

# **Diplomarbeit**

## **Prophylaktische Salpingektomie zur Prävention des serösen Ovarialkarzinoms: Was sagen nationale Fachgesellschaften?**

eingereicht von

**Angelika Ntoumanoglou-Schuiki**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gynäkologie,  
Universitätsklinikum Graz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. Karl Tamussino**

und

**Univ.-Ass. Mag. Dr. med. Gordana Tomasch**

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

*Graz, am 02.05.2017*

*Angelika Ntoumanoglou-Schuiki eh*

## ABSTRACT

**BACKGROUND** Epithelial ovarian cancer is the fifth most common cause of female cancer death in the developed world and the female genital tract malignancy with the highest mortality rate. There is no reliable method for early detection (screening). Until recently there was no known precursor lesion for serous ovarian carcinoma. In the last 15 years precursor lesions for serous ovarian, tubal and peritoneal carcinomas, called serous tubal intraepithelial carcinomas or STICs, have been described in the fimbria of the fallopian tubes. These STICs are now considered the origin of many pelvic serous carcinomas. Epidemiologic data indicate a significantly lower risk for ovarian cancer after salpingectomy. Accordingly, a number of national societies, including the Austrian Society for Obstetrics and Gynecology (OEGGG) have recommended consideration of prophylactic (opportunistic, incidental) salpingectomy during benign gynecologic and obstetric surgery in appropriate women at population risk for ovarian cancer. The first part of this diploma thesis reviews the literature on the pathogenesis of ovarian cancer as well as the benefits and risks of prophylactic salpingectomy for cancer prevention. The second describes a survey of member societies of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) regarding recommendations on prophylactic salpingectomy.

**METHODS** The FIGO has 130 member societies. The homepages of these societies were searched for statements on prophylactic salpingectomy, also taking into account statements embedded in other guidelines. If the homepage did not contain a statement we contacted the societies via email or fax.

**RESULTS** 11 of 130 FIGO member societies had a statement on prophylactic salpingectomy and 119 (≈91,5%) did not. Eight societies (representing Australia and New Zealand, Austria, Canada, Denmark, Germany, Great Britain, Turkey and the U.S.A.) had separate statements and 3 had statements embedded in other guidelines. Except for one (from Germany) all stand-alone statements made a clear recommendation for prophylactic salpingectomy. None of the national societies advised against opportunistic salpingectomy.

**CONCLUSION** Considerable literature and epidemiologic data indicate that bilateral salpingectomy at the time of benign gynecologic or obstetric surgery and in lieu of tubal ligation is associated with a lower subsequent risk for developing ovarian

cancer, a disease for which there is often no early detection and often no cure. Nonetheless only a few national societies have recommended opportunistic prophylactic salpingectomy.

## KURZZUSAMMENFASSUNG

**FRAGESTELLUNG** Das Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste Krebstodesursache bei Frauen in den Industriestaaten und das Karzinom des weiblichen Genitaltrakts mit der höchsten Mortalität. Lange war keine Vorläuferläsion für das Ovarialkarzinom bekannt. In den letzten 15 Jahren wurden Vorläuferläsionen (serous tubal intraepithelial carcinomas, STICs) für das seröse Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom im Bereich der Fimbrien der Tuben beschrieben, womit sich die Tuben als Entstehungsort der serösen Beckenkarzinome manifestierten. Epidemiologische Daten sprechen für eine beträchtliche Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos nach Salpingektomie. Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) empfiehlt daher, dass Frauen mit abgeschlossener Familienplanung im Zuge benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Operationen die Möglichkeit der prophylaktischen Salpingektomie angeboten wird. Der erste Teil dieser Diplomarbeit besteht aus einer Literaturanalyse mit Schwerpunkt auf der Pathogenese des Ovarialkarzinoms sowie den Vorteilen und Nachteilen der Salpingektomie als Präventionsmethode. Im zweiten Teil wird ermittelt, inwiefern die nationalen Fachgesellschaften des Dachverbandes der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) über ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie verfügen.

**METHODE** Die Homepages der 130 FIGO Mitgliedsgesellschaften wurden auf das Vorhandensein einer Stellungnahme zur prophylaktischen Salpingektomie untersucht, wobei auch Stellungnahmen zur Salpingektomie im Rahmen anderer Papiere oder Leitlinien berücksichtigt wurden. Bei Absenz eines derartigen Statements wurden die Fachgesellschaften über eine E-Mail oder Fax nach dem Vorhandensein eines Statements zur prophylaktischen Salpingektomie gefragt.

**ERGEBNISSE** Elf von 130 Fachgesellschaften hatten ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie. In 8 Fällen (Gesellschaften aus Australien und Neuseeland, Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Kanada, Österreich, der

Türkei und den USA) handelt es sich dabei um ein separates Statement und in 3 Fällen um eine Stellungnahme im Rahmen einer anderen Leitlinie. Mit einer Ausnahme gaben sämtliche separate Statements (Deutschland) eine positive Empfehlung zur Durchführung der prophylaktischen Salpingektomie ab. Keine der nationalen Fachgesellschaften hat eine Empfehlung gegen die prophylaktische Salpingektomie abgegeben.

**SCHLUSSFOLGERUNG** Erhebliche Literatur bzw. epidemiologische Daten zeigen dass eine Salpingektomie im Zuge benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Eingriffe oder als Sterilisationsmethode anstatt der Tubenligatur mit einem karzinomprotektiven Effekt assoziiert ist. Bis dato hat aber nur eine geringe Anzahl nationaler Fachgesellschaften eine Empfehlung zur opportunistischen Salpingektomie abgegeben, wobei es sich ausschließlich um Länder mit hohem Entwicklungsstand handelt.

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei alldenjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein Dank gebührt vor allem Herrn Prof. Tamussino, der meine Diplomarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen, die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit sowie für die Ermöglichung einer wissenschaftlichen Publikation möchte ich mich herzlich bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie und vor allem bei meinen Eltern Andrea und Kyriakos bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten.

Besonderer Dank gilt auch meinen Freunden und Bekannten, die mir in den letzten Jahren meines Studiums sehr geholfen haben.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Freund Peter bedanken, der mich mit Eindringlichkeit, viel Geduld und Charme zur Fertigstellung der Diplomarbeit angeregt hat.

Vielen Dank!

