statistischen Schätzer prüfen nur auf Gleichheit aller 4 Therapiearme. Ein Test über die Subgruppe der neoadjuvant therapierten Patientinnen wird nicht dargestellt, eine Aussage pro oder kontra neoadjuvante Therapie ist mit dieser Studie nicht möglich. Wenig plausibel erscheint er Befund, dass Frauen mit größerem Resttumor ein längeres Überleben hatten als Frauen mit optimalem OP Ergebnis. Verdacht auf Selektions-Verzerrungen.

**Vergote et al. 2010** prüften mittels RCT, ob bei einem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom (fast alle im FIGO Stadium IIIC-IV) zunächst mit einer neoadjuvanten

Chemotherapie begonnen werden soll, gefolgt von *interval debulking* (NCT-IDS) oder – nach bisherigem Gold-Standard - primär chirurgisch vorgegangen werden soll mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (PD-ACT). Die Rekrutierung der 632 eingeschlossenen Patientinnen erfolgte multizentrisch im Zeitraum 1998 bis 2006.

Das Hazard Ratio für Tod bei einer neoadjuvanten Chemotherapie war 0.98 (einseitiger Test, daher 90% KI: 0,84-1,13;  $p = 0,01$  für Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority)). Das Hazard Ratio für fortschreitende Erkrankung war 1,01 (90% CI, 0,89 -1,15). Das Ausmaß der Resektion (residualer Tumor  $\leq 1$  cm) hatte den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die Autoren schlussfolgern, dass eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließendem Interval-Debulking vergleichbar abschneidet bezüglich des Überlebens wie eine primär eingesetzte chirurgische Intervention für Patientinnen im Stadium IIIC oder IV (statistisch kein Unterschied). Im Vordergrund stehe die möglichst komplette Resektion für ein möglichst günstiges Outcome – gleichgültig ob nach neoadjuvanter Therapie eingesetzt oder als primär-chirurgische Maßnahme. Die stärksten Prädiktoren für längeres Überleben waren – in absteigender Folge -: kein Residualtumor ( $P < 0.001$ ), Stadium IIIC ( $P = 0.001$ ), kleiner Tumor vor Randomisierung ( $P = 0.001$ ), endometroider Typ (Histologie) und jüngeres Alter.

Bewertung zu Vergote et al. 2010. Bedeutsame Aussage, dass NCT-IDS nicht schlechter bezüglich ist als PD-ACT. Da NCT-IDS aber auch nicht besser als PD-ACT ist, lässt sich allenfalls auf den Gleichstand beider Vorgehensweisen hinweisen. Es konnte nicht nach Größe des Residualtumors unterschieden werden bzw es werden keine Subgruppenanalysen angeboten. Diese Info hätte wohl zu Verzerrungen geführt bei 59 über Europa und die USA verteilten Zentren mit unterschiedlichem Qualifikationsgrad der Operateure.

Anmerkung: In der NICE-Leitlinie (NICE 2011) wird erwähnt, dass die Vergote 2010-Studie eventuell ohne ausreichende statistische Power durchgeführt wurde, da nur 89% der zuvor als notwendig erachteten Patientinnen rekrutiert wurden.

Es handelt sich bei der Studie um eine der drei Arbeiten, die in der Metaanalyse von Morrison et al. 2007 noch als „laufend mit abzuwartenden Ergebnissen“ beschrieben wird.

#### 6.2 Vorstellung der sonstigen Review-Arbeiten

**Gultekin et al. 2008** geben einen historischen Abriss über *interval debulking surgery* (IDS) ohne systematische Analyse oder Benennung der zeitlichen Abgrenzung.

Es werden keine Originaldaten dargestellt. Sie schließen mit der Aussage, dass IDS noch keine Standardtherapiemaßnahme sei. Für eine abschließende Bewertung sei der EORTC 55971 (Vergote et al. 2010, inzwischen erschienen und oben besprochen, abzuwarten.

Bewertung: Die Arbeit von Gultekin et al. 2008 wird verworfen.

**Leitao et al. 2010** stellen einen Buchartikel aus dem Buch von M.S. Stack, D.A. Fishman (eds.), Ovarian Cancer, Cancer Treatment and Research 149, DOI 10.1007/978-0-387-98094-2\_2, vor über das Staging und die chirurgische Therapie des OC. Es werden keine Originaldaten dargestellt.

Bewertung zu Leitao et al. 2010: Die Arbeit wird verworfen.

**Lim et al. 2010** führten eine Literaturübersicht zu den Themen „zytoreduktive Chirurgie nach neoadjuvanter Chemotherapie“ und „Krebsstammzellen“ durch, ergänzt

durch eigene Erfahrungen (aus Korea). Narbengewebe, welches Tumorgewebe nach neoadjuvanter Chemotherapie darstelle, könne Krebsstammzellen enthalten. Wenn sich das Ausmaß der zytoreduktiven Chirurgie an den initialen bildgebenden Untersuchungsergebnissen orientiere und sämtliches Narbengewebe im Bereich des ursprünglichen Ovarialkarzinoms (vor neoadjuvanter Chemotherapie und zytoreduktiver Intervalloperationen) mit einbeziehe, sei das Outcome besser bzw. vergleichbar mit dem von Patientinnen, die primär zytoreduktiv behandelt wurden. Dem onkologisch spezialisierten Gynäkologen / gynäkologischen Onkologen wird empfohlen, alle Spuren von - nach neoadjuvanter Chemotherapie zurückgebildeten - Tumoren zu entfernen.

Bewertung zu Lim et al. 2010: Die Arbeit verweist auf das Konsensus-Statement von du Bois et al. 2004 und bringt keinen eigenen Beitrag. Sie wird daher verworfen.

**Mironov et al. 2007** führen keinen Literaturreview durch, es handelt sich eher um einen *state of the art* Artikel.

Bewertung zu Mironov et al. 2007: Die Arbeit wird verworfen.

Die Review-Arbeit von Vergote et al. 2008 verweisen auf die EORTC Studie (van der Burg et al. 1995) und die GOG 152-Studie (Rose et al. 2002) und bringt keine zusätzlichen Erkenntnisse, die über den Cochrane Review von Tangjitgamol et al. 2010 hinausgingen (EORTC Studie und die GOG 152-Studie wurden dort ausführlich bewertet).

Bewertung zu Vergote et al. 2008: Die Arbeit wird verworfen.

Quelle 34: van der Burg ME, van Lent M, Buyse M 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.

Quelle 35: Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al. A phase III randomised study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. Proc ASCO 2002;21:201a. Abstract 802.

**Van Gorp et al. 2007** diskutieren die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur primären OP beim Management von Ovarialkarzinomen im Stadium III und IV. Es handelt sich um einen Buchartikel ohne eigene Daten oder beschriebener Systematik für die Literaturlauswahl.

Van Gorp et al. bewerten die (amerikanische) GOG 152 Studie (Rose 2002) und die europäischen EORTC Studie (van der Burg 1995): Beide rekrutierten Patientinnen im FIGO Stadium III-IV und die betroffenen Frauen hatten zuvor eine suboptimale Zytoreduktion erhalten (Residualtumor > 1 cm). Während bei der GOG- Studie als adäquate vorausgegangene chirurgische Maßnahme eine Laparotomie gefordert war mit gefordertem Maximalaufwand: ausdrückliche Exploration des gesamten Bauchraumes mit operativer Entfernung von Uterus, Tuben, Ovarien, Omentum und aller makroskopisch erscheinenden Tumormassen, waren diese Kriterien weniger strikt in der EORTC-Studie.

Laut GOG Studie habe bei einer OP in diesem Ausmaß kein Vorteil bestanden für eine später im Intervall durchgeführte IDS-OP, wenn bei der Erst-OP ein erfahrener onkologisch qualifizierte Gynäkologe/Chirurg operiert hatte.

Wie Table 1 ausweist, gab es Unterschiede bei der Auswahl der Chemotherapie, dem höheren Anteil von schwerer erkrankten Patientinnen in der europäischen Studie (anteilig mehr Patientinnen im Stadium IV mit entsprechend schlechterem Performance Status).

**Table 1.** Patient characteristics of two randomized trials of interval debulking surgery after 3 courses of first-line chemotherapy in ovarian cancer: GOG 152 [36] and EORTC [35]

	GOG 152	EORTC IDS
Chemotherapy	TP	CP
FIGO Stage IV	6%	21%
WHO Performance Status 2	7%	17%
Residual tumour after primary surgery		
1 – 2 cm	12%	6 %
2 – 5 cm	56%	30%
5 – 10 cm	23%	38%
> 10 cm	9%	26%

IDS, interval debulking surgery; TP, paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>/24 h + cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> q. day 21; CP, cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> q. day 21

Bewertung zu van Gorp et al. 2007: Die Arbeit wird verworfen da sie keinen eigenen Beitrag bringt und sich auf Arbeiten bezieht, die besser von den systematischen Reviews bewertet werden (Tangjitamol et al. 2010, s.oben).

Bei der Arbeit von **Schwartz et al. 2008** handelt es sich um einen Übersichtsartikel zur ärztlichen Weiterbildung (CME) ohne systematische Analyse oder Benennung der zeitlichen Abgrenzung. Die drei seinerzeit laufenden RCTs zur Frage der neoadjuvanten Chemotherapie werden beschrieben: Chemotherapy or Upfront Surgery [CHORUS, UK] 2003; EORTC 55971 (inzwischen von Vergote 2010 veröffentlicht, siehe oben); Kumar 2006).

Bewertung zu Schwartz et al. 2008: Diese Arbeit wird verworfen.

Die Review-Arbeit von **Weinberg et al. 2007** verweist auf die EORTC Studie und die GOG 152-Studie und bringt keine zusätzlichen Erkenntnisse, die über den Cochrane Review von Tangjitamol et al. 2010, s.oben hinausgingen.

Bewertung zu Weinberg et al. 2007: Diese Arbeit wird verworfen.

## 7. Bewertung und Fazit mit EBM-Level und Grade

Die aussagekräftigsten Befunde sind im Cochrane Review von Tangjitamol et al. 2010 zu finden. Die aktuelle Arbeit von Vergote 2010 konnte dort noch nicht berücksichtigt werden. Während Tangjitamol nur einen Vorteil sah für NCT-IDS gegenüber PD-ACT bei den Frauen, die nicht von einem onkologisch qualifizierten Gynäkologen operiert worden waren, prüfte die Arbeit von Vergote nur auf Gleichstand der beiden Verfahren ohne den statistischen Anspruch, mittels zweiseitigem Test mögliche Unterschiede für NCT-IDS gegenüber PD-ACT zu detektieren.

Für den Gleichstand beider Verfahren sprechen nun mehrere RCTs und eine Metaanalyse, so dass man die Evidenz für Gleichstand mit einem LoE von 1 bewerten kann.

Hieraus abzuleiten, die Verfahren stünden gleichberechtigt nebeneinander und man könne empfehlen, der Operateur könne sich mit der betroffenen Patientin je nach persönlichem Ermessen auf eines der beiden Verfahren verständigen – da kein Unterschied beim Überleben zu erwarten ist - erscheint zu früh. Weitere Studien sollten dies prüfen und in beiden Gruppen dafür sorgen, dass bei der primären OP bzw. der IDS ein möglichst kleiner Resttumor verbleibt und die Frau von onkologisch qualifizierten Gynäkologen operiert wird, siehe auch die kritische Aussage von NICE

2011 zu dieser Studie und dieser Frage.

Diese Empfehlung hätte dann einen niedrigen Rang (Grade)



## 11.4. Evidenzbericht zur postoperativen Hormontherapie

Fragestellung : Erhöht eine postoperativ (nach einem Ovarialkarzinom) verordnete Hormontherapie das Risiko für ein Ovarialkarzinom-Rezidiv und /oder das Gesamt-Überleben?

Ausdrücklich ausgeschlossen ist für die Fragestellung die Hormontherapie des Ovarialkarzinoms.

### 1. Definition der Fragestellung nach dem PICO-Schema

Vom Centre for Evidence Based Medicine in Oxford wird das PICO-Schema zur Evidenzbewertung empfohlen. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>.

Die hier zu bearbeitende Fragestellung wird danach wie folgt aufbereitet:

**Tabelle 4.1 PICO-Schema zur Fragestellung**

Patient und Problem	Intervention	Comparator (Vergleich)	Outcome (Zielparameter)
Ist es vertretbar, Frauen nach operiertem Ovarialkarzinom eine HT zu verordnen bei klimakterischen Beschwerden? Erhöht HT das Risiko für ein OC-Rezidiv? Erhöht HT das Risiko für einen Zweittumor? Erhöht HT das Mortalitätsrisiko? Sind differenzierte Aussagen hierzu möglich nach Alter der Frauen/ Menopausen-Status?	Orale/dermale HT post OP (Estrogen oder Estrogen+Gestagen) - versus - keine HT post OP nicht gemeint ist primäre Therapie des OC mit: Estrogen Gestagen Antihormon (speziell Tamoxifen) GNRH LH-RH Analoge, z.B. Decapeptyl	HT post OP - versus - keine HT post OP	Overall survival (OS) als relatives Risiko (RR) medianes OS progressionsfreies survival als RR (PFS) medianes PFS

### 2. Andere Leitlinien zur postoperativen Hormongabe (\$neu)

In keiner der folgend genannten vier Leitlinien werden Aussagen zur Hormon-(Substitutions)-Therapie nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms gemacht:

- **FIGO Staging Guidelines** , Int J Gyn Obstetrics, 70 (2000) 207-312 (liegt außerhalb des Zeitfensters); [www.igcs.org/files/TreatmentResources/FIGO\\_IGCS\\_staging.pdf](http://www.igcs.org/files/TreatmentResources/FIGO_IGCS_staging.pdf)
- **Scottish Intercollegiate Guidelines Net Work (SIGN):** Epithelial Ovarian Cancer (erschieden 2003); [www.sign.ac.uk/pdf/sign75.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign75.pdf)
- **Australische Leitlinie (2004):** The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer. 2004 National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.; [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp98.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp98.pdf)
- **NICE-Guideline** (erschieden am 27.April 2011).; National Institute for Health and Clinical Excellence: Clinical Guideline: Ovarian cancer: the recognition and



initial management of ovarian cancer.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13464/54266/54266.pdf>

### 3. Suchabfragen

Es wurden zwei Literaturrecherchen durchgeführt:

Cochrane Database

Medline (Pubmed).

Die Suchabfragen für die Cochrane Library fand am 6.5.2011 statt und es wurde unter

<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

mit den Stichworten „Ovary Cancer Estrogen“ gesucht. Wurde Estrogen durch „HT“ oder „Hormones“ ersetzt, ergab dies 0 bzw. dieselben 3 Treffer. Die drei Treffer betreffen nicht die hier untersuchte Fragestellung und wurden verworfen:

#### **LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women**

Shom Goel, Rohini Sharma, Anne Hamilton, Jane Beith. October 2009

#### **Ovarian ablation for early breast cancer**

Mike J Clarke. October 2008

#### **Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy**

Paul Flynn, Fiona Kew, Steve R Kisely. July 2009

Die Suchabfrage in PubMed wurde zunächst nur für den Zeitraum 2007-2010 durchgeführt, wurde dann aber erweitert auf den Zeitraum 01.01.1980 bis 13.08.2011, da die hier untersuchte Frage zuvor nicht in der S2-Leitlinie besprochen worden war.

Es geht also bei Frage 4 – im Gegensatz zu den drei anderen bearbeiteten Themen – um ein neues Thema ohne vorliegende Vorarbeiten aus der S2-Leitlinie.

Die Suchabfrage in PubMed wurde geöffnet für alle Studientypen; sie ergab 101 Treffer;

```
"Neoplasm Recurrence, Local"[MeSH Terms] AND (("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovary"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovary cancer"[All Fields]) AND ("hormones"[MeSH Terms] OR "hormones"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "hormones"[Pharmacological Action])) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND cancer[sb] AND ("1980"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "endometrial cancer"[ti] NOT "endometrial carcinoma"[ti]
```

**Tabelle 4.2: 85 Studien, die aufgrund des Titels ausgeschlossen wurden**

Nr.	Titel	PMID
1	Albrecht M, Goepel E, Simon WE, Trams G. [Importance of clinically prognostic factors in the treatment of advanced ovarian carcinoma]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1985 Jul;45(7):482-7. German.	2993094.
2	Ameryckx L, Fatemi HM, De Sutter P, Amy JJ. GnRH antagonist in the adjuvant treatment of a recurrent ovarian granulosa cell tumor: a case report. Gynecol	16112181.

Nr.	Titel	PMID
	Oncol. 2005 Dec;99(3):764-6. Epub 2005 Aug 19.	
3	Anelli A, Gimenez DL, Rocha AP, de Abreu CM, Freitas HC. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer: assessment of therapy acceptance in a cohort of previously treated breast cancer patients. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2003 Mar-Apr;58(2):91-6. Epub 2003 Jun 25.	12845361.
4	Anttonen M, Unkila-Kallio L, Leminen A, Butzow R, Heikinheimo M. High GATA-4 expression associates with aggressive □ynaecolo, whereas low anti-Müllerian hormone expression associates with growth potential of ovarian granulosa cell tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6529-35. Epub 2005 Sep 13.	16159935.
5	Arai T, Kitayama Y, Koda K. Ovarian mucinous cystadenocarcinoma with yolk sac tumor in a 71-year-old woman. Int J Gynecol Pathol. 1999 Jul;18(3):277-80.	12090598.
6	Argenta PA, Thomas SG, Judson PL, Downs LS Jr, Geller MA, Carson LF, Jonson AL, Ghebre R. A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2009 May;113(2):205-9. Epub 2009 Feb 23.	19239974.
7	Arriagada R, Lê MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonnetterre J, Namer M, Delozier T, Hill C, Tursz T. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):389-96. Epub 2005 Jan 27.	15677625.
8	Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2630-5.	18509175.
9	Baron AT, Lafky JM, Boardman CH, Balasubramaniam S, Suman VJ, Podratz KC, Maihle NJ. Serum sErbB1 and epidermal growth factor levels as tumor biomarkers in women with stage III or IV epithelial ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999 Feb;8(2):129-37.	10067810.
10	Betta P, Bellingeri D. Androgenic juvenile granulosa cell tumour. Case report. Eur J Gynaecol Oncol. 1985;6(1):71-4.	3971998.
11	Bittinger S, Alexiadis M, Fuller PJ. Expression status and mutational analysis of the PTEN and P13K subunit genes in ovarian granulosa cell tumors. Int J Gynecol Cancer. 2009 Apr;19(3):339-42.	19407556.
12	Casper S, van Nagell JR Jr, Powell DF, Dubilier LD, Donaldson ES, Hanson MB, Pavlik EJ. Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 1984 May 15;149(2):154-8.	6202143.
13	Chudecka-Glaz A, Rzepka-Górska I. Favorable effects of long-term therapy with gonadoliberin analogues in three patients with advanced and recurrent ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30(5):589-91.	19899425.
14	Cirkel U, Ochs H, Latussek B, Schneider HP. [Value of the tumor markers CA 125, Ca 19-9, CA 15-3 and CEA in endometriosis]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1991 Aug;51(8):626-31. German.	1936874.
15	Cobleigh MA. Hormone replacement therapy and nonhormonal control of menopausal symptoms in breast cancer survivors. Cancer Treat Res. 1998;94:209-30. Review.	9587690.
16	Cole LA, Nam JH. Urinary gonadotropin fragment (UGF) measurements in the diagnosis and management of ovarian cancer. Yale J Biol Med. 1989 Jul-Aug;62(4):367-78.	2596125;
17	Crawford SM, Pyrah RD, Ismail SM. Cushing's syndrome associated with recurrent endometrioid adenocarcinoma of the ovary. J Clin Pathol. 1994 Aug;47(8):766-8.	7962637;
18	Davidson NE. Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 1994;(16):95-9. Review.	7528032.