# INHALTSVERZEICHNIS

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG .....	2
ABSTRACT .....	3
KURZZUSAMMENFASSUNG .....	4
DANKSAGUNG .....	6
INHALTSVERZEICHNIS .....	7
TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	9
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	11
1 EINLEITUNG.....	14
2 DAS OVARIALKARZINOM.....	16
2.1. Anatomie des Ovars .....	16
2.1.1 Makroskopische Anatomie des Ovars .....	16
2.1.2 Mikroskopische Anatomie des Ovars.....	18
2.2 Klassifikation der Ovarialtumore .....	19
2.2.1 High-grade seröses Ovarialkarzinom .....	21
2.2.2 Low-grade seröses Ovarialkarzinom .....	22
2.2.3 Endometrioides Ovarialkarzinom .....	23
2.2.4 Klarzelliges Ovarialkarzinom .....	24
2.2.5 Muzinöses Ovarialkarzinom.....	25
2.3 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms .....	26
2.4 Pathogenese des epithelialen Ovarialkarzinoms .....	27
2.4.1 Traditionelle Hypothesen zur Entstehung des Ovarialkarzinoms .....	27
2.4.2 Paradigmenwechsel im Verständnis der Pathogenese des serösen epithelialen Ovarialkarzinoms .....	27
2.4.3 Argumentation gegen die Manifestation der Tube als Entstehungsort des high grade serösen Ovarialkarzinoms.....	28
2.4.4 Argumentation für die Manifestation der Tube als Entstehungsort des high grade serösen Ovarialkarzinoms.....	29
2.4.5 Einteilung der epithelialen Ovarialkarzinome in Typ I- und Typ II-Karzinome ...	30
2.4.6 Pathogenese der Typ I-Karzinome.....	31
2.4.7 Pathogenese der Typ II-Karzinome .....	33
2.5 Genetik.....	35
2.5 Risikofaktoren und protektive Faktoren.....	38
2.5.1 Risikofaktoren .....	38
2.5.2 Protektive Faktoren .....	40
2.6 Gibt es eine Screening Möglichkeit? .....	42
2.7 Diagnostik .....	45
2.7.1 Symptome.....	45
2.7.2 Diagnostische Maßnahmen.....	46
2.7.3 Staging .....	47
2.8 Therapie .....	48

<b>2.8.1 Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms</b> .....	48
<b>2.8.2 Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms</b> .....	50
<b>2.8.3 Chemotherapie des frühen Ovarialkarzinoms</b> .....	52
<b>2.8.4 Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms</b> .....	54
2.8.4.1 Chemotherapieschemata .....	54
2.8.4.2 Eingliederung von Angiogenesehemmern in das Therapieregime .....	55
2.8.4.3 Intraperitoneale Chemotherapie und HIPEC .....	56
<b>2.9 Prophylaktische Salpingektomie</b> .....	58
<b>2.9.1 Prophylaktische Salpingektomie im Rahmen einer Hysterektomie</b> .....	59
<b>2.9.2 Prophylaktische Salpingektomie als Sterilisationsverfahren ... Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	
<b>2.9.3 Risiken und Komplikationen</b> .....	62
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>65</b>
3.1 Fragestellung .....	65
3.2. Arbeitsmethode .....	66
<b>4 ERGEBNISSE-RESULTATE</b> .....	<b>67</b>
4.1 Rücklaufquote.....	67
4.2 Ergebnisse.....	67
<b>4.2.1 Publikationsreihe</b> .....	69
<b>4.2.2 Subgruppenanalyse nach Kontinent</b> .....	72
4.2.2.1 Afrika.....	72
4.2.2.2 Asien.....	72
4.2.2.3 Europa.....	72
4.2.2.4 Nord- und Zentralamerika.....	73
4.2.2.5 Südamerika.....	75
4.2.2.6 Ozeanien.....	75
<b>4.3.3 Beziehung zwischen dem Vorhandensein eines Statements und sozioökonomischen Gegebenheiten</b> .....	76
<b>5 DISKUSSION</b> .....	<b>81</b>
5.1 Zusammenfassung .....	81
5.2 Berechnung der vermeidbaren Neuerkrankungen durch die prophylaktische Salpingektomie .....	82
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>84</b>

# TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

## Abbildungen

Abbildung 1: Der Halteapparat des Ovars nach Schünke et al (3).....	17
Abbildung 2: Die arterielle Versorgung des Ovars nach Schünke et al (3).....	18
Abbildung 3: WHO-Klassifikation der Ovarialtumoren nach (4).....	20
Abbildung 4: Relative Häufigkeiten der histologischen Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms nach (5).....	21
Abbildung 5: Entstehung Kortikaler Inklusionszysten nach Drapkin et al (6).....	32
Abbildung 6: Entstehung des high grade serösen Ovarialkarzinoms aus Tubenepithelzellen nach Kuhn et al (7).....	35
Abbildung 7: Kriterien zur Durchführung einer Genanalyse von BRCA1 und BRCA2 bei einer Indexperson der Familie nach (1).....	37
Abbildung 8: Intraperitoneale Chemotherapie nach Salamon (2).....	57
Abbildung 9: Überblick potentieller Pathologien bei retinierten Tuben nach Dietl et al (8).....	60
Abbildung 10: Anzahl der Fachgesellschaften mit positivem, negativem bzw. ambivalentem Statement zur prophylaktischen Salpingektomie (eigene Darstellung).....	66
Abbildung 11: Anteil der FIGO-Mitglieder in Europa mit bzw. ohne Statement zur prophylaktischen Salpingektomie (eigene Darstellung).....	72
Abbildung 12: Anteil der FIGO-Mitglieder in Nord- und Zentralamerika mit bzw. ohne Statement zur prophylaktischen Salpingektomie (eigene Darstellung).....	74
Abbildung 13: Population der Länder in Nord- und Zentralamerika mit bzw. ohne Statement zur prophylaktischen Salpingektomie (eigene Darstellung).....	74
Abbildung 14: Population der Länder in Ozeanien mit bzw. ohne Stellungnahme zur prophylaktischen Salpingektomie (eigene Darstellung).....	76
Abbildung 15: HDI Weltkarte der Rangliste 2015 nach (9).....	77

Abbildung 16: Die 10 häufigsten Todesursachen in Ländern mit niedrigem Bruttoinlandsprodukt im Jahr 2015 nach WHO (10).....	79
Abbildung 17: Die 10 häufigsten Todesursachen in Ländern mit hohem Bruttoinlandsprodukt im Jahr 2015 nach WHO (10).....	80

## Tabellen

<b>Tabelle 1:</b> Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms- modifizierte Tabelle nach (11).....	42
<b>Tabelle 2:</b> Stadieneinteilung des Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms nach FIGO 2014- modifizierte Tabelle nach Prat et al (12).....	47
<b>Tabelle 3:</b> Der Einfluss eines optimalen operativen Stagings auf das karzinom-spezifische und rezidivfreie Überleben- modifizierte Tabelle nach Trimbo et al (13) .....	53
<b>Tabelle 4:</b> Rang der Nationalen Fachgesellschaften mit Statement zur prophylaktischen Salpingektomie anhand ihres HDI für 2015 (9).....	78

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>A.</b>	Arteria
<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ACTION</b>	Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasms trial
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>EPIC</b>	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>FIGO</b>	International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>HBOC</b>	hereditary breast-ovarian cancer syndrome
<b>HGSC</b>	High-grade seröses Karzinom
<b>HNPCC</b>	hereditary non-polyposis colorectal cancer
<b>LGSC</b>	Low-grade seröses Karzinom

<b>Lig.</b>	Ligamentum
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>OEGGG</b>	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>OVCARE</b>	Ovarian Cancer Research Program
<b>PCOS</b>	Polycystic ovary syndrome
<b>PLCO</b>	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
<b>R.</b>	Ramus
<b>RANZCOG</b>	The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
<b>RCOG</b>	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
<b>SCSOCS</b>	Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening
<b>SEE-FIM</b>	Sectioning and Extensively Examining the Fimbria
<b>SGO</b>	Society of Gynecologic Oncology

<b>SGOC</b>	Society of Gynecologic Oncologists of Canada
<b>sog.</b>	so genannt
<b>STIC</b>	Serous tubal intraepithelial carcinoma
<b>STIL</b>	Serous tubal intrapithelial lesion
<b>UKTOCS</b>	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
<b>V.</b>	Vena
<b>WHI</b>	Women's Health Initiative
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>5-JÜR</b>	5-Jahres-Überlebensrate

# 1 EINLEITUNG

Das Hauptthema dieser Diplomarbeit ist die prophylaktische bilaterale Salpingektomie, die in den letzten Jahren vermehrt als präventive Maßnahme gegen das epitheliale Ovarialkarzinom vorgeschlagen wurde. Die Ursache dafür liegt in den neuen Erkenntnissen über die Pathogenese des Ovarialkarzinoms. Durch die Entdeckung von intraepithelialen Karzinomen im Bereich der Tubenfimbrien bei Operationspräparaten von BRCA-Mutationsträgerinnen, die sich einer risiko-reduzierenden Salpingo-Oophorektomie unterzogen haben, wurden erstmals Vorläuferläsionen, die sog. serous tubal intraepithelial carcinomas (STICs), für das Ovarialkarzinom in den Eileitern beschrieben. Diese haben sich in den letzten Jahren zunehmend als Entstehungsort des niedrig differenzierten serösen Ovarialkarzinoms manifestiert.

Die Diplomarbeit gliedert sich in zwei Abschnitte. Der erste Abschnitt umfasst die Kapitel 2.1-2.9 und fasst die Ergebnisse meiner Literaturrecherche zum Ovarialkarzinom zusammen. Dafür wurden hauptsächlich die Datenbank PubMed sowie diverse Lehrbücher über Gynäkologie und Geburtshilfe genutzt. Der zweite Abschnitt umfasst die Kapitel 3.1-6.2 und befasst sich mit der Erhebung, Auswertung und Interpretation der empirischen Daten für diese Diplomarbeit. Beide Abschnitte konzentrieren sich primär auf das epitheliale Ovarialkarzinom, welches über 90% der malignen Ovarialtumoren ausmacht.

In den Kapiteln 2.1, 2.2 und 2.3 wird zunächst über die makroskopische und mikroskopische Anatomie der Adnexe, die Klassifikation der Ovarialtumoren und –karzinome sowie die Epidemiologie des Ovarialkarzinoms berichtet, womit für ein besseres Verständnis der Thematik und Vollständigkeit gesorgt wird.

Im Kapitel 2.4 werden die pathogenetischen Mechanismen beschrieben, die zur Entstehung der verschiedenen histologischen Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms führen. Es wird auf den Paradigmenwechsel im Verständnis über die Ätiologie und Pathogenese des high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingegangen und eine neue Einteilung der malignen Ovarialtumoren vorgestellt.

Die Kapitel 2.5-2.8 berichten über die Risikofaktoren und die protektiven Faktoren des Ovarialkarzinoms sowie die Screeningmethoden, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung.

Im Kapitel 2.9 werden die Vorteile sowie die Nachteile der bilateralen Salpingektomie im Rahmen der benignen Hysterektomie und als Sterilisationsmethode anstatt einer Tubenligatur diskutiert, um deren Tauglichkeit als präventive Maßnahme gegen das Ovarialkarzinom zu beurteilen.

Das Kapitel 3 erläutert die Fragestellung, mit der sich der empirische Teil dieser Diplomarbeit beschäftigt, und beschreibt unsere Vorgehensweisen zur Beantwortung dieser.

In Kapitel 4 werden die Ergebnisse unserer Umfrage zur prophylaktischen Salpingektomie präsentiert und interpretiert.

Kapitel 6 fasst schließlich die Ergebnisse der Studie in Hinsicht auf die Literaturanalyse zusammen und liefert einen Ausblick in die Zukunft der bilateralen Salpingektomie als Präventionsstrategie.

Ziel dieser Arbeit ist einerseits, die relevantesten Forschungsergebnisse der letzten Jahre bezogen auf das epitheliale Ovarialkarzinom anhand einer ausführlichen Literaturrecherche aufzuarbeiten und zusammenzufassen. Andererseits soll empirisch erhoben werden, inwiefern der erwähnte Paradigmenwechsel die nationalen Fachgesellschaften dazu veranlasst hat, die prophylaktische Salpingektomie als eine potentielle Präventionsstrategie gegen das Ovarialkarzinom zu betrachten und diesbezüglich Stellungnahmen zu veröffentlichen.