Nr.	Titel	PMID
19	De Vriese G, Bonte J. Possible role of goserelin, an LH-RH agonist in the treatment of gynaecological cancers. <i>Eur J Gynaecol Oncol.</i> 1993;14(3):187-91.	8508872.
20	East N, Alobaid A, Goffin F, Ouallouche K, Gauthier P. Granulosa cell tumour: a recurrence 40 years after initial diagnosis. <i>J Obstet Gynaecol Can.</i> 2005 Apr;27(4):363-4.	15937611.
21	Eissa S, Khalifa A, Laban M, Mohamed MK, Elian A. Multivariate analysis of DNA ploidy, steroid hormone receptors, and CA 125 as prognostic factors in ovarian carcinoma: a prospective study. <i>Nutrition.</i> 1995 Sep-Oct;11(5 Suppl):622-6.	8748237.
22	Elkin EB, Weinstein MC, Kuntz KM, Bunnell CA, Weeks JC. Adjuvant ovarian suppression versus chemotherapy for premenopausal, hormone-responsive breast cancer: quality of life and efficacy tradeoffs. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2005 Sep;93(1):25-34.	16184455.
23	Evans AT 3 <sup>rd</sup> , Symmonds RE, Gaffey TA. Recurrent pelvic intravenous leiomyomatosis. <i>Obstet Gynecol.</i> 1981 Feb;57(2):260-4.	7465135.
24	Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman RS, Kaplan AL, Girtanner RE, Kavanagh JJ. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. <i>J Reprod Med.</i> 1996 Jun;41(6):393-6.	8799913.
25	Galli MC, De Giovanni C, Nicoletti G, Grilli S, Nanni P, Prodi G, Gola G, Rocchetta R, Orlandi C. The occurrence of multiple steroid hormone receptors in disease-free and neoplastic human ovary. <i>Cancer.</i> 1981 Mar 15;47(6):1297-302.	6261923.
26	Geisthoevel F, Hils K, Wieacker P, Breckwoldt M, Schultheiss H. Monthly administration of the LH-RH analogue decapeptyl for long-term treatment of ovarian dysfunctions and estrogen-dependent disorders. <i>Int J Fertil.</i> 1989 Jul-Aug;34(4):262-70.	2570764.
27	Gidoni Y, Tulandi T. Infertility, bilateral multicystic serous cystadenoma and pregnancy. <i>Reprod Biomed Online.</i> 2008 Aug;17(2):268-9.	18682003.
28	Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, Theriault R, Booser D, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Arun B. Women age < or = 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. <i>Cancer.</i> 2005 Jun 15;103(12):2466-72.	15852360.
29	Goram AL, Richmond PL. Pegylated liposomal doxorubicin: tolerability and toxicity. <i>Pharmacotherapy.</i> 2001 Jun;21(6):751-63.	11401188.
30	Hasan J, Ton N, Mullamitha S, Clamp A, McNeilly A, Marshall E, Jayson GC. Phase II trial of tamoxifen and goserelin in recurrent epithelial ovarian cancer. <i>Br J Cancer.</i> 2005 Sep 19;93(6):647-51.	16222310;
31	Hata K, Takebayashi Y, Akiba S, Fujiwaki R, Iida K, Nakayama K, Nakayama S, Fukumoto M, Miyazaki K. Expression of the adrenomedullin gene in epithelial ovarian cancer. <i>Mol Hum Reprod.</i> 2000 Oct;6(10):867-72.	11006313.
32	Heasman KZ, Sutherland HJ, Campbell JA, Elhakim T, Boyd NF. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 1985;5(2):195-200.	4016284.
33	Heinemann V, Moosmann N. [Neoadjuvant and adjuvant therapies for solid tumours]. <i>MMW Fortschr Med.</i> 2007 Sep 6;149(35-36):27-30. Review. German.	17944281.
34	Herzog TJ, Pothuri B. Ovarian cancer: a focus on management of recurrent disease. <i>Nat Clin Pract Oncol.</i> 2006 Nov;3(11):604-11. Review.	17080178.
35	Howell A, Barnes DM, Harland RN, Redford J, Bramwell VH, Wilkinson MJ, Swindell R, Crowther D, Sellwood RA. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. <i>Lancet.</i> 1984 Mar 17;1(8377):588-91.	6142305.
36	Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, Wheeler J, Champion LA, Smith TJ, Smith BL, Shapiro C, Muss HB, Winer E, Hudis C, Wood W, Sugarbaker D, Henderson IC, Norton L; Cancer and	15342805.

Nr.	Titel	PMID
	Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2004 Sep 2;351(10):971-7.	
37	Jalůvka V, Kratzsch E. [Hormone activity of various Brenner tumors]. <i>Gynakol Rundsch.</i> 1982;22(1):1-22. Review. German.	6281146.
38	Jha P, Farooq A, Rao DL, Agarwal N, Buckshee K. Use of serum prolactin for monitoring the therapeutic response in ovarian malignancy. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 1991 Sep;36(1):33-8.	1683299.
39	Jonat W. [Hormone therapy in progressive and recurrent ovarian cancer]. <i>Onkologie.</i> 1985 Dec;8(6):417-9. German.	3912698.
40	Jones R, Ryan M, Friedlander M. Carboplatin hypersensitivity reactions: re-treatment with cisplatin desensitisation. <i>Gynecol Oncol.</i> 2003 Apr;89(1):112-5.	12694663.
41	Kaupilla A, Bangah M, Burger H, Martikainen H. GnRH agonist analog therapy in advanced/recurrent granulosa cell tumors: further evidence of a role of inhibin in monitoring response to treatment. <i>Gynecol Endocrinol.</i> 1992 Dec;6(4):271-4.	1492583.
42	Koshiyama M, Fujii H, Konishi M, Nanno H, Hayashi M, Tauchi K, Yoshida M. Recurrent clear cell carcinoma of the ovary changing into producing parathyroid hormone-related protein (PTH-rP) with hypercalcemia. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 1999 Feb;82(2):227-9.	10206422.
43	Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong RB, Ish-Shalom S, Chisin R, Shibley N, Glaser B. Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. <i>Am J Gastroenterol.</i> 1998 Jan;93(1):66-70.	9448177.
44	Kwan K, Ward C, Marsden J. Is there a role for hormone replacement therapy after breast cancer? <i>J Br Menopause Soc.</i> 2005 Dec;11(4):140-4. Review.	16354457.
45	Lambert-Messerlian GM, DePasquale SE, Maybruck WM, Steinhoff MM, Gajewski WH. Secretion of activin A in recurrent epithelial ovarian carcinoma. <i>Gynecol Oncol.</i> 1999 Jul;74(1):93-7.	10385557.
46	Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DT. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. <i>Gynecol Oncol.</i> 1999 Apr;73(1):51-5.	10094880.
47	Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. <i>N Engl J Med.</i> 1989 Sep 21;321(12):790-3.	2770810.
48	Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M. Inhibin as a marker for granulosa cell tumor. <i>Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.</i> 1992;155:61-5.	1502891.
49	Levine D, Park K, Juretzka M, Esch J, Hensley M, Aghajanian C, Lewin S, Konner J, Derosa F, Spriggs D, Iasonos A, Sabbatini P. A phase II evaluation of goserelin and bicalutamide in patients with ovarian cancer in second or higher complete clinical disease remission. <i>Cancer.</i> 2007 Dec 1;110(11):2448-56.	17918264.
50	Lind MJ, Cantwell BM, Millward MJ, Robinson A, Proctor M, Simmons D, Carmichael J, Harris AL. A phase II trial of goserelin (Zoladex) in relapsed epithelial ovarian cancer. <i>Br J Cancer.</i> 1992 Apr;65(4):621-3.	1314071;
51	Mählck CG, Bäckström T, Kjellgren O, von Schoultz B. Plasma progesterone and androstenedione in relation to changes in tumor volume and recurrence in women with ovarian carcinoma. <i>Gynecol Obstet Invest.</i> 1986;22(3):157-64.	3781347.
52	Mählck CG, Grankvist K, Kjellgren O, Bäckström T. Relationship between CA 125 and progesterone production in women with ovarian carcinoma. <i>Cancer.</i> 1990 May 1;65(9):2058-63.	2372770.
53	Marinaccio M, D'Addario V, Serratì A, Pinto V, Cagnazzo G. Leuprolide acetate as a salvage-therapy in relapsed epithelial ovarian cancer. <i>Eur J Gynaecol</i>	8856307.

Nr.	Titel	PMID
	Oncol. 1996;17(4):286-8.	
54	Markman M. The use of serum tumor markers in the management of patients with malignancy. J Cancer Res Clin Oncol. 1993;119(11):635-6.	7688748.
55	Matei D, Schilder J, Sutton G, Perkins S, Breen T, Quon C, Sidor C. Activity of 2-methoxyestradiol (Panzem NCD) in advanced, platinum-resistant ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis: a Hoosier Oncology Group trial. Gynecol Oncol. 2009 Oct;115(1):90-6. Epub 2009 Jul 4.	19577796.
56	Meakin JW, Hayward JL, Panzarella T, Allt WE, Beale FA, Bulbrook RD, Bush RS, Clark RM, Fitzpatrick PJ, Hawkins NV, Jenkin RD, Pringle JF, Rider WD. Ovarian irradiation and prednisone following surgery and radiotherapy for carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat. 1996;37(1):11-9.	8750523.
57	Münstedt K, von Georgi R, Franke FE. Correlation between MIB1-determined tumor growth fraction and incidence of tumor recurrence in early ovarian carcinomas. Cancer Invest. 2004;22(2):185-94.	15199600.
58	Narita K, Chien J, Mullany SA, Staub J, Qian X, Lingle WL, Shridhar V. Loss of Hsulf-1 expression enhances autocrine gynaecolog mediated by amphiregulin in breast cancer. J Biol Chem. 2007 May 11;282(19):14413-20. Epub 2007 Mar 15.	17363371.
59	Pan CC, Lee WL. Vaginal obliteration in a woman with a history of cutaneous T-cell lymphoma: the results of combined chemotherapy-induced gonadal toxicity and lymphoma relapse. Taiwan J Obstet Gynecol. 2010 Mar;49(1):69-71..	20466296
60	Paskeviciute L, Roed H, Engelholm A. No rules without exception: a long-term complete remission observed in a study using a LH-RH agonist in platinum-refractory ovarian cancer. Eur J Cancer. 2002 Nov;38 Suppl 6:S73.	12409084.
61	Powell JL, Dulaney DP, Shiro BC. Androgen-secreting steroid cell tumor of the ovary. South Med J. 2000 Dec;93(12):1201-4.	11142457.
62	Pritchard K. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: endocrine therapy in premenopausal women. Breast Cancer Res. 2005;7(2):70-6. Epub 2005 Feb 11. Review.	15743514;
63	Pritchard KI. Adjuvant therapy of the very young woman. Breast. 2007 Dec;16 Suppl 2:S136-46. Epub 2007 Sep 4. Review.	17766115.
64	Rosenthal MA, Gruber ML, Glass J, Nirenberg A, Finlay J, Hochster H, Muggia FM. Phase II study of combination taxol and estramustine phosphate in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2000 Mar;47(1):59-63.	10930101.
65	Salvatori M, Dambra DP, D'Angelo G, Conte LL, Locantore P, Zannoni G, Campo V, Campo S. A case of metastatic struma ovarii treated with 131I therapy: focus on preservation of fertility and selected review of the literature. Gynecol Endocrinol. 2008 Jun;24(6):312-9.	18584410.
66	Schmid P, Untch M, Kossé V, Bondar G, Vassiljev L, Tarutinov V, Lehmann U, Maubach L, Meurer J, Wallwiener D, Possinger K. Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. J Clin Oncol. 2007 Jun 20;25(18):2509-15.	17577027.
67	Schmidt-Gollwitzer K, Schönegg W, Scheiber A, Wessel J. [Ovarian function and recurrence in adjuvant chemotherapy of breast cancer]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1987 Oct;47(10):695-9. German.	3678786.
68	Secord AA, Blessing JA, Armstrong DK, Rodgers WH, Miner Z, Barnes MN, Lewandowski G, Mannel RS; Gynecologic Oncology Group. Phase II trial of cetuximab and carboplatin in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer and evaluation of epidermal growth factor receptor expression: a Gynecologic	18191993;

Nr.	Titel	PMID
	Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol.</i> 2008 Mar;108(3):493-9. Epub 2008 Jan 14. Central PMCID: PMC2744339	
69	Secreto G, Zumoff B. Paradoxical effects associated with supranormal urinary testosterone excretion in premenopausal women with breast cancer: increased risk of postmastectomy recurrence and higher remission rate after ovariectomy. <i>Cancer Res.</i> 1983 Jul;43(7):3408-11.	6850646.
70	Shoji M, Ohkawa K, Hosoda H, Hachiya S. Production of steroids in one case of granulosa cell tumor in culture. <i>Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.</i> 1980 Oct;32(10):1603-8.	6453909.
71	Sikov WM. Locally advanced breast cancer. <i>Curr Treat Options Oncol.</i> 2000 Aug;1(3):228-38. Review.	12057165.
72	Silva EG, Tornos C, Zhuang Z, Merino MJ, Gershenson DM. Tumor recurrence in stage I ovarian serous neoplasms of low malignant potential. <i>Int J Gynecol Pathol.</i> 1998 Jan;17(1):1-6.	9475184.
73	Smith IE, Arnedos M. The evolution of adjuvant endocrine therapy: developments since St Gallen 2005. <i>Breast.</i> 2007 Dec;16 Suppl 2:S4-9. Epub 2007 Aug 30. Review.	17764939.
74	Thigpen T, Vance R, Lambuth B, Balducci L, Khansur T, Blessing J, McGehee R. Chemotherapy for advanced or recurrent gynaecologic cancer. <i>Cancer.</i> 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2104-16. Review.	3308070.
75	Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. Part 2: Hormone replacement therapy and breast cancer. <i>Oncology (Williston Park).</i> 1999 Feb;13(2):245-8, 251-4, 257 passim.	10079474.
76	Tsukamoto N, Imachi M, Uchino H, Ono M, Kamura T, Saito T, Matsukuma K. Modified VAB-3 combination chemotherapy of advanced and recurrent endodermal sinus tumors of the ovary. <i>Gynecol Oncol.</i> 1985 Mar;20(3):336-45.	2579009.
77	Vierikko P, Kauppila A, Vihko R. Cytosol and nuclear estrogen and progesterin receptors and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in non-diseased tissue and in benign and malignant tumors of the human ovary. <i>Int J Cancer.</i> 1983 Oct 15;32(4):413-22.	6311758.
78	Wang PH, Chao HT, Liu RS, Cho YH, Ng HT, Yuan CC. Diagnosis and localization of testosterone-producing ovarian tumors: imaging or biochemical evaluation. <i>Gynecol Oncol.</i> 2001 Dec;83(3):596-8.	11733978.
79	Williams C, Simera I, Bryant A. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010 Mar 17;(3):CD001034. Review.	20238312.
80	Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2001;(1):CD001034. Review. Update in: <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010;(3):CD001034.	11279703.
81	Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2000;(2):CD001034. Review. Update in: <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2001;(1):CD001034.	10796734.
82	Ylagan LR, Middleton WD, Dehner LP. Fine-needle aspiration cytology of recurrent granulosa cell tumor: case report with differential diagnosis and immunocytochemistry. <i>Diagn Cytopathol.</i> 2002 Jul;27(1):38-41.	12112814.
83	Yokoyama Y, Shigeto T, Futagami M, Mizunuma H. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone following carboplatin-paclitaxel administration in a patient with recurrent ovarian cancer. <i>Eur J Gynaecol Oncol.</i> 2005;26(5):531-2.	16285572.
84	Zidan J, Zohar S, Mijiritzky I, Kral S, Bilenca B. Treating relapsed epithelial ovarian cancer with luteinizing hormone-releasing agonist (goserelin) after failure of chemotherapy. <i>Isr Med Assoc J.</i> 2002 Aug;4(8):597-9.	12183859.
85	Zorzou MP, Efstathiou E, Galani E, Bozas G, Kastritis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA, Bamias A. Carboplatin hypersensitivity reactions: a single	15828452.



Nr.	Titel	PMID
	institution experience. J Chemother. 2005 Feb;17(1):104-10.	

Von folgenden 16 Studien wurden die Abstracts angesehen, neun wurden per Abstract ausgeschlossen: In die finale Auswahl kamen sieben Studien aus der PubMed-Auswahl.

**Tabelle 4.3: Aus der PubMed-Auswahl: Per Abstract ausgeschlossene Studien (n=9) und einbezogene Studien (n=7)**

Ausschluss per Abstract	Tangjitgamol S, Hanprasertpong J, Manusirivithaya S, Wootipoom V, Thavaramara T, Buhachat R. Malignant ovarian germ cell tumors: clinicopathological presentation and survival outcomes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010;89(2):182-9.	19961281.
	Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. Cancer Treat Rev. 2008 Feb;34(1):1-12. Epub 2007 Oct 22. Review.	17945423.
	Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):1180-9. Review.	12637488.
	Stuart GC, Dawson LM. Update on granulosa cell tumours of the ovary. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003 Feb;15(1):33-7. Review.	12544499.
	Marinaccio M, Putignano G, Geusa S, Quaranta M, Schönauer LM, Latiano T, Stanziano A, Alfonso R, Del Bianco A. Serum progesterone, estradiol-17beta and testosterone at the time of relapse in patients with epithelial ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2000;21(4):423-5.	11055501.
	Kurabayashi T, Yahata T, Honda A, Tomita M, Yasuda M, Tanaka T. Effect of long-term hormone replacement therapy on the bone in ovariectomized women with cancer. Int J Gynaecol Obstet. 1998 Mar;60(3):271-7.	9544712.
	Bandera CA, Cramer DW, Friedman AJ, Sheets EE. Fertility therapy in the setting of a history of invasive epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1995 Jul;58(1):116-9. Review.	7789877.
	Mählick CG. Plasma steroid hormones in women with epithelial ovarian carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1986;137:1-31.	3468734.
	Katz ME, Schwartz PE, Kapp DS, Luikart S. Epithelial carcinoma of the ovary: current strategies. Ann Intern Med. 1981 Jul;95(1):98-111.	6787963.
Finale Auswahl	Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. Maturitas. 2010 Mar;65(3):190-7. Epub 2009 Dec 16. Review.	20018467.
	Michaelson-Cohen R, Beller U. Managing menopausal symptoms after gynecological cancer. Curr Opin Oncol. 2009 Sep;21(5):407-11. Review.	19587594.
	Biglia N, Mariani L, Marengo D, Robba C, Peano E, Kubatzki F, Sismondi P. Hormonal replacement therapy after gynaecological cancer. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. 2006;46(4):191-6. Review.	17068403.
	Levgur M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies: a review. J Reprod Med. 2004 Oct;49(10):837-48. Review.	15568410.
	Chen X, Feng Y. Effect of progesterone combined with chemotherapy on epithelial ovarian cancer. Chin Med J (Engl). 2003 Mar;116(3):388-91.	12781043.
	Bebar S, Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after epithelial ovarian cancer treatment. Eur J Gynaecol Oncol. 2000;21(2):192-6.	10843485.
	Kaupilla A. Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma. A review of clinical observations. Acta Obstet Gynecol Scand. 1984;63(5):441-50. Review.	6238499.

Die sieben Studien aus der PubMed-Auswahl Studien wurden als PDF-Dateien besorgt und deren Literaturlisten ausgewertet („Cross-References“). Es wurden weitere 13 Studien identifiziert und in die Auswertung einbezogen, so dass in der Summe 20

Arbeiten für Frage 4 vorlagen (siehe 8. „Literatur“).

#### 4. Ergebnis der PDF-Volltext-Auswertung

Zwei Arbeiten wurden aufgrund der Sprache eliminiert: **Lhommé 1 et al. 1997** (französisch mit engl. Abstract) und **Chen et al. 2003** (chinesisch mit engl. Abstract).

Als dritte Arbeit wurde **Eltabbakh et al. 1997** eliminiert, weil der Endpunkt „Rezidiv eines EOCs“ bzw. die Überlebenszeit danach nicht Thema des Artikels war, sondern nur andere Hormoneffekte und die Patienten-Compliance nach deren Verordnung.

Eine weitere Arbeit bezog sich auf einen Kongress-Abstract, ein PDF konnte nicht besorgt werden (**Wiltshaw et al. 1991**). Es handelt sich um eine Präsentation aus der Arbeitsgruppe von Eeles et al. 1991, die das Thema später im Br Med J ausführlich publizierten.

Die Arbeit von **Kaupila et al. 1984** wurde verworfen, da sie die primäre Hormontherapie von Genitalmalignomen zum Thema hat und nicht die Behandlung klimakterischer Beschwerden.

Die Studie von **Kurabayashi et al. 1998** wurde verworfen: Die Untersuchung bezieht sich auf ovariectomierte Frauen, die wegen diverser gynäkologische Malignome einschlägig operiert worden waren. Von den 70 prämenopausalen Frauen der Studie wiesen zwar 23 ein Ovarialkarzinom auf, davon hatten aber nur 2 keine HT nach der OP erhalten. Zielparame-ter der Studie war der durch Hormonmangel bedingte Knochenverlust (Knochendichte), und es wurde auch das Überleben gemessen. Von den Frauen mit Ovarialkarzinom waren zwei verstorben, die beiden Frauen mit Ovarialkarzinom, aber ohne Hormontherapie hatten bis zum Endes des Follow-Ups überlebt.

Es verblieben 14 Studien für den Zeitraum 1980-2011 (Tabelle 4.3)

Kurabayashi T, Yahata T, Honda A, Tomita M, Yasuda M, Tanaka T: Effect of long-term hormone replacement therapy on the bone in ovariectomized women with cancer. Int J Gynaecol Obstet. 1998 Mar;60(3):271-7.PMID:9544712

#### 5. Klassifizierung der gefundenen Arbeiten

Zu den Ergebnissen der Recherche zur Hormontherapie siehe Tabelle 59

#### 6. Vorstellung der Arbeiten

##### 6.1. Originalarbeiten

in chronologischer Folge, siehe auch Tabelle 4.6 (Synopsis mit Bewertung)

Kernaussagen der Original-Studien sind im Originalwortlaut in Tabelle 4.4 wieder gegeben. In Tabelle 4.6 findet sich eine Synopsis der vier Originalarbeiten und eine Bewertung nach dem Schema „sehr gut“ bis „schlecht“, symbolisiert durch +++/++/+/0/-.

Für die Arbeit von Guidozzi wurde ++ vergeben, da zwar RCT, aber geringe Fallzahl (n=125) und nicht verblindet. Bei den übrigen 3 Arbeiten handelt es sich um Beobachtungsstudien (Kohortenstudien), die geringer bewertet wurden: +.

**Wiltshaw et al. 1991**. Es handelt sich um einen Kongress-Abstract, es liegen keine weiteren Informationen vor (zitiert in Schindler et al. 2002). Die Arbeit wurde nicht berücksichtigt.



**Eeles et al. 1991** analysierten retrospektiv die Krankenunterlagen (Patientenakten, Datenbank „Hospital Activity Analysis“, Arzneimittelverordnungsdaten) für alle Frauen, die sich in den Jahren 1972-88 mit einem epithelialen Ovarialkarzinom in ihrer London Klinik vorgestellt hatten. Zusätzlich wurden die einweisenden Ärzte (GPs) angeschrieben, wenn bei den Frauen in den der Klinik zugänglichen Daten keine HT bislang dokumentiert war, um die HT-Expositionsdaten zu vervollständigen. Alle Frauen waren einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie mit totaler Hysterektomie unterzogen worden. Die HT wurde differenziert dokumentiert für erhaltene Estrogene, Gestagene und für Testosteron einschließlich des Therapiestarts und der Therapiedauer. Die Auswertung erfolgte im Cox-Modell, für Confounder wurde adjustiert. Einem Survival Bias wurde begegnet mit zwei differenzierten Analysestrategien: (Frauen im fortgeschrittenen Stadium leben nicht lange genug, um eine HT überhaupt verordnet zu bekommen, wurden deshalb unwillkürlich der nicht-HT-exponierten Gruppe zugeordnet und führen dort zu einer scheinbar höheren Mortalität).

es wurden nur Frauen einbezogen, die mindestens 12 Monate Follow-up aufweisen konnten („Landmark“-Methode), also auch innerhalb dieses Zeitraums nicht verstorben waren. Die Expositionsklassifizierung richtet sich ausschließlich nach der HT-Gabe innerhalb des ersten FU-Jahres. Patientinnen, die erst danach erstmalig HT erhielten, wurden im ersten FU-Jahr als nicht-exponiert berücksichtigt.

Hier wurden die Frauen individuell zeitbezogen eingestuft: In expositionsfreien Zeitintervallen wurde ihre Expositionszeit in der nicht exponierten Gruppe berücksichtigt; wenn unter HT, wurde diese Expositionszeit in der HT-Gruppe berücksichtigt.

*Ergebnisse:* 295 Frauen waren nicht HT-exponiert, 78 Frauen (20,9%) erhielten HT (32 nur Estrogen, 38 Estrogen plus Norgestrel, 6 nur Progestogen und 2 nur Testosteron. Die mediane Zeit bis zum Therapiestart war 135 Monate nach Erstvorstellung in der Klinik, die mediane Therapiedauer 28 Monate, die mediane Follow-up Zeit betrug 42 Monate.

Es zeigte sich in beiden Auswertungsansätzen kein Survival-Unterschied für HT+/HT-: adjustierte zeitbezogene Auswertung: RR: 0,73; 95%-Konfidenzintervall: 0,44-1,2, ebenso kein Unterschied für die Rezidiv-freie Zeit: RR:0,90; 95%-KI: 0,52-1,54 (beide RR-Schätzer also nicht signifikant).

Günstiger erschien die Auswertung der „Landmark“-Methode mit einem RR von 0,63; 95% KI: 0,3-1,34, bei insgesamt noch kleineren Fallzahlen (ebenso wenig signifikant). Auffällig war ein besseres Überleben für die als Gruppe zusammengefassten serösen /mucinösen/ endometroiden Tumore versus der Gruppe der Klarzell- bzw. Adenokarzinome: nicht für andere Faktoren adjustiertes RR: 0,44; 95%-KI: 0,31-0,62, also signifikant protektiv für Frauen mit HT.

Mögliche Verzerrungen: HT-exponierte Frauen waren statistisch signifikant jünger (Trend  $p=0.001$ ), hatten ein günstigeres Tumorstadium ( $p=0.11$ ; also nicht signifikant) und besser differenzierte Tumoren ( $p=0.09$ , nicht signifikant).

Fazit der Studie:

“There is thus no evidence from this study that would indicate that patients who have had a hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for carcinoma of the ovary should be denied hormone replacement therapy.”

.....

“Whether there is a beneficial effect would have to be investigated in a large

randomised controlled trial, and one is currently being proposed. Meanwhile, hormone replacement therapy in these patients will substantially improve their quality of life, particularly in those who prove to be long term survivors.”

**Hierzu Leserbrief: Beral et al. 1999** kritisierten die Aussagen von Eales und forderten einen RCT, bevor Therapieempfehlungen ausgesprochen werden:

“We believe that the influence of hormone replacement therapy on survival cannot be reliably judged from this study, and we agree with the authors that the only way to resolve this question is with a randomised trial.”

**Guidozzi et al. 1999** führten den bisher einzigen vorliegenden RCT zur Frage einer HT nach behandeltem epitheliales Ovarialkarzinom bei Patientinnen ihrer südafrikanischen Klinik durch, um den Einfluss auf das Überleben zu untersuchen. Sie randomisierten 125 Frauen < 60 Jahren, die einer der Autoren im Zeitraum 1987-1994 operiert hatte (bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit totaler Hysterektomie, Omentektomie und Debulking), und die in der Folge Cisplatin und Cyclophosphamid gefolgt von Chlorambucil erhalten hatten: n=59 Frauen erhielten per randomisierter Zuordnung konjugierte Estrogene 6-8 Wochen post-OP oder keine HT (n=66). Nach einem Follow-up von  $\geq 48$  Monaten war kein signifikanter Unterschied festzustellen: Das krankheitsfreie Zeitintervall war in der ERT-Gruppe zwar länger (34 versus 27 Monate für alle Stadien bzw. 25 versus 23 Monate für Patientinnen mit Stadium III), der Unterschied war aber nicht signifikant ( $p=0,79$  bzw. Patientinnen mit Stadium III:  $p=0,82$ ).

Auch das Gesamtüberleben in der HT-Gruppe erschien günstiger: 44 Monate in der HT-Gruppe versus 34 Monate bei den nicht-HT-Exponierten, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant:  $p=0,35$ ). Für Patientinnen im Stadium III betrug das mediane Gesamtüberleben 32 Monate in der HT-Gruppe und 29 Monate in der nicht-HT-Gruppe, ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Guidozzi et al. schlussfolgern, dass eine HT verordnet werden kann zur Besserung der Lebensqualität bei jungen Frauen mit epitheliales Ovarialkarzinom.

Bei der Arbeit von **Bebar et al. 2000** handelt es sich um eine Fallsammlung (n=15) ohne Referenzgruppe aus derselben Klinik wie **Ursic -Vrscaj et al. 2001**, wahrscheinlich auf der Basis von z.T. denselben Individuen. **Bebar et al. 2000** wird hier nicht weiter besprochen, da methodisch unzureichend wegen fehlender Referenzgruppe.

**Ursic -Vrscaj et al. 2001** wählten für eine retrospektive Kohortenstudien aus 65 Patientinnen mit postoperativ verordneter HT mit epitheliales Ovarialkarzinom im Alter von 26 bis 52 Jahren, die sie in Ljubljana von 1987- 1999 operiert hatten, 24 Patientinnen mit serösem Cystadenokarzinom aus. Bei allen 24 waren Estrogene verordnet worden, bei 8 außerdem noch Gestagene.

Je 2 Kontrollen (n=48) wurden gematcht, passend nach Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Jahr der Diagnose, Stadium, Grading, Residualtumor (< 2 bzw. < 5 cm) und Dauer des krankheitsfreien Intervalls bis zum ersten HT-Einsatz.

Das adjustierte relative Risiko durch Tod betrug für Hormon-exponierte  $RR=0,90$ ; 95% KI: 0,24-5,08.

Im Gegensatz zur Studie von Eales 1991 seien ihre beiden Probandengruppen ausgewogen bezüglich möglicher Confounder, die Indikation für eine HT habe man

allein mittels Kupperman-Index entschieden<sup>1</sup>. Auch sei der histologisch untersuchte Typ in ihrer Untersuchung homogen gewesen, was für ihre Untersuchung spräche.

**Mascarenhas et al. 2006** beobachteten in Schweden über 5 Jahre Frauen (Alter: 50- <75 Jahre) im Rahmen einer auf einer Fall-Kontrollstudie aufsetzenden Kohortenstudie mit und ohne HT bezüglich des Auftretens von epithelialen Ovarialkarzinomen bzw. ovariellen Borderlinetumoren (BOT). 649 Frauen mit EOC and 150 Frauen mit BOT wurden eingeschlossen und zur Hormonbehandlung vor und nach der OP befragt, zusätzlich wurden die Patientenakten ausgewertet und Arzneimittelverordnungen berücksichtigt: Alle Patientinnen hatten zu Beginn der Studie noch mindestens ein intaktes Ovar und die Hormoneinnahme wurde untersucht für den Zeitpunkt vor dem Auftreten des primären Ovarialkarzinoms (hier nicht relevant) und nach primär erfolgter Therapie. Ob bei der OP unilateral oder bilateral ovariectomiert wurde, wird nicht mitgeteilt. Die postoperative HT-Expositionsdauer wurde für die Kohortenstudie in 3 Kategorien differenziert: < 1 Jahr, 1- ≤2 Jahre, > 2 Jahre. 74 Frauen hatten sowohl vor als auch nach der OP eine HT-Exposition, weitere 72 Frauen ausschließlich danach. Die übrigen 487 Patientinnen mit EOC waren niemals HT-exponiert.

Es fand sich ein jeweils signifikant erniedrigtes RR für postoperative Hormoneinnahme und Gesamtmortalität: RR=0,55 (95%-KI: 0,35-0,87) für Frauen, die erstmalig postoperativ Hormone eingenommen hatten, und ein RR von 0,59 (95%-KI: 0,39-0,87) für Frauen, die sowohl vor als auch nach der OP Hormone eingenommen hatten. Diese Befunde sind adjustiert für Alter, FIGO-Tumorstadium und WHO-Grading.

Die Autoren können Selektionseffekte bei der Hormon-Verordnung nicht ausschließen, auch hatten 24% der infrage kommenden Patientinnen die Teilnahme an der Studie verweigert, was zur bevorzugten Rekrutierung von Frauen mit besserer Prognose geführt haben kann. Die Autoren schließen mit der Auffassung, dass ein Nutzen durch HT bestehen kann, dass es zu dieser Aussage aber eines Nachweises durch größere RCTs bedürfe:

“Our findings indicate that ..... HT use after diagnosis may be associated with better survival for EOC patients. Large randomized clinical trials on use of HT after EOC diagnosis would be needed to confirm this possible association.”

**6.2. Vorstellung der Reviews** (in chronologischer Folge, siehe auch Tabelle 4.5).

#### **Vorbemerkung:**

Es wurde kein systematischer Review gefunden, nur **Levgur et al 2004** beschreiben ihre Suchabfrage und den untersuchten Zeitraum in Medline. Gepoolte Daten liegen ebenso wenig vor.

Die Reviewarbeiten bringen also keine weiteren Daten zur Überprüfung der Hypothese, dienen aber als Quellen zum Aufspüren von Originalarbeiten. Interessant sind auch die aus den spärlich vorliegenden Originalarbeiten/Daten abgeleiteten Therapieempfehlungen (Tabelle 4.5).

**Petru et al. 1993**, eine Übersichtsarbeit ohne Beschreibung der Recherche oder des überprüften Zeitrahmens, stellen fest, dass bei malignen Tumoren des Ovars, der

<sup>1</sup> Für den Kupperman-Index werden nur Wallungen und Genitalatrophie und weniger die für die Lebensqualität wichtigen psychischen Symptome, wie Schlafstörungen, Nervosität, Verstimmungen usw. berücksichtigt. Im Jahr 1994 wurde der Kupperman-Index unter anderem deshalb von der *Menopause Rating Scale (MRS)* abgelöst.

Tube, Zervix, Vagina und Vulva heute keine Kontraindikationen für eine Substitution bestehen.

Außer Diskussion stehe „die hormonelle Substitution bei postmenopausalen Frauen nach Primärbehandlung eines Malignoms des Ovars, der Tube, der Cervix uteri, der Vagina und der Vulva. Als Quellen für diese Aussage wird Lauritzen 1990 herangezogen. Es wird keinerlei Originalarbeit zitiert.

**Wren 1994**, eine Übersichtsarbeit ohne Beschreibung der Recherche oder des überprüften Zeitrhamens, macht eine Aussage zur Hochdosis-Progestogentherapie des Ovarial-Ca und zitiert Arbeiten, die diese Therapieform unterstützen: Geisler et al. 1985 Rendina GM 1982 und solche, die sich dagegen aussprechen: Slotman BJ et al. 1988 und Slotman BJ et al. 1989.

Zur Hormongabe wegen klimakterischer Beschwerden bezieht er sich auf eine der oben angeführten Original-Arbeiten (Eeles et al. 1991). In seinem Fazit empfiehlt er HT zur Besserung der Lebensqualität und zur Aufrechterhaltung der normalen zellulären Aktivität.

**Burger et al. 1998**, eine Übersichtsarbeit ohne Beschreibung der Recherche oder des überprüften Zeitrhamens, beziehen sich bei ihrer Aussage, es gäbe einige Hinweise („some circumstantial evidence“), dass ERT das Risiko für ein primär auftretendes Ovarialkarzinom nicht erhöhen würde, auf Burger et al. 1998, Hempling et al. 1997 und Lauritzen 1993. Die Frage der Hochdosistherapie mit Estrogen, Progestogen und Anti-Estrogenen zur Therapie des Ovarialkarzinoms nimmt in der Arbeit einen breiteren Raum ein als die Frage zum Hormoneinsatz nach behandeltem Ovarialkarzinom zur Linderung klimakterischer Beschwerden. Die Frage zum Rezidiv-Risiko nach HT sei offen und bedürfe weiterer Untersuchungen. Als einzige der oben angeführten Original-Arbeiten zitieren sie in diesem Kontext Eeles et al. 1991.

**Sittisomwong et al. 2000**, eine Übersichtsarbeit ohne Beschreibung der Recherche oder des überprüften Zeitrhamens, beziehen sich auf zwei der oben angeführten Original-Arbeiten (Eeles et al. 1991, Guidozi et al. 1999) und greifen einen zu Eales 1991 erschienen Leserbrief auf, der die Aussagen von Eeles 1991 kritisch hinterfragt (Beral et al, 1991).

Hohe Evidenz für den Nutzen einer ERT bei Überlebenden mit früherem Ovarialkarzinom habe hingegen die Arbeit von Guidozi et al. 1999.