## 2 DAS OVARIALKARZINOM

### 2.1. Anatomie des Ovars

#### 2.1.1 Makroskopische Anatomie des Ovars

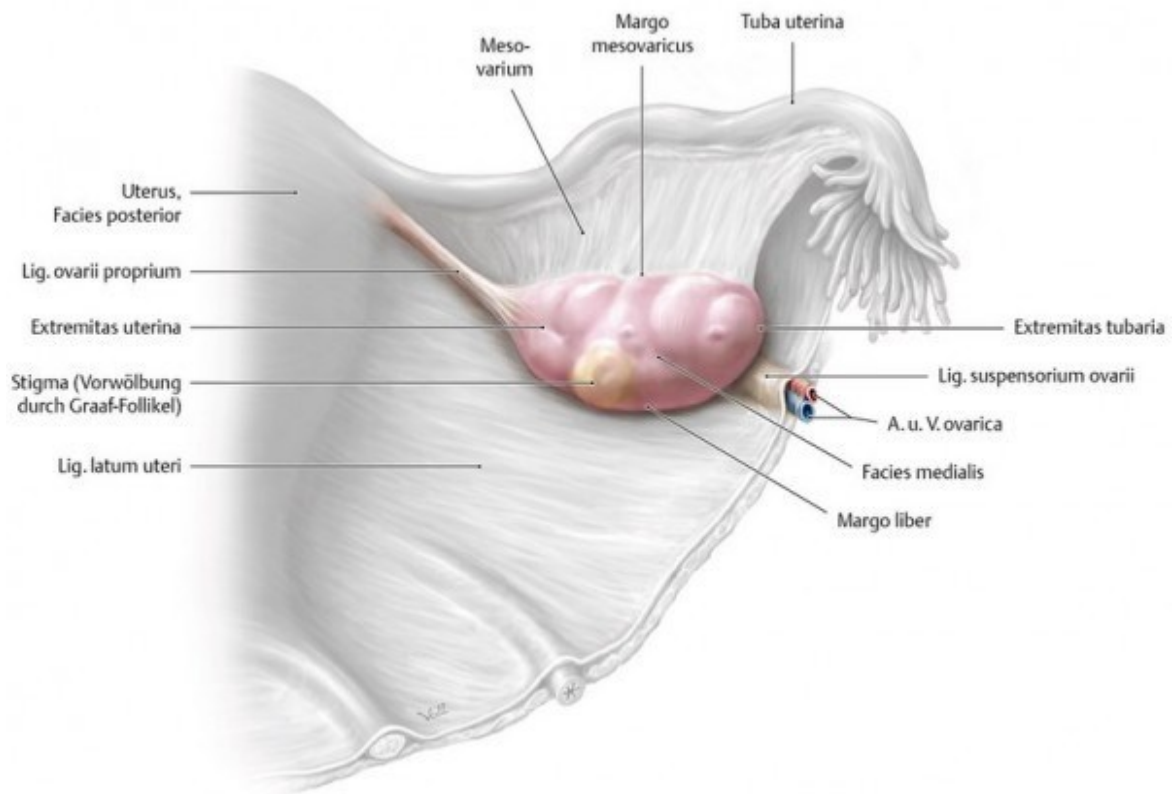
Die Größe und Form des Eierstocks ist durch seinen Funktionszustand und das Alter der Frau bedingt: Während der Geschlechtsreife ist es länglich oval und seine Länge beträgt 2,5-5 cm, seine Breite 1,0-3 cm und seine Dicke 0,5-1,5 cm (14).

Das Ovar liegt intraperitoneal in der Fossa ovarica, welche sich zwischen den Vasa iliaca externa et interna befindet und nach unten bis zur Umschlag des Peritoneums auf den Beckenboden im Bereich der Spina ischiadica reicht. Aufgrund der Dehnung des ovariellen Halteapparats während der Schwangerschaft, liegt das Ovar nach der ersten Geburt meist unterhalb oder hinter der Fossa ovarica (14).

Der uterusnahe Pol des Eierstocks wird als Extremitas uterina bezeichnet, während die Extremitas tubaria den tubennahen Pol darstellt. Man unterscheidet zudem zwischen einer den Beckenorganen zugewandten Seite, der Facies medialis, und einer der seitlichen Beckenwand anliegenden Facies lateralis. Die Peritonealduplikatur, welche den Eierstock mit der Beckenwand verbindet wird als Mesovarium bezeichnet. Der Margo mesovaricus ist infolgedessen jener Rand, an dem das Mesovarium angeheftet ist, während der margo liber den abgestumpften, freien Rand darstellt. Am Margo mesovaricus liegt die Eintrittsstelle des Gefäßnervenstrangs, das Hilum ovarii (14).

Die Eierstöcke verfügen über ihren eigenen Halteapparat: Das Mesovarium, eine Peritonealduplikatur, verbindet jedes Ovar mit dem Ligamentum latum uteri. Das ligamentum ovarii proprium verläuft von der Extremitas tubaria zum Tubenwinkel des Uterus. Von der Extremitas tubaria und dem ampullären Teil der Tuba uterina zieht das Ligamentum suspensorium Ovarii nach kranial zur seitlichen Beckenwand. Es enthält neben Lymphgefäßen und Nerven die Vasa ovarica (14).

Abbildung 1: Der Halteapparat des Ovars nach Schünke et al (3)



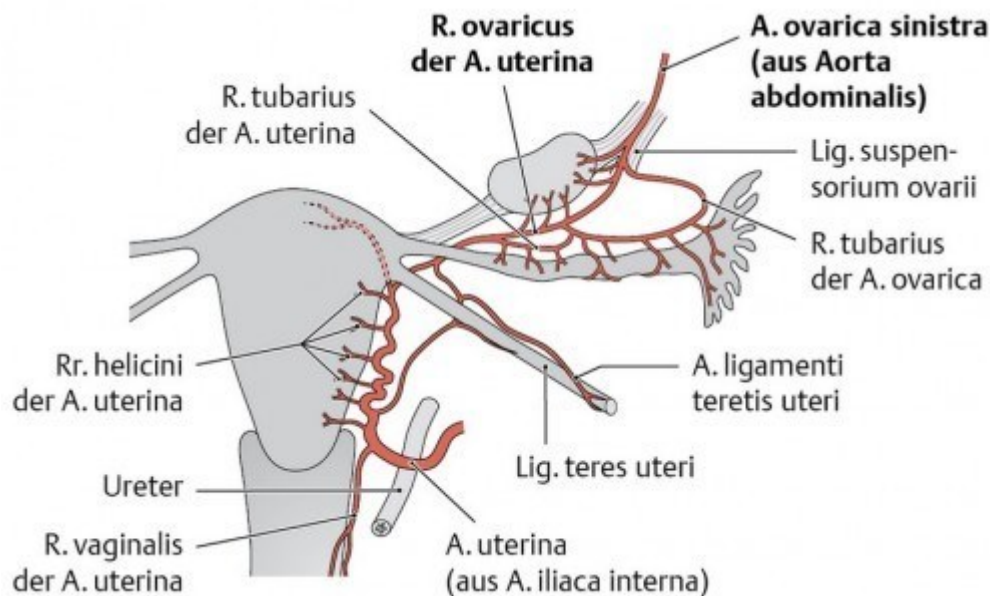
Die arterielle Versorgung des Ovars erfolgt durch die A. ovarica aus der Aorta abdominalis und dem Ramus ovaricus aus der A. uterina. Die A. ovarica entspringt beidseits kaudal des Abgangs der A. renalis und zieht entlang des Lig. suspensorium ovarii zum Hilum, während der R. ovaricus entlang des Lig. ovarii proprium verläuft. Am Margo mesovaricus bilden die beiden für die arterielle Versorgung des Ovars verantwortlichen Gefäße eine Anastomose, von der viele stark geschlängelte Arterien durch das Hilum ins Ovar ziehen (14).