Es folgen Ausführungen zur Tumorbilogie und dem Einfluss einzelner Hormone auf diverse gynäkologische Tumoren. Die Autoren schließen mit der Aussage, dass ERT kaum dazu neige (unlikely to stimulate), eine postoperativ weiterhin vorliegende Ovarialkarzinom-Erkrankung zu stimulieren. Auch führe ERT nicht zu einem statistisch signifikanten negativen Effekt hinsichtlich der Überlebensdauer. Sie empfehlen eine ERT bei ausgewählten Ovarialkarzinom-Patientinnen: symptomatische Patientinnen, solche mit erhöhtem Koronarrisiko, mit Osteoporose oder Zeichen einer densitometrisch nachgewiesenen Osteopenie. Premenopausale Patientinnen sollten postoperativ eine ERT erhalten. Zurückhaltender formulieren sie den Einsatz für Frauen mit einer endometroiden Histologie, mit gut differenzierten Tumoren oder mit niedrigem Malignitätsgrad, weil diese empfindlicher auf Estrogen reagierten. Der Einfluss auf die CA 125-Spiegel wird beschrieben ebenso wie das zu berücksichtigende Brustkrebsrisiko durch ERT. RCTs seien nötig zur Abklärung.

**Schindler 2002**, eine Übersichtsarbeit ohne Beschreibung der Recherche oder des überprüften Zeitrhamens, beschreibt eine Risikoreduktion um fast 10% für eine Ovarialkarzinomrezidiv nach ERT und einen Rückgang der Morbidität von 29% und bezieht sich dabei auf einen Kongressbericht aus Bangkok (Wiltshaw, Co-Autor der

später erschienenen Arbeit von Eeles 1991) sowie die Arbeiten von Eeles et al. 1991, Guidozi et al. 1999. Weitere Informationen aus dieser Arbeit werden nicht gegeben. Ob der Morbiditätsrückgang sich nur auf Rezidive des Ovarialkarzinoms bezieht oder z.B. auch einen Rückgang menopausaler Beschwerden beinhaltet, bleibt unklar.

**Levgur et al. 2004**, eine Übersichtsarbeit mit Beschreibung der Stichwörter für eine Medline-Recherche und mit Angabe zum überprüften Zeitrahmen (1966-2003), setzen sich kritisch mit der Originalarbeit von Eeles 1991 auseinander. Sie habe zwar keinen Unterschied für Hormoneinnahme gefunden bezüglich der Mortalität, die Erkenntnis beruhe allerdings auf kleinen Fallzahlen und einem nicht randomisierten Design mit nachträglicher (retrospektiver) Auswertung.

Die Originalarbeit von Ursic -Vrscaj 2001 habe nur Patientinnen mit Zystadenokarzinomen eingeschlossen und über einen Zeitraum von bis zu 70 Monaten beobachtet. Die Studie sei klein (24 Patientinnen mit HT) und sie beziehe sich nur auf einen, aber immerhin den häufigsten histologischen Typ. Als beste bislang durchgeführte Studie wird der RCT von Guidozi et al. 1991 erwähnt; sie sei die (bislang) stärkste Aussage, um eine ET nach Ovarialkarzinom zu begründen. Auf den Review von Sittisomwong et al. 2000 wird eingegangen, der keinen negativen Effekt auf das Überleben durch eine ET belegen konnte.

**Biglia et al. 2006**, eine Übersichtsarbeit ohne Beschreibung der Recherche oder des überprüften Zeitrahmens, beziehen sich auf drei der oben angeführten Original-Arbeiten (Eeles et al. 1991, Guidozi et al. 1999, Ursic-Vrscaj 2001). Es gäbe im Übrigen keine biologische Argumentation, dass eine ET ruhende epitheliale Ovarialkarzinom-Zellen stimuliere und es gäbe keine Hinweise für eine klinische Rolle der Hormonrezeptoren bei epithelialen Tumor-Subtypen. Es gäbe daher keine Gründe, warum Frauen nach einem Ovarialkarzinom nicht mit HT behandelt werden sollten, und dies unabhängig vom Tumorstadium.

**Michaelson-Cohen et al. 2009**, eine Übersichtsarbeit ohne Beschreibung der Recherche oder des überprüften Zeitrahmens, weisen auf das mediane Alter der Patientinnen mit Ovarialkarzinom von 63 Jahren hin und heben hervor, dass es trotzdem eine Vielzahl von premenopausalen Frauen mit dieser Erkrankung gäbe. Nicht-epitheliale Ovarialkarzinome würden bei diesen jüngeren Frauen anteilig eine größere Rolle spielen. Sie beziehen sich auf drei der oben angeführten Original-Arbeiten (Eeles et al. 1991, Guidozi et al. 1999, Ursic-Vrscaj 2001). Eine individualisierte Therapieentscheidung hinsichtlich HT wird vorgeschlagen. Es sei vertretbar („reasonable“), gut informierten Patientinnen eine HT zu verordnen.

**Singh et al. 2010**, eine Übersichtsarbeit ohne Beschreibung der Recherche oder des überprüften Zeitrahmens, gehen zunächst auf die histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms ein und die Rolle der Hormone bei der Tumorgenese. Es gäbe keine Hinweise auf initiiierende oder promovierende Eigenschaften für Estrogen bei der Entstehung eines Ovarialkarzinoms. Die Autoren beziehen sich auf alle fünf oben angeführten Original-Arbeiten (Eeles et al. 1991, Guidozi et al. 1999, Bebar et al. 2000, Ursic-Vrscaj et al. 2001, Mascarenhas et al. 2006). Keine dieser Studien habe unerwünschte Effekte für Patientinnen mit Ovarialkarzinom gezeigt. Dies gelte auch für endometroide Ovarialkarzinome, abgeleitet aus Befunden zur Risikobestimmung für das Endometriumkarzinom nach HT (Mascarenhas et al, 2006). Auch für junge Ovarialkarzinom-Patientinnen mit einem ovariellen Keimzelltumor gäbe es keine Hinweise auf adverse HT-Wirkungen. Für Granulosazell-Tumore (ovarielle „sex chord stroma tumors“) gäbe es zwar keine Daten, dennoch würde hier eine Hormonabhängigkeit der Tumoren angenommen und damit sei eine HT nicht indiziert.

## 7. Bewertung und Fazit mit EBM-Level und Grade

Es gibt nur einen RCT mit 125 Patientinnen eines Krankenhauses (Guidozzi et al. 1999), der allerdings ohne Placebo durchgeführt wurde und nicht verblindet war. Zusätzlich liegen 3 (Kohorten-)Beobachtungsstudien vor mit teilweise größeren Fallzahlen (Mascarenhas et al. 2006: 146 Frauen in der postoperativen HT-Gruppe).

Keine der untersuchten Originalarbeiten weist für Frauen, die postoperativ mit einer HT behandelt wurden, ein höheres Ovarialkarzinom-Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko (gesamte Mortalität und Ovarialkarzinom-spezifische Mortalität) aus.

Teilweise sind die Studien sehr klein (z.B. 24 HT-behandelte Frauen in Ursic -Vrscaj et al. 2001), beziehen sich auf premenopausale (Alter < 50 Jahre: Eeles et al. 1991) oder postmenopausale Frauen (Alter 50- <75 Jahre; Mascarenhas et al. 2006) oder schließen beide Gruppen ein (Alter < 60 Jahre; Guidozzi et al. 1999). Die Studien begrenzen sich teilweise auf definierte histologische Subtypen (Ursic -Vrscaj et al. 2001; alle Patientinnen hatten hier ein seröses Zystadenokarzinom) oder beziehen diverse Subtypen eines Ovarialkarzinoms einschließlich Borderline Tumore mit ein (Mascarenhas et al. 2006).

Die Studie von Mascarenhas et al. 2006 besticht durch besonderen Aufwand bei der vollständigen Expositionserfassung und besonders aufwändige statistische Verfahren zur Adjustierung von konfundierenden Risikofaktoren, doch auch hier äußern sich die Autoren in dem Sinne, dass erst RCTs die Frage nach einem Nutzen der HT für die untersuchten Outcomes OS und PFS abschließend werden beantworten können.

Die vorliegenden vier Originalstudien sind also als heterogen bzgl. der untersuchten Populationen zu werten. Die eingangs gestellten Fragen werden wie folgt beantwortet.

Frage	Antwort
Ist es vertretbar, Frauen nach operiertem Ovarialkarzinom eine HT zu verordnen bei klimakterischen Beschwerden?	Es liegt nur schwache Evidenz für oder gegen dieses Vorgehen vor: 1 kleiner nicht-verblindeter RCT und 3 weitere Beobachtungsstudien. Eine Aussage pro oder kontra ist auf dieser Basis nicht möglich.
Erhöht HT das Risiko für ein OC-Rezidiv?	Eher nein, aber: nur schwache Evidenz
Erhöht HT das Risiko für einen Zweittumor?	Bislang keine Daten
Erhöht HT das Mortalitätsrisiko?	Eher nein, aber: nur schwache Evidenz
Lassen sich die Aussagen stratifizieren nach Alter / Menopausenstatus	Nein, der einzige RCT untersuchte Frauen < 60 Jahren, also pre- und postmenopausale Patientinnen, und differenzierte seine Aussage nicht.

Die drei Beobachtungsstudien sind alle nicht frei von möglichen Selektionseffekten. So kann der Anteil der Nichtteilnehmerinnen in der Arbeit von Mascarenhas et al. 2006 zwar beziffert werden (in den anderen Arbeiten ist das weniger klar), die Entscheidung der Ärzte und Patientinnen, eine HT zu verordnen bzw. sich ihr zu unterziehen, kann allerdings nicht losgelöst von der vorherrschenden Symptomatik und dem Gesundheitszustand beurteilt werden.

Die Hypothese, nur Frauen in einem guten Gesundheitszustand (und damit besserer Prognose) bekommen bevorzugt eine HT-Verordnung, während bei Frauen mit schlechtem Gesundheitszustand (und damit schlechterer Prognose) andere Gesundheitsprobleme im Vordergrund stehen, die einer HT im Wege stehen oder die damit verbundenen Beschwerden als nachrangig unberücksichtigt lassen, kann mit Beobachtungsstudien nicht entkräftet werden. Es sind daher RCTs mit hinreichender Fallzahl, ausreichend großen Subgruppen bezüglich Alter und histologischer Subtypen zu fordern, bevor die Frage eines Nutzens durch HT sicher beantwortet werden kann.

Diese RCTs sollten Fragen zur Lebensqualität, insbesondere zu klimakterischen Beschwerden, beinhalten und nach Möglichkeit hier eine Schaden-Nutzen Abwägung ermöglichen.

Nach den Oxford-Kriterien<sup>2</sup> kommt für Frage 4 der Level „2b“ infrage.

Als „Grade“ für eine Empfehlung wird „B“ für HT nach operiertem Ovarialkarzinom vorgeschlagen, dargestellt durch einen aufwärts gerichteten Pfeil ↑ (siehe Anhang).

Quelle:

Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD for the GRADE Working Group : Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations CMAJ, 2003; 169 (7) 677-80.

Oxford EBM Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of Clinical Decision Rule " or validated on split-sample only

Oxford EBM Grade	Grades of Recommendation
B	Consistent level 2 or 3 studies <i>or</i> extrapolations from level 1 studies

<sup>2</sup> <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Tabelle 4.5: Bezug der Review-Arbeiten zu den vorhandenen Originalarbeiten (4 ausgewählte und 2 verworfene Originalarbeiten).

Übersichtsarbeit (Review) Erstautor und Jahr	Petru E et al, 1993	Wren 1994	Burger CW et al, 1999	Sittisom- wong T et al, 2000	Schindler AE, 2002	Levgur M, 2004	Biglia N, 2006	Michaelson- Cohen R et al, 2009	Singh P et al, 2010
PubMed ID	8146998	11055480	10465374	11578411	11955798	15568410	17068403	19587594	20018467
Studientyp	selektive Review	selektive Review	selektive Review	selektive Review	selektive Review	selektive Review	selektive Review	selektive Review	selektive Review
Suchstrategie	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Pubmed+cro ss references, Stichworte benannt	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
untersuchte Zeitspanne	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	1966-2003	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
Aussage zur Hormon- therapie des Ovarialtumors	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Originalarbeiten zum Hormontherapie wegen menopausaler Beschwerden: Erstautor und Jahr									
Wiltshaw E et al,1991 (verworfen)	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Eeles RA et al, 1991	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Guidozzi F et al, 1999	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Bebar S et al, 2000 (verworfen)	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Ursic-Vrscaj M et al, 2001	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Mascarenhas C et al, 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	+



**Tabelle 4.6: Fazit der Original-Arbeiten**

Erst-Autor, Jahr	Fazit des/der Autoren im Originalwortlaut
Eeles RA et al, 1991	This study shows that hormone replacement therapy is unlikely to have a detrimental effect on the prognosis of patients with ovarian cancer, but this would be shown conclusively only by a randomised controlled trial.
Guidozzi F et al, 1999	Postoperative estrogen replacement therapy did not have a negative influence on the disease free interval and overall survival of ovarian carcinoma survivors. Following the preliminary analysis of our study, we have for the last 2 years been routinely offering all our patients with ovarian carcinoma postoperative ERT. Until larger studies contradict our findings, we feel that this is the appropriate policy, the primary intention being to improve quality of life.
Ursic-Vrscaj M et al, 2001	The results of our small study are only preliminary and suggest that HT does not have a pronounced effect on survival. A single center can scarcely obtain a sufficient number of such a specific group of cancer patients; therefore, the collaboration of different institutions, preferably in a randomized, controlled trial, is needed for more reliable results.
Mascarenhas C et al, 2006	Women using HT after diagnosis had a better survival than women with no use, but we cannot rule out that this latter finding may reflect a subtle selection process. Our findings indicate that use of HT ....after diagnosis may be associated with better survival for EOC patients. Large randomized clinical trials on use of HT after EOC diagnosis would be needed to confirm this possible association.

**Tabelle 4.7: Fazit der Review-Arbeiten**

Erst-Autor, Jahr	Fazit des/der Autoren im Originalwortlaut
Petru E, 1993	Nutzen steht außer Frage
Wren 1994	With the above comforting thoughts in mind, it is appropriate that all women who have had treatment for ovarian malignancy be offered hormonal therapy for estrogen-deficiency symptoms.
Burger CW 1999	In conclusion, HT cannot be withheld if there is a strong indication for its use in patients with ovarian cancer since there is certainly no evidence that supports worsening of ovarian cancer prognosis as a result of HT use
Schindler AE, 2002	Overall, it appears, that in women with .....ovarian and tubal cancer individually adjusted HT can be employed for the benefit and well-being of these patients considering psychosomatic, functional and organic aspects.
Sittisomwong 2000	ERT is unlikely to stimulate residual disease and has no statistically significant negative effect on the survival of treated ovarian cancer patients..... We recommend ERT in selected ovarian cancer patients: symptomatic, high risk of coronary artery disease, osteoporosis or osteopenia, premenopausal. However, ovarian cancer patients with endometrioid subtypes, well-differentiated tumours and ovarian tumours or of low malignant potential may have tumours which are more sensitive to estrogen.
Biglia N, 2006	As far as we know today, there is nothing to show that HT should not be used in women treated for ovarian cancer, independently from tumour stage.
Levgur M, 2004	The core question, ET for patients with disease, has been addressed so far by 2 studies that failed to prove any unwarranted outcome (Eales 1991,Ursic-Vrscaj 2001). More prospective, randomized and case control studies are needed.
Michaelson-Cohen R, 2009	Until more evidence becomes available, the current overall consensus is that HT is acceptable for ovarian cancer patients who exhibit troublesome menopausal symptomatology. Further studies are needed to clearly delineate specific contraindications. The histologic type of the tumor may be an important factor to consider prior to the initiation of such therapy. Nonepithelial ovarian cancers are more common in young women, and the issue of HT is more imperative in these patients. An individualized approach is encouraged in these cases.
Singh P, 2010	The available knowledge does not support the widespread concern about HT for the majority of gynaecological malignancies. As maintaining quality of life and minimising the physical and psychological impact of treatment side effects is one of the most important factors in cancer care it should therefore be imperative to give patients unbiased information about their individual cancer which in most cases will allow them to use HT without any adverse effect on their survival.

Tabelle 4.8: Synopsis der Originalarbeiten

Autor, Jahr, Land, Anzahl Institutionen	Alter Pat (Range)	Studientyp	Anzahl Pat. HT+ HT -	OP	Endpunkte	Tumor-Stadium (FIGO)	Histologie für HT+ / HT- n [%]	Typ HT E=Estrogen P=Gestagen T=Testosteron	Beginn HT, Range	Dauer HT, Range	FU Dauer, Range	Rezidiv - Ereignisse	Tod für HT+ / HT- (Ereignisse)	Zeit bis Rezidiv ; Zeit bis Tod (media ne)	Ergebnis für HT+ / HT- (95% KI)	Bewertung für LL: Qualität (+++/++ /+ /0/-)
Eales 1991 UK 1	< 50 J	retrospektive Kohortenstudie ein Hospital	78 : 295	bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Hysterektomie	Tod (gesamt, D) Rezidiv reies Überleben (DFS)	1-2: 55%; 3-4: 45%	Serös 26 (33%) 111 (38%) Mucinös 23 (30%) 64 (22%) Endometrioid 11 (14%) 34 (11%) Adenoca. 14 (18%) 73 (25%); Klarzell 4 (5%) 13 (4%)	orales E:32; E+P: 38 T:2; P:6	135 Tage (0-4845)	28 (1-200 mo)	Median 42 (1-216 mo)	keine Angabe	HT+: 17 (21,8%); HT-: 14749,8%)	-	OS 0,73 (0,44-1,20) PFS: 0,90 (0,52-1,54)	+
Guidozzi 1999 Südafrika 1	< 59 J	RCT ohne Placebo / Verblindung, intention-to-treat, ein Hospital	59 : 66	bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Omentektomie+Debulking	Rezidiv, Tod	1-2: 27%; 3-4: 73%	Serös 39 (66%) 46 (70%); Mucinös 16 (27%) 11 (16.5%); Endometrioid 2 (3.5%) 7 (10.5%); Adenoca. Keine ! Klarzell 2	konjugiertes Estrogen	2 mo post-OP	?	?	HT+: 32 (54%); HT-: 41 (62%)	HT+: 32 (54%); HT-: 41 (62%)	PFS: HT+: 34 mo HT-: 27 mo OAS: HT+: 44 mo HT-: 34 mo	PFS: p=0,785; OS: p=0,354	++

Autor, Jahr, Land, Anzahl Institutionen	Alter Pat (Range)	Studientyp	Anzahl Pat. HT+ HT-	OP	Endpunkte	Tumor-Stadium (FIGO)	Histologie für HT+ / HT- n [%]	Typ HT E=Estrogen P=Gestagen T=Testosteroneon	Beginn HT, Range	Dauer HT, Range	FU Dauer, Range	Rezidiv - Ereignisse	Tod für HT+ / HT- (Ereignisse)	Zeit bis Rezidiv ; Zeit bis Tod (media ne)	Ergebnis für HT+ / HT- (95% KI)	Bewertung für LL: Qualität (+++/++ /+/0/-)
							(3.5%) 2 (3%)									
Mascarenhas 2006 Schweden national	50- <60 J	prospektive Kohortenstudie, nationales Register	171 HT danach + : 317 danach HT-	mindestens ein intaktes Ovar bei Studienbeginn	Tod	?	488 invasive EOC; 150 BOT  Seröse EOC: 82 (48,0%) 162 (33,6) Mucinös 16 (9,2%) 29 (35,6%); Endometri. 59 (34,5%) 70 (45,7%) andere 14 (8,2%) 56 (14,3%)	equines Estrogen	?	?	5 J	?	HT nur nach Diagnose: 0,59 (0,39-0,87) HT vor und nach Diagnose: 0,55 (0,35-0,87)	?	PFS: HT+:34 mo HT-: 27 mo	+
Ursic-Vrscaj 2001 Slowenien 1	Mittel: HT+: 41 J (27-51 J); HT-: 43 J	retrospektive Kohortenstudie, ein Hospital	24 : 48	< 2cm: 96%	Rezidiv Tod Zeit zum R Zeit zum T	1:41, 7% 2:12, 5% 3:45, 8%	nur seröses Cystadeno-Ca, alle anderen ausgeschlossen	E: 16; E+P: 8	21 Mo post OP (1-25 Mo)	24 Mo post OP (1-70 Mo)	Mittel: HT+: 49 mo (11-141 mo); HT-: 48	HT+: 5 von 24; HT-: 15 von 48	HT+: 5 von 24; HT-: 9 von 48	HT+:3 4 Mo HT-: 27 Mo	OAS: 0,90 (0,24-5,08)	+

Autor, Jahr, Land, Anzahl Institutionen	Alter Pat (Range)	Studientyp	Anzahl Pat. HT+ / HT -	OP	Endpunkte	Tumor-Stadium (FIGO)	Histologie für HT+ / HT- n [%]	Typ HT E=Estrogen P=Gestagen T=Testosteroneon	Beginn HT, Range	Dauer HT, Range	FU Dauer, Range	Rezidiv - Ereignisse	Tod für HT+ / HT- (Ereignisse)	Zeit bis Rezidiv ; Zeit bis Tod (media ne)	Ergebnis für HT+ / HT- (95% KI)	Bewertung für LL: Qualität (+++/++ /+ /0/-)
	(22-59 J)										49 mo (4-156 mo)					

----- E = Estrogen, P = Progesteron, T = Testosteron. -----

## 8. Literatur:

### Originalarbeiten (n=5) und ein Leserbrief (n=1)

Beral V, Darby S, Cuzick J: Hormone replacement therapy and ovarian cancer. *BMJ*, 1991, 302,790 (letter, bezieht sich auf Eeles et al. 1991.)

Bebar S, Ursic-Vrscaj M. Hormone replacement therapy after epithelial ovarian cancer treatment. *Eur J Gynecol Oncol* 2000;21:192-6.

Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, Harmer CL, Blake PR, Chilvers CE. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *Brit Med J* 1991;302:259-302.

Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86:1013-8

Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, Weiderpass E. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006;119:2907-15.

Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001; 8:70-75.

### Übersichtsarbeiten (n=9)

Biglia N, Mariani L, Marengo D, Robba C, Peano E, Kubatzki F, Sismondi P. Hormonal replacement therapy after gynaecological cancer. *Gynekol Geburtshilfliche Rundsch* 2006; 46:191-196.DOI: 10.1159/000095727

Burger CW, van Leeuwen FE, Scheele F, Kenemans P. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy. *Maturitas* 1999;32:69-76.

Levgur M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies: a review. *J Reprod Med*. 2004 Oct;49(10):837-48. Review

Michaelson-Cohen R, Beller U. Managing menopausal symptoms after gynecological cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009 Sep;21(5):407-11. Review. PubMed PMID: 19587594.

Petru E, Lahousen M, Urdl W, Luschin G, Pickel H. Hormone substitution in patients after primary treatment of gynecologic malignancies. *Wien Med Wochenschr*. 1993;143(21):539-41.

Schindler AE. Hormone replacement therapy (HT) in women after genital cancer. *Maturitas* 41 Suppl. 1 (2002) S105-S111

Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2010 Mar;65(3):190-7. Epub 2009 Dec 16. Review.

Sittisomwong T, Suneja A, Kudelka AP, Verschraegen CF, Kavanagh JJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(4):348-54

Wren BG. Hormonal therapy following female genital tract cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:217-24.

**Verworfenne Arbeiten (n=5)**

Chen X, Feng Y. Effect of progesterone combined with chemotherapy on epithelial ovarian cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2003 Mar;116(3):388-91. Chinese.

Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Aiduk C. Estrogen replacement therapy following oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:103-7

Kaupilla A. Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma. A review of clinical observations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1984;63(5):441-50. Review. PMID:6238499

Lhommé C, Delalogue S, Gonçalves E, Taléa V, Pautier P. [Are there any arguments against hormone replacement therapy after treatment of ovarian adenocarcinoma?]. *Bull Cancer*. 1997 Oct;84(10):981-6. Review. French.

Wiltshaw E. Estrogen-progestin substitution therapy following treatment for ovarian cancer. *Proceedings of the Eleventh International Menopause Congress*. Bangkok;1991

**Literatur: aus Originalarbeiten oder Übersichtsarbeiten zitiert**

Burger CW, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement therapy and cancer of the female genital tract and the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:41-5.

Geisler HE. The use of high-dose megestrol acetate in the treatment of ovarian adenocarcinoma *Semin Oncol* 1985; 12 (Suppl.): 20-2. PMID: 3975647

Hempling RE, Wong C, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ. Hormone replace therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. *Obstet Gynecol* 1997;89:1012-6.

*Obstet Gynecol* 1997;89:1012-6. Lauritzen C: Hormonale Kontrazeption und Estrogensubstituion in der Postmenopause im Zusammenhang mit malignen Tumoren *Zentralblatt für Gynäkologie* 1990: 112:1071-1090; ohne PMID

Lauritzen C. Oestrogensubstitution in der Postmenopause vor und nach behandeltem Genital- und Mammakarzinom. In: Lauritzen C, editor. *Menopause.Hormonsubstitution heute*. Basel: Aesopus Verlag, 1993:76-88.

Rendina GM, Donadio C, Giovannini M. Steroid receptors and progestinic therapy in ovarian endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1982; 3: 241-6. PMID:6220903

Slotman BJ, Kuhnel R, Rao BR, Dijkhuizen MD, de Graaf J, Stolk JG. Importance of steroid receptors and aromatase activity in the prognosis of ovarian cancer: high tumour progesterone levels correlate with longer survival. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 76-81. PMID:2703171

Slotman BJ, Rao BR. Ovarian cancer: review. *Anticancer* 1988;8: 417-34.

**Anhang 1: Oxford EBM-Kriterien (Level) und Empfehlungen (Grade)**

aus: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (6.5.2011)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; Clinical Decision Rule " validated in different populations
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval"i)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; Clinical Decision Rule " validated in a single population
1c	All or none§	All or none case-series
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of Clinical Decision Rule " or validated on split-sample§§§ only
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies	
3b	Individual Case-Control Study	
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
"	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
"i	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
" "	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
"i"i	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.



" " "	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
" " " "	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

### Anhang 2: Oxford Grades of Recommendation

<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (6.5.2011)

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies <i>or</i> extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies <i>or</i> extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence <i>or</i> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

*"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation*

### Anhang 3:

#### Abkürzungen:

BOT	Borderlinetumoren
EBM	Evidence Based Medicine
EOC	epitheliales Ovarialkarzinom
ERT	Estrogensatztherapie
GP	General Practitioner (s) Hausärzte in England
HR	Hazard Ratio (Synonym: relatives Risiko)
H(R)T	Hormonersatztherapie, Hormontherapie
KI	Konfidenzintervall (hier: immer 95%)
LL	Leitlinie
OC	Ovarialkarzinom

---

OP	Operation
OS	Overall Survival
PICO	EBM-Auswertungsraster: Patient / Intervention / Comparator /Outcome
PFS	progressionsfreies Survival
RCT	Randomisierte klinische Studie (Randomised Clinical Trial)
RR	relatives Risiko (Synonym: Hazard Ratio)

## 11.5. Formblatt zur Erklärung von Interessenkonflikten

### Erklärung über Interessenkonflikte

#### Leitlinie

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

(Leitlinienkoordinator)

#### Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z.B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z.B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen. Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

## Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb **der letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder CoAutorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

### **Bewertung**

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

Nein

Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z.B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Ort, Datum

Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift

Adresse (Einrichtung, Strasse, Ort, Emailadresse)

## 12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Konsentierete Schlüsselfragen und Bearbeitungsweise .....	9
Tabelle 2: Ergebnisse der methodischen Leitlinienbewertung (Version 1; 2013).....	18
Tabelle 3: nach Publikation der Version 1(2013) aktualisierte Leitlinie (ohne erneute Bewertung)...	18
Tabelle 4: Schema der Evidengraduierung nach SIGN: .....	21
Tabelle 5: Ergebnis der Literaturrecherche zur pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren....	48
Tabelle 6: Untersuchte prognostischen Faktoren in den systematischen Reviews .....	50
Tabelle 7: Evidenztabelle der randomisierten Primärstudien zur pathologischen Diagnostik und Prognosefaktoren (ab 2007).....	54
Tabelle 8: Synopse Guidelines / Cochrane Review zum Umfang des operativen Stagings / Management inklusive Aussage zur Laparoskopie.....	56
Tabelle 9: PICO-Schema zur Fragestellung zur laparoskopischen Primär-OP.....	62
Tabelle 10: Ergebnis der Literaturrecherche zur operativen Therapie .....	62
Tabelle 11: Evidenztabelle der sytematischen Übersichtsarbeiten zur operative Therapie.....	65
Tabelle 12: Evidenztabelle der Primärstudien zur operativen Therapie .....	69
Tabelle 13: Leitlinienaussagen zum Management des inkomplett operierten frühen OC.....	69
Tabelle 14: Leitlinienaussagen zur fertilitätserhaltenden Operation beim frühen OC.....	70
Tabelle 15: Leitlinienaussagen zu endoskopischen Operationsverfahren beim frühen OC .....	71
Tabelle 16: Systematische Reviews, HTA-Berichte zu endoskopischen Operationsverfahren beim frühen OC .....	71
Tabelle 17: Leitlinienaussagen zu operativen Therapiezielen beim fortgeschrittenem OC .....	72
Tabelle 18: Systematische Reviews, HTA-Berichte zu operativen Therapiezielen beim fortgeschrittenem OC .....	73
Tabelle 19: Leitlinienaussagen zu multiviscerale Resektionen beim fortgeschrittenen OC .....	73
Tabelle 20: Systematische Reviews, HTA-Berichte zu multiviscerale Resektionen beim fortgeschrittenen OC.....	74
Tabelle 21: Leitlinienaussagen zum Vorgehen bei inadäquat operiertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom .....	74
Tabelle 22: Leitlinienaussagen zur neoadjuvanten Chemotherapie bei fortgeschrittenen OC .....	75
Tabelle 23: PICO-Schema zur Recherche der Fragestellung .....	75

Tabelle 24: Ergebnis der Literaturrecherche zur neoadjuvanten Chemotherapie beim fortgeschrittenen OC.....	76
Tabelle 25: Evidenztabelle der systematischen Übersichtsarbeiten zu neoadjuvanter Chemotherapie und Interval Debulking Surgery.....	77
Tabelle 26: Evidenztabelle zu Primärstudien zu neoadjuvanter Chemotherapie und Interval Debulking Surgery.....	80
Tabelle 27: Leitlinienaussagen zur die Second-Look-OP .....	82
Tabelle 28: Leitlinienaussagen zu Subgruppen, die nicht von adjuvanter Chemotherapie profitieren .....	83
Tabelle 29: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zu Subgruppen, die nicht von adjuvanter Chemotherapie profitieren.....	84
Tabelle 30: Angaben von Studien zur adjuvanten Chemotherapie aus Winter-Roach et al. 2009 .....	84
Tabelle 31: Leitlinienaussagen zur optimalen systemischen Therapie beim frühen OC .....	86
Tabelle 32: : Leitlinienaussagen zur systemischen Standardtherapie beim fortgeschrittenen OC ....	87
Tabelle 33: Evidenztabelle zu systematischen Übersichtsarbeiten zur systemischen Therapie beim fortgeschrittenen OC.....	88
Tabelle 34: Leitlinienaussagen zu Dosisdichte und Dosisintensität beim fortgeschrittenen OC.....	89
Tabelle 35: Evidenztabelle der Primärliteratur zu Dosisdichte und Dosisintensität .....	89
Tabelle 36: Leitlinienaussagen zur Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beim fortgeschrittenem OC .....	92
Tabelle 37: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zu Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapien beim fortgeschrittenem OC.....	92
Tabelle 38: Evidenztabelle Primärliteratur zu Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapien beim fortgeschrittenem OC .....	93
Tabelle 39: Evidenztabelle von Primärstudien zu Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapien beim fortgeschrittenem OC .....	96
Tabelle 40: Leitlinienaussagen zum Therapiemonitoring beim fortgeschrittenen OC .....	102
Tabelle 41: : Leitlinienaussagen zur Definition von Rezidivpopulationen und Therapieindikationen .....	103
Tabelle 42: Leitlinienaussagen zu Standardtherapie in der Rezidivsituation .....	104
Tabelle 43: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zur Standardtherapie in der Rezidivsituation.....	104
Tabelle 44: Evidenztabelle zu Primärliteratur wenn eine Platin-haltige-Therapie keine Option ist (ehemals platin-resistentes Rezidiv).....	105

Tabelle 45: Evidenztabelle zu Primärliteratur Rezidivtherapie basierend auf einer erneuten platinhaltigen Therapie (ehemals platin-sensitives Rezidiv).....	107
Tabelle 46: Leitlinienaussagen zum Stellenwert der Rezidivoperation.....	109
Tabelle 47: Evidenztabelle von systematischen Reviews zum Stellenwert der Rezidivoperation.....	110
Tabelle 48: Evidenztabelle von Primärstudien zum Stellenwert der Rezidivoperation .....	110
Tabelle 49: Ausgeschlossene Primärstudien zum Thema Rezidivoperation .....	111
Tabelle 50: Evidenztabelle von Primärstudien zum Vorgehen bei high grade serösem platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv mit BRCA-Mutation .....	113
Tabelle 51: Leitlinienaussagen zur palliativen Betreuung .....	114
Tabelle 52: Evidenztabelle von systematischen Reviews zur palliative Betreuung .....	116
Tabelle 53: Leitlinienaussagen zur Rehabilitation beim OC.....	117
Tabelle 54: Leitlinienaussagen zu Zielen in der Nachsorge bei OC.....	117
Tabelle 55: Leitlinienaussagen zu Untersuchungen in der Nachsorge.....	118
Tabelle 56: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zu Untersuchungen in der Nachsorge.....	119
Tabelle 57: Leitlinienaussagen zu psychoonkologischer und psychosozialer Unterstützung beim OC .....	119
Tabelle 58: PICO-Schema der Fragestellung zur Hormontherapie.....	121
Tabelle 59: Ergebnisse der Recherche zur Hormontherapie.....	121
Tabelle 60: Evidenztabelle der Primärstudien zur Hormontherapie .....	124
Tabelle 61: Leitlinienaussagen zur Betreuung von Langzeitüberlebenden .....	128
Tabelle 62: Leitlinienaussagen zum Zeitpunkt der Palliativmedizin.....	129
Tabelle 63: Leitlinienaussagen zu Bedarf und Symptomcluster in der Palliativsituation.....	130
Tabelle 64: Leitlinienaussagen zur Definition von BOT.....	131
Tabelle 65: Leitlinienaussagen zum Umfang der operative Therapie von BOT.....	131
Tabelle 66: Evidenztabelle der Primärstudien zu Borderlinetumoren.....	132
Tabelle 67: Leitlinienaussagen zu Voraussetzungen fertilitätserhaltender Operationen beim BOT	133
Tabelle 68: Leitlinienaussagen zur systemischen Therapie bei BOT .....	134
Tabelle 69: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zur systemischen Therapie bei BOT .....	134
Tabelle 70: Evidenztabelle von systematischen Übersichtsarbeiten zur systemischen Therapie von Keimzelltumoren .....	136



Tabelle 71: Leitlinienaussagen zu Versorgungsstrukturen beim OC.....	137
Tabelle 72: Leitlinienaussagen zu Qualitätsparametern des Operationserfolgs.....	138
Tabelle 73: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade.....	139
Tabelle 74: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke .....	142
Tabelle 75: Recherchestrategie, Suchdatum und Trefferzahlen der Recherche nach Qualitätsindikatoren.....	143
Tabelle 76: Kriterien der formalen Bewertung der potentiellen Qualitätsindikatoren .....	145
Tabelle 77: offengelegte Interessenkonflikte der Beteiligten an der Leitlinienerstellung .....	147

## 13. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe*. 2015 [cited 2016 August, 18]; Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html).
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *SIGN #75: Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline*. 2003: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, .
3. The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre, *Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer*. 2004: National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.
4. NICE. *NICE Clinical Guideline 122. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer*. 2011 [cited 2012 September 7]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG122>.
5. IQWiG, *Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom*. 2011.
6. Medeiros, L.R., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. CD005344.
7. Ang, C., et al., *Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(4): p. CD007697.
8. Peng, L.H., X.Y. Chen, and T.X. Wu, *Topotecan for ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD005589.
9. Williams, C., I. Simera, and A. Bryant, *Tamoxifen for relapse of ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD001034.
10. Galaal, K., et al., *Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. CD007822.
11. Kucukmetin, A., et al., *Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): p. CD007792.
12. Kew, F., et al., *Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(6): p. CD006119.
13. Faluyi, O., et al., *Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007696.
14. Abdul Razak, A.R., et al., *Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(3): p. CD007584.
15. Menon, U., et al., *Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen*

- of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*, 2009. **10**(4): p. 327-40.
16. Kobayashi, H., et al., *A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan*. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. **18**(3): p. 414-20.
  17. Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. *JAMA*, 2011. **305**(22): p. 2295-303.
  18. Fung, M.F., et al., *Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2004. **26**(8): p. 717-28.
  19. van Nagell, J.R., Jr., et al., *Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening*. *Obstet Gynecol*, 2011. **118**(6): p. 1212-21.
  20. Timmerman, D., et al., *Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(6): p. 681-90.
  21. Timmerman, D., et al., *Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. **16**(5): p. 500-5.
  22. Tailor, A., et al., *Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. **21**(4): p. 378-85.
  23. Force, U.S.P.S.T., *Screening for ovarian cancer: recommendation statement*. *Ann Fam Med*, 2004. **2**(3): p. 260-2.
  24. Force, U.S.P.S.T., *Screening for ovarian cancer: recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force*. *Am Fam Physician*, 2005. **71**(4): p. 759-62.
  25. Menon, U., et al., *Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(31): p. 7919-26.
  26. Buys, S.S., et al., *Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. **193**(5): p. 1630-9.
  27. Fields, M.M. and E. Chevlen, *Ovarian cancer screening: a look at the evidence*. *Clin J Oncol Nurs*, 2006. **10**(1): p. 77-81.
  28. Kyrgiou, M., et al., *Ovarian cancer screening*. *Anticancer Res*, 2006. **26**(6C): p. 4793-801.
  29. van Nagell, J.R., Jr., et al., *Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened*. *Cancer*, 2007. **109**(9): p. 1887-96.
  30. Partridge, E., et al., *Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial*. *Obstet Gynecol*, 2009. **113**(4): p. 775-82.
  31. Jacobs, I.J., et al., *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 945-56.
  32. Weissfeld, J.L., et al., *Adherence to repeat screening flexible sigmoidoscopy in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*. *Cancer*, 2002. **94**(10): p. 2569-76.
  33. Drescher, C.W., et al., *Compliance of average- and intermediate-risk women to semiannual ovarian cancer screening*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. **13**(4): p. 600-6.
  34. Andriole, G.L., et al., *The prostate, lung, colon, and ovarian (PLCO) cancer screening trial: Status and promise*. *Urol Oncol*, 2004. **22**(4): p. 358-61.
  35. Moore, S.M., et al., *Image quality assurance in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial network of the National Lung Screening Trial*. *J Digit Imaging*, 2005. **18**(3): p. 242-50.
  36. Rufford, B.D., I.J. Jacobs, and U. Menon, *Feasibility of screening for ovarian cancer using symptoms as selection criteria*. *BJOG*, 2007. **114**(1): p. 59-64.
  37. Pinsky, P.F., et al., *Enrollment of racial and ethnic minorities in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*. *J Natl Med Assoc*, 2008. **100**(3): p. 291-8.
  38. Lamerato, L.E., et al., *Recruitment in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial: the first phase of recruitment at Henry Ford Health System*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. **17**(4): p. 827-33.
  39. Crosswell, J.M., et al., *Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening*. *Ann Fam Med*, 2009. **7**(3): p. 212-22.
  40. Valentin, L., et al., *Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **34**(3): p. 345-54.
  41. Brown, P.O. and C. Palmer, *The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection*. *PLoS Med*, 2009. **6**(7): p. e1000114.