Der venöse Abfluss erfolgt größtenteils über die Vena ovarica, welche auf der rechten Seite direkt in die V. cava inferior und links in die V. renalis sinistra mündet. Zusätzlich findet ein venöser Abfluss über den Plexus uterinus in die V. iliaca interna statt (14).

Die Innervation des Ovars erfolgt über den Plexus ovaricus, der vasomotorische und viszerosensible Nervenfasern aus dem Plexus aorticus abdominalis und Plexus renalis erhält. Die Nebenversorgung erfolgt außerdem über den Plexus uterovaginalis, in dem Fasern aus dem Plexus hypogastricus inferior auf das zweite efferente Neuron umschalten. Für die Regulierung der Organperfusion sind im Ovar mehrheitlich sympathische Fasern zuständig, deren Zentrum in den Segmenten

Th10-12 liegt; das Zentrum der parasympathischen Versorgung ist im Sakralmark lokalisiert (14).

**Abbildung 2: Die arterielle Versorgung des Ovars nach Schünke et al (3)**



### 2.1.2 Mikroskopische Anatomie des Ovars

Das Ovar ist von einem modifizierten, kubischen Peritonealepithel und einer aus kollagenen Fasern bestehenden Bindegewebsschicht, der Tunica albuginea, umgeben. Unter der Tunica albuginea liegt die Ovarrinde, welche den größten Teil des Eierstocks einnimmt und unscharf in das Mark übergeht. Das Mark ist aus einem lockeren Bindegewebe zusammengesetzt, in dem man zahlreiche Blut- und Lymphgefäße, Nerven sowie die endokrin aktiven Hiluszellen, welche ein Äquivalent zu den Leydig-Zellen darstellen. In der Rindenschicht liegen die Follikel, welche die Eizellen beinhalten, sowie deren Nachfolgestrukturen (15).

## 2.2 Klassifikation der Ovarialtumore

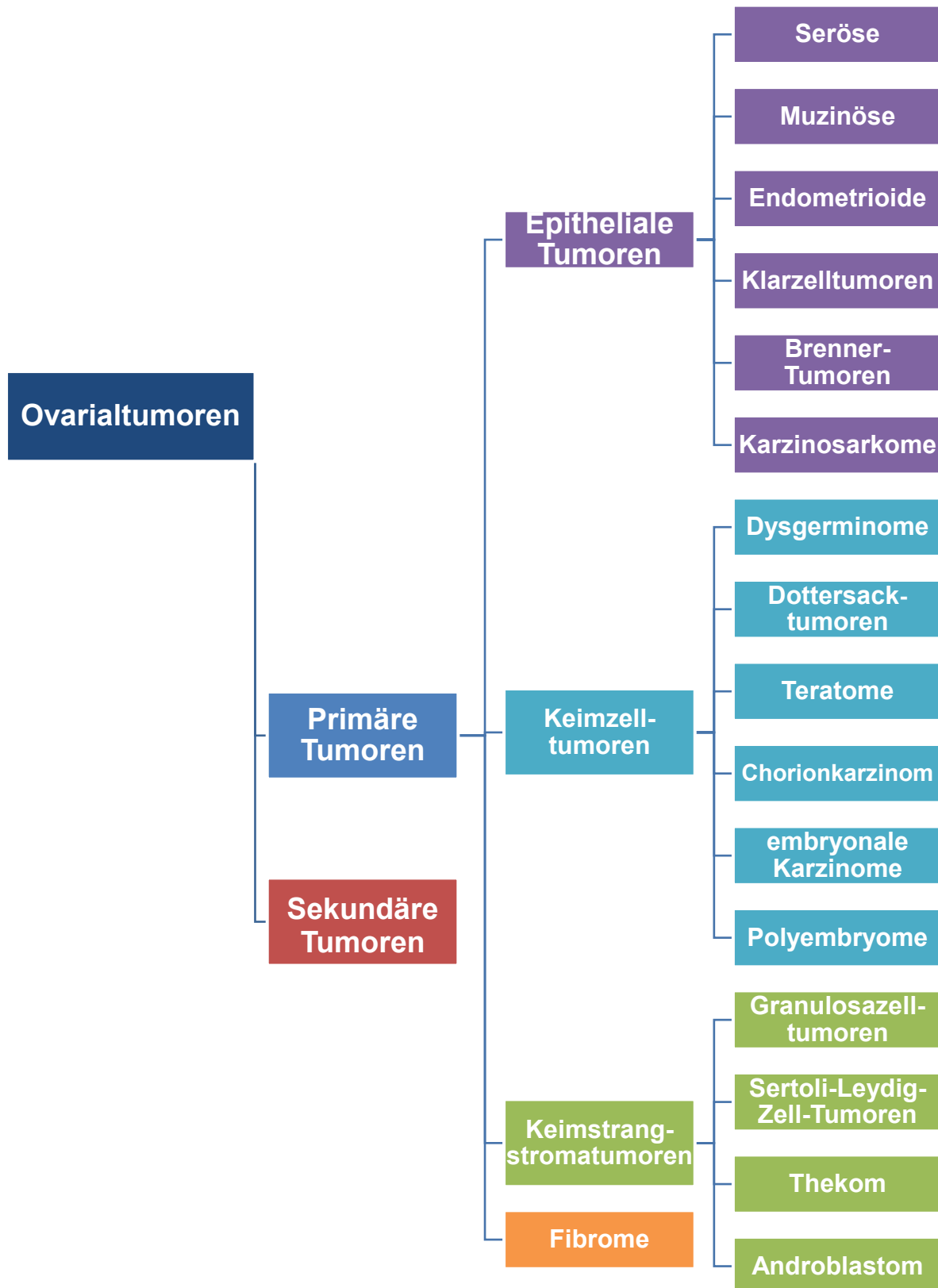
Die von der WHO vorgegebene Klassifikation der Ovarialtumore basiert auf deren Histogenese und gliedert sie in epitheliale Tumore, Keimstrangstromatumoren, Keimzelltumoren, Tumoren des nicht spezialisierten Ovarialgewebes, unklassifizierte Primärtumoren des Ovars und metastasierte Tumoren.

Die mit ca. 60% am häufigsten vorkommenden epitheliale Tumoren werden wiederum in seröse, muzinöse und endometrioide Ovarialtumoren, Klarzelltumoren und Brenner-Tumoren unterteilt. Zu den serösen Ovarialtumoren gehören die benignen, serösen Ovarialkystome, die niedrig malignen serösen Ovarialtumoren (low-grade serous carcinoma) und das hochgradig seröse Ovarialkarzinom (high-grade serous carcinoma), welches im Rahmen dieser Diplomarbeit ausführlicher thematisiert wird. Zu den Keimstrangstromatumoren gehören die Granulosazell-tumoren, die Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren, die Androblastome und Thekome. Unter den Keimzelltumoren werden Dysgerminome, Dottersacktumoren, Teratome, embryonale Karzinome, Polyembryome sowie das primäre Chorionkarzinom zusammengefasst.

Metastasierte Tumoren, die auch als sekundäre Ovarialtumoren bezeichnet werden, machen ca. 15% aller Ovarialtumore aus. Es handelt sich dabei vor allem um Metastasen von Mamma- und Endometriumkarzinomen sowie malignen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Eine besondere Form der Ovarialmetastasen stellt der Krukenberg-Tumor dar, benannt nach seinem Erstentdecker Friedrich Ernst Krukenberg (1871 – 1946). Es handelt sich dabei um eine oft bilaterale, kavitätäre Metastasierung eines Siegelringzellkarzinoms der Magenschleimhaut. In Abbildung 4 wird die klassische WHO-Einteilung der Ovarialtumore zusammengefasst.

In dieser Einteilung wird verdeutlicht, dass es sich beim Ovarialkarzinom um eine heterogene Gruppe maligner Tumoren mit unterschiedlichem Entstehungsort, unterschiedlicher Histologie, Morphologie und Prognose handelt.

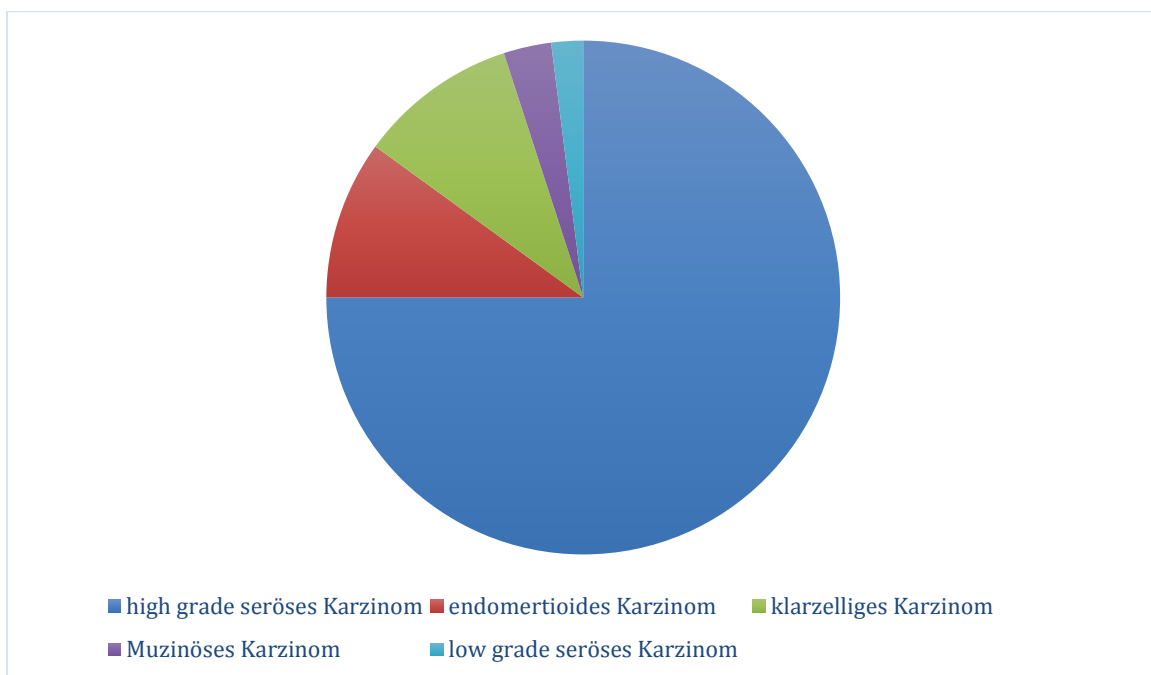
Abbildung 3: WHO-Klassifikation der Ovarialtumoren nach (4)



Das epitheliale Ovarialkarzinom ist der häufigste maligne Ovarialtumor (16). Dabei unterscheidet man zwischen dem niedrig differenzierten (high-grade) und dem hochdifferenzierten (low-grade) Ovarialkarzinom, welche über einen unterschiedlichen Pathomechanismus verfügen und sich vor allem in ihrer Prognose stark differenzieren (17, 18). Somit wird das epitheliale Ovarialkarzinom anhand unterschiedlicher histopathologischer, immunchemischer und molekulargenetischen Eigenschaften in fünf Subtypen unterteilt:

- High-grade seröses Ovarialkarzinom (HGSC)
- Endometrioides Ovarialkarzinom
- Klarzelliges Ovarialkarzinom
- Muzinöses Ovarialkarzinom
- Low-grade seröses Ovarialkarzinom (LGSC)

**Abbildung 4: Relative Häufigkeiten der histologischen Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms nach (5)**



### 2.2.1 High-grade seröses Ovarialkarzinom

Das HGSC macht 70-80% der epithelialen Ovarialkarzinome aus und stellt somit den häufigsten malignen Ovarialtumor dar (5). Meist wird das HGSC Karzinom in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, weshalb es mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind weniger als 10% der high-

grade serösen Ovarialkarzinome auf das Ovar begrenzt (19). Als Vorläuferläsion dieses histologischen Subtyps wird in den letzten Jahren vermehrt das seröse intraepitheliale Karzinom im Bereich der Tubenfimbrien angenommen. Die Entwicklung dieser Hypothese wird ausführlicher im Kapitel „Pathogenese des epithelialen Ovarialkarzinoms“ beschrieben. Histologisch sind ausgeprägte zelluläre Atypien und eine hohe Mitoserate mit mindestens 12 Mitosen pro 10 Hauptgesichtsfelder charakteristisch (20). Das zelluläre Wachstumsmuster kann papillär, glandulär, mikrozystisch oder auch solide sein. Immunphänotypisch sind für high-grade seröse Karzinome eine p53- und p16-Überexpression und ein hoher Ki67-Proliferationsindex typisch; häufig färben sie sich auch auf WT-1, Östrogenrezeptoren und PAX-8 positiv (5). BRCA1- und BRCA2-Mutationen werden in 10% der Patientinnen mit einem high grade serösen Karzinom nachgewiesen (21-27). Unabhängig davon sind in 50-80% Mutationen im Tumorsupressorgen p53 vorhanden (28-31).