42. Nelson, A.E., J.E. Francis, and H. Zorbas, *Population screening and early detection of ovarian cancer in asymptomatic women*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. **49**(5): p. 448-50.
43. Barrett, J., et al., *Pathways to the diagnosis of ovarian cancer in the UK: a cohort study in primary care*. BJOG, 2010. **117**(5): p. 610-4.
44. Nyante, S.J., et al., *Pathologic findings following false-positive screening tests for ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial*. Gynecol Oncol, 2011. **120**(3): p. 474-9.
45. Burnell, M., et al., *Impact on mortality and cancer incidence rates of using random invitation from population registers for recruitment to trials*. Trials, 2011. **12**: p. 61.
46. Haites NE, B.R., Campbell H, Clark C, Davidson R, Davis J, , *Guidelines for regional genetic centres on the implementation of genetic services for breast, ovarin and colorectal cancer families in Scotland*. CME Journal of Gynaecologic Oncology, 2000. **5**(3): p. 291-307.
47. Karlan, B.Y., et al., *Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(4): p. 917-28.
48. Moller, P., et al., *The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prospective series*. Eur J Cancer, 2001. **37**(8): p. 1027-32.
49. Taylor, L. and H. Schwarz, *Identification of a soluble OX40 isoform: development of a specific and quantitative immunoassay*. J Immunol Methods, 2001. **255**(1-2): p. 67-72.
50. van der Velde, N.M., et al., *Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers?* Int J Cancer, 2009. **124**(4): p. 919-23.
51. Booth, S.J., et al., *The accurate staging of ovarian cancer using 3T magnetic resonance imaging--a realistic option*. BJOG, 2008. **115**(7): p. 894-901.
52. Bristow, R.E., et al., *Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT*. Gynecol Oncol, 2003. **90**(3): p. 519-28.
53. Buy, J.N., et al., *Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US*. Radiology, 1991. **178**(3): p. 811-8.
54. Forstner, R., et al., *Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging*. Radiology, 1995. **197**(3): p. 619-26.
55. Forstner, R., et al., *ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up*. Eur Radiol, 2010. **20**(12): p. 2773-80.
56. Gu, P., et al., *CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Radiol, 2009. **71**(1): p. 164-74.
57. Hricak, H., et al., *Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging--multivariate analysis*. Radiology, 2000. **214**(1): p. 39-46.
58. Kinkel, K., et al., *Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis*. Radiology, 2005. **236**(1): p. 85-94.
59. Meyer, J.I., et al., *Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(4): p. 875-8.
60. Nam, E.J., et al., *Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(3): p. 389-94.
61. Peng, N.J., et al., *Early detection of recurrent ovarian cancer in patients with low-level increases in serum CA-125 levels by 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography*. Cancer Biother Radiopharm, 2011. **26**(2): p. 175-81.
62. Risum, S., et al., *Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(4): p. 600-4.
63. Salani, R., et al., *Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2008. **108**(2): p. 271-5.
64. Takekuma, M., et al., *Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer*. Int J Clin Oncol, 2005. **10**(3): p. 177-81.
65. Torizuka, T., et al., *Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(6): p. 797-803.
66. Yuan, Y., et al., *Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of*

- metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis.* Eur J Radiol, 2012. **81**(5): p. 1002-6.
67. Axtell, A.E., et al., *Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(4): p. 384-9.
68. Bristow, R.E., et al., *A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography.* Cancer, 2000. **89**(7): p. 1532-40.
69. Byrom, J., et al., *Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy?* BJOG, 2002. **109**(4): p. 369-75.
70. Dowdy, S.C., et al., *The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma.* Cancer, 2004. **101**(2): p. 346-52.
71. Ferrandina, G., et al., *Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective trial.* Br J Cancer, 2009. **101**(7): p. 1066-73.
72. Gemer, O., et al., *A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer.* Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(10): p. 1109-12.
73. Jung, D.C., et al., *Multidetector CT predictors of incomplete resection in primary cytoreduction of patients with advanced ovarian cancer.* Eur Radiol, 2010. **20**(1): p. 100-7.
74. Kinkel, K., et al., *US characterization of ovarian masses: a meta-analysis.* Radiology, 2000. **217**(3): p. 803-11.
75. Liu, J., Y. Xu, and J. Wang, *Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis of ovarian carcinoma.* Eur J Radiol, 2007. **62**(3): p. 328-34.
76. Medeiros, L.R., et al., *Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review.* Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(7): p. 1214-20.
77. Myers, E.R., et al., *Management of adnexal mass.* Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2006(130): p. 1-145.
78. Nelson, B.E., A.T. Rosenfield, and P.E. Schwartz, *Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma.* J Clin Oncol, 1993. **11**(1): p. 166-72.
79. Qayyum, A., et al., *Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer.* Gynecol Oncol, 2005. **96**(2): p. 301-6.
80. Tempany, C.M., et al., *Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group.* Radiology, 2000. **215**(3): p. 761-7.
81. Testa, A.C., et al., *Ultrasound and color power Doppler in the detection of metastatic omentum: a prospective study.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2006. **27**(1): p. 65-70.
82. Kebapci, M., et al., *Prediction of suboptimal cytoreduction of epithelial ovarian carcinoma by preoperative computed tomography.* Eur J Gynaecol Oncol, 2010. **31**(1): p. 44-9.
83. Aslam, N., et al., *Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian cancer.* BJOG, 2000. **107**(11): p. 1347-53.
84. Jacobs, I., et al., *A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer.* Br J Obstet Gynaecol, 1990. **97**(10): p. 922-9.
85. Morgante, G., et al., *Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses.* Br J Obstet Gynaecol, 1999. **106**(6): p. 524-7.
86. Tailor, A., et al., *Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1997. **10**(1): p. 41-7.
87. Tingulstad, S., et al., *Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses.* Br J Obstet Gynaecol, 1996. **103**(8): p. 826-31.
88. Antonic, J. and S. Rakar, *Colour and pulsed Doppler US and tumour marker CA 125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses.* Anticancer Res, 1995. **15**(4): p. 1527-32.
89. Bast, R.C., Jr., et al., *A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer.* N Engl J Med, 1983. **309**(15): p. 883-7.
90. Daoud, E. and G. Bodor, *CA-125 concentrations in malignant and nonmalignant disease.* Clin Chem, 1991. **37**(11): p. 1968-74.



91. Jacobs, I. and R.C. Bast, Jr., *The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature*. Hum Reprod, 1989. **4**(1): p. 1-12.
92. Sturgeon, C., *Practice guidelines for tumor marker use in the clinic*. Clin Chem, 2002. **48**(8): p. 1151-9.
93. Kabawat, S.E., et al., *Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types*. Am J Clin Pathol, 1983. **79**(1): p. 98-104.
94. IQWiG, *Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom - Vorbericht*. 2011.
95. Petignat, P. and G. Vlastos, *Why do ovarian cancer patients not consult a gynecologic oncologist?* Gynecol Oncol, 2002. **87**(1): p. 157; author reply 158.
96. Partridge, E.E. and M.N. Barnes, *Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(5): p. 297-320.
97. ESMO, *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer*. Ann Oncol, 2001. **12**(9): p. 1205-7.
98. Zanetta, G., et al., *Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors*. Gynecol Oncol, 2001. **81**(1): p. 63-6.
99. van der Burg, M.E., F.B. Lammes, and J. Verweij, *The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer*. Ann Oncol, 1990. **1**(4): p. 301-2.
100. Rustin, G.J., et al., *Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study*. Ann Oncol, 1996. **7**(4): p. 361-4.
101. Low, R.N., et al., *Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination--a longitudinal study*. Radiology, 1999. **211**(2): p. 519-28.
102. Junor, E.J., D.J. Hole, and C.R. Gillis, *Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters*. Br J Cancer, 1994. **70**(2): p. 363-70.
103. Bristow, R.E., L.D. Lagasse, and B.Y. Karlan, *Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature*. Cancer, 1996. **78**(10): p. 2049-62.
104. Gu, P., et al., *CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Radiol, 2008. **71**(1): p. 164-74.
105. Picchio, M., et al., *Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment*. Q J Nucl Med, 2003. **47**(2): p. 77-84.
106. Rustin, G.J., et al., *Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial*. Lancet, 2010. **376**(9747): p. 1155-63.
107. Nanni, C., et al., *(18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(7): p. 792-7.
108. Wagner, T.M., et al., *Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group*. Br J Cancer, 2000. **82**(7): p. 1249-53.
109. Rebbeck, T.R., et al., *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1616-22.
110. Kauff, N.D., et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1609-15.
111. Hallowell, N., *A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy*. Psychooncology, 2000. **9**(6): p. 486-95.
112. Fry, A., et al., *Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer*. Psychooncology, 2001. **10**(3): p. 231-41.
113. Haber, D., *Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1660-2.
114. Finch, A., et al., *Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation*. JAMA, 2006. **296**(2): p. 185-92.
115. Rebbeck, T.R., et al., *Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group*. 2005(0732-183X (Print)).
116. Madalinska, J.B., et al., *The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy*. (1527-7755 (Electronic)).

117. Parker, W.H., et al., *Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study*. *Obstet Gynecol*, 2009. **113**(5): p. 1027-37.
118. Madalinska, J.B., et al., *Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(28): p. 6890-8.
119. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1117-30.
120. Bonadona, V., et al., *Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome*. *JAMA*, 2011. **305**(22): p. 2304-10.
121. Chen, S., et al., *Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(6): p. 863-71.
122. Dreyer, G., *Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012. **26**(2): p. 267-82.
123. Tinelli, A., et al., *Hereditary ovarian cancers: from BRCA mutations to clinical management. A modern appraisal*. *Cancer Metastasis Rev*, 2010. **29**(2): p. 339-50.
124. Gnagy, S., et al., *Declining ovarian cancer rates in U.S. women in relation to parity and oral contraceptive use*. *Epidemiology*, 2000. **11**(2): p. 102-5.
125. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women*. *Collaborative Ovarian Cancer Group*. *Am J Epidemiol*, 1992. **136**(10): p. 1184-203.
126. Siskind, V., et al., *Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer*. *Epidemiology*, 2000. **11**(2): p. 106-10.
127. Risch, H.A., *Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(23): p. 1774-86.
128. Riman, T., et al., *Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study*. *Am J Epidemiol*, 2002. **156**(4): p. 363-73.
129. Riman, T., et al., *Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study*. *Gynecol Oncol*, 2001. **83**(3): p. 575-85.
130. Purdie, D.M., et al., *Reproduction-related risk factors for mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer*. *Am J Epidemiol*, 2001. **153**(9): p. 860-4.
131. Purdie, D., et al., *Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study*. *Survey of Women's Health Study Group*. *Int J Cancer*, 1995. **62**(6): p. 678-84.
132. Ness, R.B., et al., *Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives*. *SHARE Study Group*. *Steroid Hormones and Reproductions*. *Am J Epidemiol*, 2000. **152**(3): p. 233-41.
133. Franceschi, S., et al., *Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use*. *Int J Cancer*, 1991. **49**(1): p. 61-5.
134. Sit, A.S., et al., *Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2002. **86**(2): p. 118-23.
135. Purdie, D.M., et al., *Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer*. *Br J Cancer*, 1999. **81**(3): p. 559-63.
136. Lacey, J.V., Jr., et al., *Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer*. *JAMA*, 2002. **288**(3): p. 334-41.
137. Coughlin, S.S., et al., *A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer*. *J Clin Epidemiol*, 2000. **53**(4): p. 367-75.
138. Beral, V., et al., *Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study*. *Lancet*, 2007. **369**(9574): p. 1703-10.
139. Eberhardt, S., et al., *Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause*. DIMDI, 2007.
140. Greiser, C.M., E.M. Greiser, and M. Doren, *Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis*. *Hum Reprod Update*, 2007. **13**(5): p. 453-63.
141. Zhou, B., et al., *Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2008. **108**(3): p. 641-51.
142. Anderson, G.L., et al., *Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial*. *JAMA*, 2003. **290**(13): p. 1739-48.

143. Schott, G., R. Lasek, and W.-D. Ludwig, *Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2008. **102**(4): p. 245 - 252.
144. *Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2007. **91**: p. 1-528.
145. New Zealand Guidelines Group, N., *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy*. 2001.
146. Whiteman, D.C., et al., *Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. **12**(1): p. 42-6.
147. Riman, T., I. Persson, and S. Nilsson, *Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **49**(6): p. 695-707.
148. Negri, E., et al., *Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer*. Int J Cancer, 1991. **49**(1): p. 50-6.
149. Beral, V., P. Fraser, and C. Chilvers, *Does pregnancy protect against ovarian cancer?* Lancet, 1978. **1**(8073): p. 1083-7.
150. Albrektsen, G., I. Heuch, and G. Kvale, *Reproductive factors and incidence of epithelial ovarian cancer: a Norwegian prospective study*. Cancer Causes Control, 1996. **7**(4): p. 421-7.
151. Cooper, G.S., et al., *Pregnancy recency and risk of ovarian cancer*. Cancer Causes Control, 1999. **10**(5): p. 397-402.
152. Barnes, M.N., et al., *Paradigms for primary prevention of ovarian carcinoma*. CA Cancer J Clin, 2002. **52**(4): p. 216-25.
153. Siskind, V., et al., *Breastfeeding, menopause, and epithelial ovarian cancer*. Epidemiology, 1997. **8**(2): p. 188-91.
154. Purdie, D.M., et al., *Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia)*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(9): p. 855-63.
155. Lukanova, A., et al., *Body mass index in relation to ovarian cancer: a multi-centre nested case-control study*. Int J Cancer, 2002. **99**(4): p. 603-8.
156. Cree, I.A., et al., *A prospective randomized controlled trial of tumour chemosensitivity assay directed chemotherapy versus physician's choice in patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer*. Anticancer Drugs, 2007. **18**(9): p. 1093-101.
157. Winter-Roach, B.A., H.C. Kitchener, and H.O. Dickinson, *Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. CD004706.
158. du Bois, A., et al., *Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2008. **112**(2): p. 422-36.
159. Larsen, E. and J. Blaakaer, *Epithelial ovarian cancer: Does the time interval between primary surgery and postoperative chemotherapy have any prognostic importance?* Acta Obstet Gynecol Scand, 2009. **88**(4): p. 373-7.
160. Kim, H.S., et al., *Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(4): p. 520-8.
161. Medeiros, L.R., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumor: a systematic review and meta-analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2007. **18**(3): p. 387-99.
162. Vernooij, F., et al., *The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(3): p. 801-12.
163. Trimbos, B., et al., *Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(13): p. 982-7.
164. Randall, T.C. and S.C. Rubin, *Surgical management of ovarian cancer*. Semin Surg Oncol, 1999. **17**(3): p. 173-80.
165. Morice, P., et al., *Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours*. Hum Reprod Update, 2003. **9**(2): p. 185-92.
166. Ayhan, A., et al., *Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer*. Eur J Gynaecol Oncol, 2003. **24**(3-4): p. 223-32.
167. Trimbos, J.B., et al., *International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(2): p. 105-12.
168. Fader, A.N. and P.G. Rose, *Role of surgery in ovarian carcinoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(20): p. 2873-83.

169. du Bois, A. and N. Ewald-Riegler, *Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht*. Geburtsh Frauenheilk 2009(69): p. 807 - 833.
170. Zanetta, G., et al., *Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(9): p. 1030-5.
171. Schilder, J.M., et al., *Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy*. Gynecol Oncol, 2002. **87**(1): p. 1-7.
172. Duska, L.R., et al., *Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group*. Cancer, 1999. **85**(12): p. 2623-9.
173. Shaw, M.C., et al., *Development of an evidence-based algorithm for the management of ovarian cancer*. Eur J Gynaecol Oncol, 2003. **24**(2): p. 117-25.
174. Gershenson, D.M., *Fertility-sparing surgery for malignancies in women*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005(34): p. 43-7.
175. Morice, P., et al., *Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique)*. Hum Reprod, 2005. **20**(5): p. 1379-85.
176. Leitao, M.M., Jr. and D.S. Chi, *Fertility-sparing options for patients with gynecologic malignancies*. Oncologist, 2005. **10**(8): p. 613-22.
177. Dexeus, S., R. Labastida, and D. Dexeus, *Conservative management of epithelial ovarian cancer*. Eur J Gynaecol Oncol, 2005. **26**(5): p. 473-8.
178. Monk, B.J. and P.J. Disaia, *What is the role of conservative primary surgical management of epithelial ovarian cancer: the United States experience and debate*. Int J Gynecol Cancer, 2005. **15 Suppl 3**: p. 199-205.
179. Colombo, N., et al., *Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience*. Int J Gynecol Cancer, 2005. **15 Suppl 3**: p. 206-11.
180. Marhhom, E. and I. Cohen, *Fertility preservation options for women with malignancies*. Obstet Gynecol Surv, 2007. **62**(1): p. 58-72.
181. Denschlag, D., et al., *Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery*. Gynecol Obstet Invest, 2010. **70**(3): p. 160-5.
182. Sarnacki, S. and H. Brisse, *Surgery of ovarian tumors in children*. Horm Res Paediatr, 2011. **75**(3): p. 220-4.
183. Kindermann G, Massen V, and K. W, *Laparoscopic management of ovarian tumours subsequently diagnosed as malignant*. Lournal Pelvic Surgery, 1996. **2**: p. 245-251.
184. Canis, M., et al., *Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2002. **14**(4): p. 423-8.
185. Trope, C. and J. Kaern, *Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature*. J Clin Oncol, 2007. **25**(20): p. 2909-20.
186. Panici, P.B., et al., *Laparoscopy compared with laparoscopically guided minilaparotomy for large adnexal masses: a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(2 Pt 1): p. 241-8.
187. Ghezzi, F., et al., *Should adnexal mass size influence surgical approach? A series of 186 laparoscopically managed large adnexal masses*. BJOG, 2008. **115**(8): p. 1020-7.
188. Fagotti, A., et al., *Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery?* Gynecol Oncol, 2010. **116**(1): p. 72-7.
189. Griffiths, C.T., *Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma*. Natl Cancer Inst Monogr, 1975. **42**: p. 101-4.
190. Hoskins, W.J., et al., *The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 1992. **47**(2): p. 159-66.
191. Hacker, N.F., et al., *Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1983. **61**(4): p. 413-20.
192. Hunter, R.W., N.D. Alexander, and W.P. Soutter, *Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis?* Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(2): p. 504-11.
193. Allen, D.G., A.P. Heintz, and F.W. Touw, *A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary*. Eur J Gynaecol Oncol, 1995. **16**(5): p. 349-56.