### **2.2.2 Low-grade seröses Ovarialkarzinom**

Im Vergleich zum HGSC kommt das LGSC deutlich seltener vor und macht <5% der epithelialen Ovarialkarzinome aus (5, 32). Es wird ebenfalls meist in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert und ist dementsprechend mit einer schlechten Prognose assoziiert. Zudem weist das LGSC eine relativ niedrige Ansprechrate auf eine platinhaltige Chemotherapie auf. Ein wesentlicher Unterschied zum HGSC besteht darin, dass es statt einer rapiden malignen Transformation eine langsame, schrittweise Entwicklung aus einer benignen Vorläuferläsion zeigt. Invasive low-grade seröse Ovarialkarzinome werden üblicherweise direkt neben nicht-invasiven serösen Borderline-Tumoren diagnostiziert. Daher wird vermutet, dass sich low-grade Karzinome schrittweise aus serösen Borderline-Tumoren entwickeln, welche sich wiederum aus atypischen proliferativen Tumoren entwickeln. Auch morphologisch weisen low-grade seröse Ovarialkarzinome Ähnlichkeiten mit den serösen Borderline-Tumoren auf; letztere zeigen jedoch keine destruktive Stromainvasion (5). Histologisch ist für low-grade Karzinome die Ausbildung feingliedriger papillärer Epithelstrukturen charakteristisch (33). Die Zellkerne sind relativ uniform und weisen nicht die ausgeprägte Größenvariabilität der niedrig differenzierten Karzinome auf (34, 35). Außerdem ist für das LGSC ein hyalinisiertes Stroma mit vielen runden, geschichteten

Mikrokalzifikationen, den sog. Psammomkörperchen typisch. Diese kommen in high-grade Karzinomen nur in geringer Anzahl vor. Zudem weisen low-grade Karzinome eine niedrigere Mitoserate (<12 Mitosen pro 10 Gesichtsfelder) auf (5). Immunphänotypisch zeigt das LGSC, anders als beim HGSC, einen niedrigen Ki67-Proliferationsindex und eine Expression von WT-1, Östrogen- und Progesteronrezeptoren (5). Molekularbiologisch weist es anstatt der für ein HGSC typischen BRCA 1/2- und p53-Mutationen häufig BRAF- und KRAS-Mutationen auf (17). Diese immunphänotypischen und molekularbiologischen Merkmale unterstützen die Theorie, dass die Entwicklung der niedrig differenzierten und der hochdifferenzierten serösen Ovarialkarzinome durch zwei unterschiedliche Pathomechanismen bedingt ist. Auf dieses dualistische Modell der Pathogenese wird detaillierter im Kapitel „Pathogenese des serösen Ovarialkarzinoms“ eingegangen.

### 2.2.3 Endometrioides Ovarialkarzinom

Die endometrioiden Ovarialkarzinome machen ungefähr 10% der primären epithelialen Ovarialkarzinome aus und treten in einem mittleren Erkrankungsalter von 56 Jahren auf (5). Low-grade endometrioides Karzinome werden meist in einem frühen Stadium diagnostiziert und weisen eine höhere Chemosensitivität als low-grade seröse und klarzellige Ovarialkarzinome auf, weshalb sie mit einer relativ guten Prognose assoziiert sind (5). In 15-20% ist das endometrioides Ovarialkarzinom mit einem Endometriumkarzinom assoziiert. Meistens handelt es sich dabei um zwei unabhängige Primärtumoren, obwohl Metastasen in einzelnen Fällen nicht auszuschließen sind. Histologisch weisen endometrioides Ovarialkarzinome Ähnlichkeiten mit den hochdifferenzierten endometrioiden Karzinomen des Endometriums auf, die ebenfalls neben der drüsigen Differenzierung auch solide, papilläre und plattenepitheliale Anteile aufweisen (33).

Es wird angenommen, dass low-grade endometrioides Ovarialkarzinome aus benignen Endometrioseherden entstehen. Endometriumzellen gelangen vermutlich aufgrund einer retrograden Menstruation durch die Tuben in den unteren Bauch- und Beckenraum und siedeln sich dort an. In diesen Endometrioseherden kommt es durch Aktivierung bestimmter Onkologischer Pathways gehäuft zu Hyperplasie und zellulären Atypien, woraus sich schrittweise ein endometrioides Karzinom entwickelt. Zur malignen Entartung tragen auch oxidativer Stress, Entzündungsprozesse und

Hyperöstrogenisierung bei. Die genauen Mechanismen hinter der malignen Transformation benigner Endometrioseherde über atypische Endometriose bis hin zum low-grade endometrioiden Ovarialkarzinom bleiben noch unbekannt. Molekularbiologisch treten beim endometrioiden Karzinom am häufigsten Mutationen in den Genen CTNNB-1, PTEN, ARID1A und PIK3CA dar. PTEN und ARID1A sind Tumorsuppressorgene, PIK3CA ein Onkogen und CTNNB1 kodiert für beta-Catenin, einem an der Regulation und Koordination der Zellkontakte und der Transkriptionsprozesse beteiligtem Strukturprotein. Zudem weisen endometrioiden Ovarialkarzinome vermehrt eine Mikrosatelliteninstabilität auf und kommen im Vergleich zu den anderen histologischen Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms am häufigsten in Assoziation mit einem Lynch-Syndrom vor. Immunphänotypisch weisen low-grade endometrioiden Karzinome eine Expression von Vimentin, ER, PR, PAX-8 und CA 125. Bei high grade endometrioiden Karzinomen ist im Gegensatz dazu eine p53-, p16- und WT-1 Expression charakteristisch.

Das high-grade endometrioiden Karzinom ist morphologisch vom high grade serösen Ovarialkarzinom nicht zu unterscheiden. Aufgrund der gemeinsamen molekularbiologischer Merkmale und des ähnlichen Immunphänotyps wurde in mehreren Studien angedeutet, dass es sich beim high-grade endometrioiden Karzinom eher um einen Subtypen des HGSC handelt (36).