194. Voest, E.E., J.C. van Houwelingen, and J.P. Neijt, *A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk) as main objectives*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1989. **25**(4): p. 711-20.
195. Nguyen, H.N., et al., *National survey of ovarian carcinoma. Part V. The impact of physician's specialty on patients' survival*. Cancer, 1993. **72**(12): p. 3663-70.
196. Junor, E.J., et al., *Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients*. Br J Obstet Gynaecol, 1999. **106**(11): p. 1130-6.
197. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
198. Elattar, A., et al., *Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(8): p. CD007565.
199. Ang, C., et al., *Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. **4**: p. CD007697.
200. Wimberger, P., et al., *Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group)*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(6): p. 1642-8.
201. Sehouli, J., et al., *Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients*. J Surg Oncol, 2010. **102**(6): p. 656-62.
202. Bashir, S., et al., *Surgical technique of diaphragm full-thickness resection and trans-diaphragmatic decompression of pneumothorax during cytoreductive surgery for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2010. **119**(2): p. 255-8.
203. Tangjitgamol, S., et al., *Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. CD006014.
204. Sehouli, J., et al., *Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(8): p. 1331-40.
205. du Bois, A., et al., *Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO)*. Cancer, 2009. **115**(6): p. 1234-44.
206. Gerestein, C.G., et al., *Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer*. Eur J Cancer, 2010. **46**(1): p. 102-9.
207. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(10): p. 943-53.
208. Kommoss, S., et al., *Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(1): p. 279-86.
209. Gadducci, A., et al., *Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane- plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 751-8.
210. Trope, C. and J. Kaern, *Primary surgery for ovarian cancer*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(8): p. 844-52.
211. Bristow, R.E., et al., *Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction*. Gynecol Oncol, 2007. **104**(2): p. 480-90.
212. Wimberger, P., et al., *Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR)*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(1): p. 69-74.
213. Elit, L.M., et al., *Surgical outcomes in women with ovarian cancer*. Can J Surg, 2008. **51**(5): p. 346-54.
214. Gerestein, C.G., et al., *The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma*. BJOG, 2009. **116**(3): p. 372-80.
215. Gerestein, C.G., et al., *Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer*. Eur J Cancer, 2009. **45**(16): p. 2799-803.

216. Einenkel, J., et al., *Characteristics and management of diaphragm involvement in patients with primary advanced-stage ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(7): p. 1288-97.
217. Tixier, H., et al., *Evaluation of pelvic posterior exenteration in the management of advanced-stage ovarian cancer*. Arch Gynecol Obstet, 2010. **281**(3): p. 505-10.
218. Gerestein, C.G., et al., *Prediction of residual disease after primary cytoreductive surgery for advanced-stage ovarian cancer: accuracy of clinical judgment*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(9): p. 1511-5.
219. Aletti, G.D., et al., *Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment*. Gynecol Oncol, 2011. **120**(1): p. 23-8.
220. du Bois, A., et al., *Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(2): p. 422-36.
221. Polcher, M., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR)*. Oncol Rep, 2009. **22**(3): p. 605-13.
222. Kehoe, S., et al., *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2015. **386**(9990): p. 249-57.
223. Williams, L., et al., *Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol, 1997. **66**(2): p. 171-8.
224. Tuxen, M.K., et al., *Second-look laparotomy in the management of patients after radical surgery for ovarian cancer*. Ann Oncol, 1993. **4**(2): p. 169-71.
225. Sorbe, B., *Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment*. Int J Gynecol Cancer, 2003. **13**(3): p. 278-86.
226. Nicoletto, M.O., et al., *Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission--a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 994-9.
227. Lawton, F.G., et al., *Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1989. **73**(1): p. 61-5.
228. Friedman, R.L., S.M. Eisenkop, and H.J. Wang, *Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival*. Gynecol Oncol, 1997. **67**(1): p. 88-94.
229. Clough, K.B., et al., *Second look for ovarian cancer: laparoscopy or Laparotomy? A prospective comparative study*. Gynecol Oncol, 1999. **72**(3): p. 411-7.
230. Casey, A.C., et al., *What is the role of reassessment laparoscopy in the management of gynecologic cancers in 1995?* Gynecol Oncol, 1996. **60**(3): p. 454-61.
231. Bar-Am, A., et al., *A second thought on second look laparotomy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1993. **72**(5): p. 386-90.
232. Abu-Rustum, N.R., et al., *Second-look operation for epithelial ovarian cancer: laparoscopy or laparotomy?* Obstet Gynecol, 1996. **88**(4 Pt 1): p. 549-53.
233. Varia, M.A., et al., *Intraperitoneal radioactive phosphorus (<sup>32</sup>P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(15): p. 2849-55.
234. Berman, M.L., *Future directions in the surgical management of ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2003. **90**(2 Pt 2): p. S33-9.
235. Sorbe, B., *Consolidation treatment of advanced ovarian carcinoma with radiotherapy after induction chemotherapy*. Int J Gynecol Cancer, 2003. **13 Suppl 2**: p. 192-5.
236. Piccart, M.J., et al., *Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy*. Int J Gynecol Cancer, 2003. **13 Suppl 2**: p. 196-203.
237. Topuz, E., et al., *Efficacy of intraperitoneal cisplatin as consolidation therapy in patients with pathologic complete remission following front-line therapy for epithelial ovarian cancer. Consolidative intraperitoneal cisplatin in ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(1): p. 147-51.

238. Morice, P., et al., *Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy.* Eur J Gynaecol Oncol, 2004. **25**(2): p. 169-74.
239. Greer, B.E., et al., *Implications of second-look laparotomy in the context of optimally resected stage III ovarian cancer: a non-randomized comparison using an explanatory analysis: a Gynecologic Oncology Group study.* Gynecol Oncol, 2005. **99**(1): p. 71-9.
240. Alberts, D.S., et al., *Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: An intergroup study.* Gynecol Oncol, 2006. **100**(1): p. 133-8.
241. Hensley, M.L., et al., *Phase I/II study of weekly paclitaxel plus carboplatin and gemcitabine as first-line treatment of advanced-stage ovarian cancer: pathologic complete response and longitudinal assessment of impact on cognitive functioning.* Gynecol Oncol, 2006. **102**(2): p. 270-7.
242. Bolis, G., et al., *Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study.* Int J Gynecol Cancer, 2006. **16 Suppl 1**: p. 74-8.
243. Petit, T., et al., *Long-term survival of 106 stage III ovarian cancer patients with minimal residual disease after second-look laparotomy and consolidation radiotherapy.* Gynecol Oncol, 2007. **104**(1): p. 104-8.
244. Young, R.C., et al., *Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials.* N Engl J Med, 1990. **322**(15): p. 1021-7.
245. Trope, C., et al., *Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors.* Gynecol Oncol, 1993. **51**(2): p. 236-43.
246. Trimbos, J.B., et al., *Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial.* J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(2): p. 113-25.
247. Colombo, N., et al., *International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer.* J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(2): p. 125-32.
248. Trope, C., et al., *Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument.* Ann Oncol, 2000. **11**(3): p. 281-8.
249. Bolis, G., et al., *Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica.* Ann Oncol, 1995. **6**(9): p. 887-93.
250. Timmers, P.J., et al., *Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial.* Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(1): p. 88-93.
251. Adams, G., et al., *Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? BJOG, 2010. 117(12): p. 1459-67.*
252. Takano, M., et al., *Less impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study.* Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(9): p. 1506-10.
253. Garcia-Saenz, J.A., et al., *Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelial ovarian cancer patients. Long-term single institution experience and literature review.* Clin Transl Oncol, 2011. **13**(2): p. 121-32.
254. Vergote, I., et al., *Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma.* Lancet, 2001. **357**(9251): p. 176-82.
255. Ho, C.M., et al., *Evaluation of complete surgical staging with pelvic and para-aortic lymphadenectomy and paclitaxel plus carboplatin chemotherapy for improvement of survival in stage I ovarian clear cell carcinoma.* Gynecol Oncol, 2003. **88**(3): p. 394-9.
256. Kitchener, H.C., *Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of stage I ovarian cancer.* Cancer Treat Rev, 2005. **31**(4): p. 323-7.
257. Shimada, M., et al., *Outcome of patients with early ovarian cancer undergoing three courses of adjuvant chemotherapy following complete surgical staging.* Int J Gynecol Cancer, 2005. **15**(4): p. 601-5.
258. Bell, J., et al., *Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.* Gynecol Oncol, 2006. **102**(3): p. 432-9.

259. Obermair, A. and S. Hiebl, *Laparoscopy in the treatment of ovarian tumours of low malignant potential*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2007. **47**(6): p. 438-44.
260. Skirnisdottir, I. and B. Sorbe, *Prognostic factors for surgical outcome and survival in 447 women treated for advanced (FIGO-stages III-IV) epithelial ovarian carcinoma*. Int J Oncol, 2007. **30**(3): p. 727-34.
261. Chan, J.K., et al., *Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Cancer, 2008. **112**(10): p. 2202-10.
262. Takano, M., et al., *Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging*. Br J Cancer, 2006. **94**(10): p. 1369-74.
263. Chang, W.C., et al., *Application of laparoscopic surgery in gynecological oncology*. J Formos Med Assoc, 2010. **109**(8): p. 558-66.
264. Mannel, R.S., et al., *A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol, 2011. **122**(1): p. 89-94.
265. *ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer*. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet, 1998. **352**(9140): p. 1571-6.
266. *Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial*. Lancet, 2002. **360**(9332): p. 505-15.
267. McGuire, W.P., et al., *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer*. N Engl J Med, 1996. **334**(1): p. 1-6.
268. Muggia, F.M., et al., *Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study*. J Clin Oncol, 2000. **18**(1): p. 106-15.
269. Neijt, J.P., et al., *Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3084-92.
270. Piccart, M.J., et al., *Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(9): p. 699-708.
271. West, R.J. and S.F. Zweig, *Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide*. Eur J Gynaecol Oncol, 1997. **18**(5): p. 343-8.
272. Ozols, R.F., *Chemotherapy for ovarian cancer*. Semin Oncol, 1999. **26**(6 Suppl 18): p. 34-40.
273. du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, *First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care?* Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 1**: p. 35-41.
274. Aabo, K., et al., *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials*. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer, 1998. **78**(11): p. 1479-87.
275. Elit, L., et al., *Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses*. Cancer, 2007. **109**(4): p. 692-702.
276. Jaaback, K. and N. Johnson, *Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD005340.
277. Wenzel, L.B., et al., *Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(4): p. 437-43.
278. Markman, M., et al., *Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol, 2001. **19**(4): p. 1001-7.
279. Alberts, D.S., et al., *Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer*. N Engl J Med, 1996. **335**(26): p. 1950-5.



280. Yen, M.S., et al., *Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2001. **72**(1): p. 55-60.
281. du Bois, A., et al., *A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. **95**(17): p. 1320-1329.
282. Ozols, R.F., et al., *Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(17): p. 3194-200.
283. Burger, R.A., et al., *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(26): p. 2473-83.
284. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(26): p. 2484-96.
285. McGuire, W.P., 3rd, *High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management*. *Semin Oncol*, 2000. **27**(3 Suppl 7): p. 41-6.
286. Mobus, V., et al., *Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(27): p. 4187-93.
287. Katsumata, N., et al., *Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2009. **374**(9698): p. 1331-8.
288. Hoskins, P., et al., *Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel*. *J Natl Cancer Inst*, 2010. **102**(20): p. 1547-56.
289. Buyse, M., et al., *Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(9): p. 1682-7.
290. Aravantinos, G., et al., *Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(7): p. 1116-22.
291. Dizon, D.S., et al., *Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2006. **100**(2): p. 417-21.
292. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(1): p. 34-43.
293. Grenman, S., et al., *A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study*. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(14): p. 2196-9.
294. Spriggs, D.R., et al., *Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(28): p. 4466-71.
295. Lhomme, C., et al., *Phase III study of valspodar (PSC 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(16): p. 2674-82.
296. Safra, T., et al., *Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2009. **114**(2): p. 215-8.
297. van der Burg, M.E., et al., *Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer*. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(15): p. 2592-601.
298. Pignata, S., et al., *Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(4): p. 396-405.
299. Harano, K., et al., *Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016)*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(1): p. 251-7.
300. Chan, J.K., et al., *Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(8): p. 738-48.

301. Lambert, H.E., et al., *A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study.* Ann Oncol, 1997. **8**(4): p. 327-33.
302. Sorbe, B., et al., *Chemotherapy vs radiotherapy as consolidation treatment of ovarian carcinoma stage III at surgical complete remission from induction chemotherapy.* ASCO, 1996.
303. Mei, L., et al., *Maintenance chemotherapy for ovarian cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007414.
304. Berek, J., et al., *Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(3): p. 418-25.
305. Pecorelli, S., et al., *Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1.* J Clin Oncol, 2009. **27**(28): p. 4642-8.
306. Penson, R.T., et al., *Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors.* J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 154-9.
307. Pomel, C., et al., *Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study.* Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(6): p. 589-93.
308. Hess, L.M., et al., *Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis.* Cancer, 2010. **116**(22): p. 5251-60.
309. Burger, R.A., et al., *Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.* Gynecol Oncol, 2013. **131**(1): p. 21-6.
310. Oza, A.M., et al., *Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial.* Lancet Oncol, 2015. **16**(8): p. 928-36.
311. du Bois, A., et al., *Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer.* J Clin Oncol, 2014. **32**(30): p. 3374-82.
312. Floquet, A., et al., *Progression-free survival by local investigator versus independent central review: comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial.* Gynecol Oncol, 2015. **136**(1): p. 37-42.
313. du Bois, A., et al., *Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2016. **17**(1): p. 78-89.
314. Rochet, N., et al., *Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III-the OVAR-IMRT-02 Study.* BMC Cancer, 2011. **11**: p. 41.
315. Geller, M.A., et al., *A phase II trial of carboplatin and docetaxel followed by radiotherapy given in a "Sandwich" method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer.* Gynecol Oncol, 2011. **121**(1): p. 112-7.
316. Raleigh, E.D., *Sources of hope in chronic illness.* Oncol Nurs Forum, 1992. **19**(3): p. 443-8.
317. Kornblith, A.B., et al., *Quality of life of women with ovarian cancer.* Gynecol Oncol, 1995. **59**(2): p. 231-42.
318. Gough, I.R., *Quality of life as an outcome variable in oncology and surgery.* Aust N Z J Surg, 1994. **64**(4): p. 227-35.
319. Sollner, W., et al., *Interactive patterns of social support and individual coping strategies in melanoma patients and their correlations with adjustment to illness.* Psychosomatics, 1999. **40**(3): p. 239-50.
320. Donovan, K., R.W. Sanson-Fisher, and S. Redman, *Measuring quality of life in cancer patients.* J Clin Oncol, 1989. **7**(7): p. 959-68.
321. Devine, E.C. and S.K. Westlake, *The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies.* Oncol Nurs Forum, 1995. **22**(9): p. 1369-81.
322. de Haes, J.C. and F.C. van Knippenberg, *The quality of life of cancer patients: a review of the literature.* Soc Sci Med, 1985. **20**(8): p. 809-17.
323. Rubin, S.C., et al., *Palliative surgery for intestinal obstruction in advanced ovarian cancer.* Gynecol Oncol, 1989. **34**(1): p. 16-9.

324. ten Bokkel Huinink, W., et al., *Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer*. J Clin Oncol, 1997. **15**(6): p. 2183-93.
325. Parmar, M.K., et al., *Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial*. Lancet, 2003. **361**(9375): p. 2099-106.
326. Gordon, A.N., et al., *Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan*. J Clin Oncol, 2001. **19**(14): p. 3312-22.
327. Cantu, M.G., et al., *Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1232-7.
328. Blackledge, G., et al., *Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials*. Br J Cancer, 1989. **59**(4): p. 650-3.
329. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. 2009(1879-0852 (Electronic)).
330. Rustin, G.J., et al., *Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG)*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(2): p. 419-23.
331. Friedlander, M., et al., *Clinical trials in recurrent ovarian cancer*. 2011(1525-1438 (Electronic)).
332. Meier, W., et al., *Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR)*. Gynecol Oncol, 2009. **114**(2): p. 199-205.
333. ten Bokkel Huinink, W., S.R. Lane, and G.A. Ross, *Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma*. Ann Oncol, 2004. **15**(1): p. 100-3.
334. Vergote, I., et al., *Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer*. 2009(1879-0852 (Electronic)).
335. Ferrandina, G., et al., *Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(6): p. 890-6.
336. Mutch, D.G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer*. 2007(1527-7755 (Electronic)).
337. du Bois, A., et al., *Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer*. 2002(0923-7534 (Print)).
338. Sehouli, J., et al., *Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 2008. **26**(19): p. 3176-82.
339. Peng, L.H., X.Y. Chen, and T.X. Wu, *Topotecan for ovarian cancer*. 2008(1469-493X (Electronic)).
340. Pfisterer, J., et al., *Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG*. J Clin Oncol, 2006. **24**(29): p. 4699-707.
341. Pujade-Lauraine, E., et al., *Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3323-9.
342. Pujade-Lauraine, E., et al., *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2014. **32**(13): p. 1302-8.
343. Ledermann, J.A., et al., *Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet, 2016. **387**(10023): p. 1066-74.
344. Monk, B.J., et al., *Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(8): p. 799-808.

345. Aghajanian, C., et al., *OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(17): p. 2039-45.
346. Aghajanian, C., et al., *Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2015. **139**(1): p. 10-6.
347. Stockler, M.R., et al., *Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(13): p. 1309-16.
348. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman, and N.M. Spirtos, *The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma*. *Cancer*, 2000. **88**(1): p. 144-53.
349. Harter, P., et al., *Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial*. *Ann Surg Oncol*, 2006. **13**(12): p. 1702-10.
350. Bristow, R.E., et al., *Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes*. *Gynecol Oncol*, 2009. **115**(3): p. 334-8.
351. Harter, P., et al., *Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. **21**(2): p. 289-95.
352. Bristow, R.E., *Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen*. *Gynecol Oncol*, 2009. **112**(1): p. 1-3.
353. Fagotti, A., et al., *Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study*. *Gynecol Oncol*, 2009. **113**(3): p. 335-40.
354. Gadducci, A., et al., *The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study*. *Gynecol Oncol*, 2010. **116**(3): p. 358-63.
355. Fotopoulou, C., et al., *Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(1): p. 49-57.
356. Sugarbaker, P.H., *Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009. **21**(1): p. 15-24.
357. Harter, P., et al., *Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(5): p. 1324-30.
358. Leitao, M.M., Jr. and D.S. Chi, *Surgical management of recurrent ovarian cancer*. *Semin Oncol*, 2009. **36**(2): p. 106-11.
359. Harter, P., et al., *Role of cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009. **9**(7): p. 917-22.
360. Rema, P.N., et al., *Secondary cytoreduction in epithelial ovarian cancer recurrence: a perspective from a regional cancer center in India*. *J Reprod Med*, 2009. **54**(8): p. 506-10.
361. Chan, J.K., et al., *Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*, 2010. **116**(3): p. 307-11.
362. Harter, P., et al., *Systemic therapy in recurrent ovarian cancer: current treatment options and new drugs*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010. **10**(1): p. 81-8.
363. Guardiola, E., et al., *Intraoperative chemotherapy with cisplatin and epinephrine after cytoreductive surgery in patients with recurrent ovarian cancer: a phase I study*. *Anticancer Drugs*, 2010. **21**(3): p. 320-5.
364. Harter, P., et al., *Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19 Suppl 2**: p. S14-7.
365. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(8): p. 852-61.
366. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(15): p. 1382-92.
367. Oza, A.M., et al., *Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(1): p. 87-97.



368. van Ooijen, B., et al., *Surgical treatment or gastric drainage only for intestinal obstruction in patients with carcinoma of the ovary or peritoneal carcinomatosis of other origin*. Surg Gynecol Obstet, 1993. **176**(5): p. 469-74.
369. Lau, P.W. and T.G. Lorentz, *Results of surgery for malignant bowel obstruction in advanced, unresectable, recurrent colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 1993. **36**(1): p. 61-4.
370. Ketcham, A.S., et al., *Delayed intestinal obstruction following treatment for cancer*. Cancer, 1970. **25**(2): p. 406-10.
371. Feuer, D.J., et al., *Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD002764.
372. Koukouras, D., et al., *The role of nasogastric tube after elective abdominal surgery*. Clin Ter, 2001. **152**(4): p. 241-4.
373. Bizer, L.S., et al., *Small bowel obstruction: the role of nonoperative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction*. Surgery, 1981. **89**(4): p. 407-13.
374. Ripamonti, C., et al., *Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer*. Support Care Cancer, 2001. **9**(4): p. 223-33.
375. Ripamonti, C., et al., *Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial*. J Pain Symptom Manage, 2000. **19**(1): p. 23-34.
376. Pelham, A., M.A. Lee, and C.B. Regnard, *Gabapentin for coeliac plexus pain*. Palliat Med, 2002. **16**(4): p. 355-6.
377. Mercadante, S., et al., *Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction*. Support Care Cancer, 2000. **8**(3): p. 188-91.
378. Feuer, D.J. and K.E. Broadley, *Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001219.
379. Baines, M., D.J. Oliver, and R.L. Carter, *Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease. A clinical and pathological study*. Lancet, 1985. **2**(8462): p. 990-3.
380. Hearn, J. and I.J. Higginson, *Outcome measures in palliative care for advanced cancer patients: a review*. J Public Health Med, 1997. **19**(2): p. 193-9.
381. Radbruch and Payne, *Standards und Richtlinien für Hospiz- und Palliativversorgung in Europa, Weißbuch zu Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Palliative Care (EAPC): Teil 2*. Z Palliativmed, 2011. **12**: p. 260 - 270.
382. Raftery, J.P., et al., *A randomized controlled trial of the cost-effectiveness of a district coordinating service for terminally ill cancer patients*. Palliat Med, 1996. **10**(2): p. 151-61.
383. Jordhoy, M.S., et al., *A palliative-care intervention and death at home: a cluster randomised trial*. Lancet, 2000. **356**(9233): p. 888-93.
384. Hearn, J. and I.J. Higginson, *Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review*. Palliat Med, 1999. **12**(5): p. 317-32.
385. Addington-Hall, J.M., et al., *Randomised controlled trial of effects of coordinating care for terminally ill cancer patients*. BMJ, 1992. **305**(6865): p. 1317-22.
386. Hearn, J. and I.J. Higginson, *Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review*. Palliat Med, 1998. **12**(5): p. 317-32.
387. Gadducci, A., et al., *Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature*. Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(1): p. 21-31.
388. Beesley, V., et al., *Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services*. Psychooncology, 2008. **17**(4): p. 392-400.
389. Jefferies, H., *Ovarian cancer patients: are their informational and emotional needs being met?* J Clin Nurs, 2002. **11**(1): p. 41-7.
390. Power, J., L. Brown, and P. Ritvo, *A qualitative study examining psychosocial distress, coping, and social support across the stages and phases of epithelial ovarian cancer*. Health Care Women Int, 2008. **29**(4): p. 366-83.
391. Browall, M., M. Carlsson, and G.G. Horvath, *Information needs of women with recently diagnosed ovarian cancer--a longitudinal study*. Eur J Oncol Nurs, 2004. **8**(3): p. 200-7; discussion 208-10.
392. Steele, R. and M.I. Fitch, *Supportive care needs of women with gynecologic cancer*. Cancer Nurs, 2008. **31**(4): p. 284-91.

393. Fitch, M.I. and R. Steele, *Identifying supportive care needs of women with ovarian cancer*. *Can Oncol Nurs J*, 2010. **20**(2): p. 66-74.
394. Rimer, B., et al., *Enhancing cancer pain control regimens through patient education*. *Patient Educ Couns*, 1987. **10**(3): p. 267-77.
395. Holland, J.C., et al., *A randomized clinical trial of alprazolam versus progressive muscle relaxation in cancer patients with anxiety and depressive symptoms*. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(6): p. 1004-11.
396. Gershenson, D.M., et al., *Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(19): p. 2792-7.
397. Bodurka-Bevers, D., et al., *Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer*. 2000(0090-8258 (Print)).
398. Brown, L.F. and K. Kroenke, *Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review*. 2009(1545-7206 (Electronic)).
399. Carmack Taylor, C.L., et al., *Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients*. 2004(0732-183X (Print)).
400. Chan, Y.M., et al., *Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial*. 2005(0732-183X (Print)).
401. Hodgkinson, K., et al., *Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes*. 2007(0090-8258 (Print)).
402. Kaufmann, M. and B. Ernst, *Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000. **97**(47): p. 3191 - 3196.
403. Norton, T.R., et al., *Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer*. 2004(0732-183X (Print)).
404. O'Sullivan, C.K., et al., *Psychological Distress during Ovarian Cancer Treatment: Improving Quality by Examining Patient Problems and Advanced Practice Nursing Interventions*. 2011(2090-1437 (Electronic)).
405. Reuter, K., et al., *Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer*. 2007(0961-5423 (Print)).
406. Stead, M.L., et al., *Lack of communication between healthcare professionals and women with ovarian cancer about sexual issues*. 2003(0007-0920 (Print)).
407. Velikova, G., et al., *Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial*. 2004(0732-183X (Print)).
408. Roth, A.J., J. Carter, and C.J. Nelson, *Sexuality after cancer*. Psycho-oncology. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc, 2010: p. 245-50.
409. Herschbach, P. and J. Weis, *Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten, 2. Auflage*. Deutsche Krebsgesellschaft, 2010.
410. Eeles, R.A., et al., *Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(35): p. 4138-44.
411. Wenzel, L.B., et al., *Resilience, reflection, and residual stress in ovarian cancer survivorship: a gynecologic oncology group study*. *Psychooncology*, 2002. **11**(2): p. 142-53.
412. Howell, D., M.I. Fitch, and K.A. Deane, *Women's experiences with recurrent ovarian cancer*. *Cancer Nurs*, 2003. **26**(1): p. 10-7.
413. Howell, D., M.I. Fitch, and K.A. Deane, *Impact of ovarian cancer perceived by women*. *Cancer Nurs*, 2003. **26**(1): p. 1-9.
414. Guidozi, F., *Living with ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 1993. **50**(2): p. 202-7.
415. Ersek, M., et al., *Quality of life in women with ovarian cancer*. *West J Nurs Res*, 1997. **19**(3): p. 334-50.
416. Walker, L.G., et al., *Psychological, clinical and pathological effects of relaxation training and guided imagery during primary chemotherapy*. *Br J Cancer*, 1999. **80**(1-2): p. 262-8.
417. Sowden, A.J., et al., *Informing, communicating and sharing decisions with people who have cancer*. *Qual Health Care*, 2001. **10**(3): p. 193-6.
418. Ong, L.M., et al., *Effect of providing cancer patients with the audiotaped initial consultation on satisfaction, recall, and quality of life: a randomized, double-blind study*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(16): p. 3052-60.
419. Mohide, E.A., et al., *A randomised trial of two information packages distributed to new cancer patients before their initial appointment at a regional cancer centre*. *Br J Cancer*, 1996. **73**(12): p. 1588-93.

420. Meredith, C., et al., *Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views*. *BMJ*, 1996. **313**(7059): p. 724-6.
421. McQuellon, R.P., et al., *Reducing distress in cancer patients with an orientation program*. *Psychooncology*, 1998. **7**(3): p. 207-17.
422. Jones, R., et al., *Randomised trial of personalised computer based information for cancer patients*. *BMJ*, 1999. **319**(7219): p. 1241-7.
423. Department, S.E.H., *Cancer in Scotland: action for change*. Edinburgh: The Executive, 2001.
424. Bruera, E., et al., *The addition of an audiocassette recording of a consultation to written recommendations for patients with advanced cancer: A randomized, controlled trial*. *Cancer*, 1999. **86**(11): p. 2420-5.
425. Brown, R., et al., *Promoting patient participation in the cancer consultation: evaluation of a prompt sheet and coaching in question-asking*. *Br J Cancer*, 1999. **80**(1-2): p. 242-8.
426. Harris, K.A., *The informational needs of patients with cancer and their families*. *Cancer Pract*, 1998. **6**(1): p. 39-46.
427. Kissane, et al., *Psychological morbidity in the families of patients with cancer*. *Psycho-Oncology*, 1994. **3**(1): p. 47-56.
428. Harrison, J., P. Haddad, and P. Maguire, *The impact of cancer on key relatives: a comparison of relative and patient concerns*. *Eur J Cancer*, 1995. **31A**(11): p. 1736-40.
429. Glasdam, S., et al., *Anxiety and depression in cancer patients' spouses*. *Psycho-Oncology*, 1996. **5**(1): p. 23-29.
430. Cassileth, B.R., et al., *A psychological analysis of cancer patients and their next-of-kin*. *Cancer*, 1985. **55**(1): p. 72-6.
431. Ashby, M.A., et al., *Psychosocial support, treatment of metastatic disease and palliative care*. *Med J Aust*, 1996. **164**(1): p. 43-9.
432. Radbruch and Payne, *Standards und Richtlinien für Hospiz- und Palliativversorgung in Europa, Weißbuch zu Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Palliative Care (EAPC): Teil 1*. *Z Palliativmed* 2011. **12**: p. 216 - 227.
433. Radbruch and Payne, *Standards und Richtlinien für Hospiz- und Palliativversorgung in Europa, Weißbuch zu Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Palliative Care (EAPC): Teil 2*. *Z Palliativmed* 2011. **12**: p. 260 - 270.
434. Seidman, J.D. and R.J. Kurman, *Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators*. *Hum Pathol*, 2000. **31**(5): p. 539-57.
435. Puls, L., et al., *The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms*. *Gynecol Oncol*, 1997. **67**(1): p. 16-9.
436. Kaern, J., C.G. Trope, and V.M. Abeler, *A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities*. *Cancer*, 1993. **71**(5): p. 1810-20.
437. Leake, J.F., et al., *Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential*. *Gynecol Oncol*, 1992. **47**(2): p. 150-8.
438. Odegaard, E., et al., *Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007. **86**(5): p. 620-6.
439. Camatte, S., et al., *Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(12): p. 1842-9.
440. Menczer, J., A. Chetrit, and S. Sadetzki, *The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(2): p. 372-5.
441. Trillsch, F., et al., *Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(7): p. 1320-7.
442. Trillsch, F., et al., *Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study*. *Br J Cancer*, 2015. **112**(4): p. 660-6.
443. Fotopoulou, C., et al., *The Value of Serum CA125 in the Diagnosis of Borderline Tumors of the Ovary: A Subanalysis of the Prospective Multicenter ROBOT Study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2015. **25**(7): p. 1248-52.
444. Farthmann, J., et al., *Quality of life and sexual function in patients with borderline tumors of the ovary. A substudy of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) study group ROBOT study*. *Support Care Cancer*, 2015. **23**(1): p. 117-23.
445. du Bois, A., et al., *Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(8): p. 1905-14.

446. Morice, P., et al., *Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(5): p. 951-63.
447. Roberts, D.K., M.M. Wells, and D.V. Horbelt, *Dysgerminoma in the differential diagnosis of hydatidiform mole*. Obstet Gynecol, 1986. **67**(3 Suppl): p. 92S-94S.
448. Van Holsbeke, C., et al., *Imaging of gynecological disease (3): clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(4): p. 450-6.
449. Pectasides, D., et al., *Adult granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathological study of 34 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG)*. Anticancer Res, 2008. **28**(2B): p. 1421-7.
450. Boggess, J.F., et al., *Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors*. Gynecol Oncol, 1997. **64**(1): p. 64-9.
451. Rey, R.A., et al., *Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **174**(3): p. 958-65.
452. Lappohn, R.E., et al., *Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors*. N Engl J Med, 1989. **321**(12): p. 790-3.
453. Schumer, S.T. and S.A. Cannistra, *Granulosa cell tumor of the ovary*. J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 1180-9.
454. Schneider, D.T., et al., *Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents*. J Clin Oncol, 2003. **21**(12): p. 2357-63.
455. Miller, B.E., et al., *Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary*. Cancer, 1997. **79**(10): p. 1951-5.
456. Nosov, V., et al., *Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(4): p. 628-33.
457. Colombo, N., et al., *Management of ovarian stromal cell tumors*. J Clin Oncol, 2007. **25**(20): p. 2944-51.
458. Sehoul, J., et al., *Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients*. Anticancer Res, 2004. **24**(2C): p. 1223-9.
459. Zanagnolo, V., B. Pasinetti, and E. Sartori, *Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors*. Eur J Gynaecol Oncol, 2004. **25**(4): p. 431-8.
460. Evans, A.T., 3rd, et al., *Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors*. Obstet Gynecol, 1980. **55**(2): p. 231-8.
461. Zhang, M., et al., *Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women*. Gynecol Oncol, 2007. **104**(2): p. 396-400.
462. Fotopoulou, C., et al., *Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome*. Gynecol Oncol, 2010. **119**(2): p. 285-90.
463. Zambetti, M., et al., *cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary*. Gynecol Oncol, 1990. **36**(3): p. 317-20.
464. Colombo, N., et al., *Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary*. Obstet Gynecol, 1986. **67**(2): p. 265-8.
465. Guerriero, S., et al., *Imaging of gynecological disease (6): clinical and ultrasound characteristics of ovarian dysgerminoma*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **37**(5): p. 596-602.
466. Heifetz, S.A., et al., *Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group*. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(9): p. 1115-24.
467. Emoto, M., et al., *Transvaginal color Doppler ultrasonic characterization of benign and malignant ovarian cystic teratomas and comparison with serum squamous cell carcinoma antigen*. Cancer, 2000. **88**(10): p. 2298-304.
468. Kapp, D.S., et al., *Pure dysgerminoma of the ovary with elevated serum human chorionic gonadotropin: diagnostic and therapeutic considerations*. Gynecol Oncol, 1985. **20**(2): p. 234-44.
469. Lazebnik, N., et al., *Ovarian dysgerminoma: a challenging clinical and sonographic diagnosis*. J Ultrasound Med, 2009. **28**(10): p. 1409-15.
470. Gershenson, D.M., *Management of ovarian germ cell tumors*. J Clin Oncol, 2007. **25**(20): p. 2938-43.



471. Mahdi, H., et al., *Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary*. Br J Cancer, 2011. **105**(4): p. 493-7.
472. Pectasides, D., E. Pectasides, and D. Kassanos, *Germ cell tumors of the ovary*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(5): p. 427-41.
473. Kumar, S., et al., *The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary*. Gynecol Oncol, 2008. **110**(2): p. 125-32.
474. Oltmann, S.C., et al., *Pediatric ovarian malignancies: how efficacious are current staging practices?* J Pediatr Surg, 2010. **45**(6): p. 1096-102.
475. Gobel, U., et al., *Treatment of germ cell tumors in children: results of European trials for testicular and non-testicular primary sites*. Crit Rev Oncol Hematol, 1990. **10**(2): p. 89-98.
476. Marina, N.M., et al., *Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study*. J Clin Oncol, 1999. **17**(7): p. 2137-43.
477. Gershenson, D.M., et al., *Second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary*. Obstet Gynecol, 1986. **67**(6): p. 789-93.
478. Billmire, D., et al., *Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study*. J Pediatr Surg, 2004. **39**(3): p. 424-9; discussion 424-9.
479. Beiner, M.E., et al., *Cystectomy for immature teratoma of the ovary*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(2): p. 381-4.
480. Cushing, B., et al., *Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(2): p. 353-8.
481. Kang, H., et al., *Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor*. Gynecol Oncol, 2008. **111**(1): p. 106-10.
482. Raveendran, A., et al., *Advanced germ cell malignancies of the ovary: should neo-adjuvant chemotherapy be the first line of treatment?* J Obstet Gynaecol, 2010. **30**(1): p. 53-5.
483. De Backer, A., et al., *Influence of tumor site and histology on long-term survival in 193 children with extracranial germ cell tumors*. Eur J Pediatr Surg, 2008. **18**(1): p. 1-6.
484. Munoz, K.A., L.C. Harlan, and E.L. Trimble, *Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States*. J Clin Oncol, 1997. **15**(11): p. 3408-15.
485. Karjalainen, S. and I. Palva, *Do treatment protocols improve end results? A study of survival of patients with multiple myeloma in Finland*. BMJ, 1989. **299**(6707): p. 1069-72.
486. Davis, S., et al., *Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials*. Cancer, 1985. **56**(7): p. 1710-8.
487. Grant, P.T., N.A. Beischer, and R.S. Planner, *The treatment of gynaecological malignancy in a general public hospital*. Med J Aust, 1992. **157**(6): p. 378-80.
488. Mayer, A.R., et al., *Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist?* Gynecol Oncol, 1992. **47**(2): p. 223-7.
489. Elit, L., et al., *Outcomes in Surgery for Ovarian Cancer*. Gynecologic Oncology, 2002. **87**(3): p. 260-267
490. Carney, M.E., et al., *A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not?* Gynecol Oncol, 2002. **84**(1): p. 36-42.