#### **2.2.4 Klarzelliges Ovarialkarzinom**

Klarzellige Karzinome machen 5-10% der epithelialen Ovarialkarzinome aus und treten meist bei perimenopausalen Frauen auf (37, 38). Sie werden ähnlich wie die endometrioiden meist in einem frühen Stadium diagnostiziert und haben wegen der ausbleibenden Fernmetastasen eine relativ gute Prognose. Bei einer Diagnose im fortgeschrittenen Stadium haben klarzellige Ovarialkarzinome jedoch aufgrund ihrer geringen Chemosensitivität im Vergleich zu serösen und endometrioiden Karzinomen eine schlechtere Prognose (39, 40). Zudem ist das klarzellige Ovarialkarzinom mit einem erhöhten Thromboserisiko und einer paraneoplastischen Hyperkalzämie assoziiert, was die Mortalität wiederum erhöht (41, 42). Ähnlich wie beim endometrioiden Karzinom kommen Endometrioseherde als Entstehungsort der klarzelligen Ovarialkarzinome in Frage (39, 41, 43). Diese Theorie wird dadurch untermauert, dass laut epidemiologischen Studien die Tubenligatur das Risiko für die Erkrankung an einem Ovarialkarzinom reduziert (44). Dieser Effekt konnte in einer

WHO-Studie jedoch nur für die hochdifferenzierten endometrioiden und die klarzelligigen Karzinome nachgewiesen werden (45). Eine mögliche Erklärung dafür besteht darin, dass durch die Tubenligatur die retrograde Menstruation und somit den Transport endometrioider Zellen vom Uterus zum Ovar verhindert (44). Zudem werden Klarzellkarzinome öfters in direkter Nachbarschaft klarzelliger Adenofibrome diagnostiziert und haben in 15-20% eine überwiegende adenofibromatöse Komponente. Daher wird vermutet, dass klarzellige Ovarialkarzinome teilweise auch aus klarzelligen Adenofibromen entstehen (46-48).

Histologisch findet man in klarzelligen Ovarialkarzinomen große polygonale Zellen mit klarem oder eosinophilem glykogenreichem Zytoplasma neben zytoplasmaarmen Zellen mit prominenten, luminal vorspringenden Zellkernen (33). Immunphänotypisch ist eine Expression von HIF-1 alpha, Glypican-3 und HNF-1 beta typisch (49-51). HNF-1 beta ist ein Transkriptionsfaktor, der vor allem in den Nieren, der Leber, dem Pankreas und dem Müller-Gang exprimiert wird und in 82-100% der klarzelligen Ovarialkarzinome nachgewiesen werden kann (51-53). Charakteristisch für die klarzelligen Ovarialkarzinome sind auch KRAS-, PTEN- und PIK3CA-Mutationen (54-56). Außerdem sind Klarzellkarzinome gelegentlich mit einem Lynch-Syndrom und der dafür pathogenetisch verantwortlichen Mikrosatelliteninstabilität assoziiert (57-59).

### 2.2.5 Muzinöses Ovarialkarzinom

Die muzinösen Ovarialkarzinome machen ca. 3-4% aller epithelialen Ovarialkarzinome aus (60, 61). Muzinöse Ovarialkarzinome werden meist in einem frühen Stadium diagnostiziert (5). Da innerhalb eines ovariellen Tumors oft ein invasives muzinöse Ovarialkarzinom direkt an einen muzinösen Borderline-Tumor mit einer high grade intraepithelialen Neoplasie angrenzt, wird beim muzinösen Ovarialkarzinom eine Mehrschritt-Karzinogenese aus dem benignen muzinösen Ovarialkystom über den Borderline-Tumor zum invasiven Karzinom vermutet (62, 63). Primäre muzinöse Ovarialkarzinome können solide oder multizystisch sein, treten meist unilateral auf und sind auf das Ovar begrenzt. Charakteristisch sind eine glatte Oberfläche und eine fehlende Beteiligung des Oberflächenepithels des Ovars. Bei der Diagnose eines bilateralen Tumors, extraovariellem Befall und Oberflächenbeteiligung handelt es sich fast ausschließlich um sekundäre Ovarialtumoren, meistens um gastrointestinale Metastasen (64, 65). Auch das

Pseudomyxoma peritonei ist meistens mit ovariellen Metastasen der Appendix assoziiert (5). Bei dem diesem Krankheitsbild ist der gesamte Intraabdominalraum durch dickflüssigen, gelblichen Schleim mit disseminierten muzinösen Drüsenkomplexen ausgefüllt (4). Histologisch zeigen hochdifferenzierte muzinöse Ovarialkarzinome infiltrativ wachsende, unregelmäßig proliferierende muzinöse Drüsen (33). Molekularpathologisch weisen ca. 75% der muzinösen Ovarialkarzinome eine KRAS-Mutation auf (66-68). Diese kommt häufig auch in muzinösen Ovarialkystomen sowie muzinösen Borderline-Tumoren vor, was ebenfalls für eine schrittweise maligne Entartung aus einer benignen Vorgängerklassifikation spricht (69, 70).

### 2.3 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Ovarialkarzinome sind die achthäufigste Krebserkrankung der Frauen in Österreich und entsprechen ungefähr 4% aller Karzinome der Österreicherinnen. Allerdings stellt das Ovarialkarzinom die fünfthäufigste Krebstodesursache bei Frauen dar und ist das Genitalkarzinom der Frau mit der höchsten Mortalität, obwohl es sich z.B. im Vergleich zum Mammakarzinom um eine relativ seltene Erkrankung handelt. Jährlich erkranken in Österreich ca. 700 Frauen daran und es versterben ca. 500 Frauen. Im Jahr 2011 betrug das kumulierte Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr 2011 0,9%. Infolgedessen erkrankt eine von 111 Frauen in Österreich im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 66 Jahre (71). Weltweit erkranken jährlich ca. 220.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom. (114) Dabei lassen sich auf internationaler Ebene signifikante epidemiologische Unterschiede feststellen: Während die altersstandartisierte Inzidenz in den westlichen Industriestaaten auf 9.4 pro 100.000 Einwohner geschätzt wird, beträgt die Inzidenz in den wirtschaftlich und technisch weniger entwickelten Ländern 5.0 pro 100.000 Einwohner (150, 151).

## 2.4 Pathogenese des epithelialen Ovarialkarzinoms

### 2.4.1 Traditionelle Hypothesen zur Entstehung des Ovarialkarzinoms

Zu den traditionell etablierten Hypothesen bezüglich des Entstehungsmechanismus des Ovarialkarzinoms gehören die Ovulations- und die Progesteronhypothese, die das Oberflächenepithel des Ovars als Entstehungsort betrachtet haben.

Laut der 1971 von Fathalla aufgestellten Ovulationshypothese korreliert die Anzahl der abgelaufenen Ovulationen mit dem Karzinomrisiko (72). Aufgrund der aufeinanderfolgenden Ovulationszyklen unterliegt das Oberflächenepithel des Ovars einer permanenten Exposition gegenüber wiederholter Ruptur- und Reparaturprozesse, wodurch die Schädigung der Reparaturmechanismen und eine maligne Transformation des Oberflächenepithels begünstigt wird (73). Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass eine langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva und Multiparität einen protektiven Effekt haben. Erweitert wurde dieses Modell durch den Beitrag der Inflammationsprozesse in der ovariellen Karzinogenese(74).

Die Gonadotropinhypothese basiert darauf, dass FSH und LH sowohl die Zellteilung als auch das Zellwachstum stimulieren und besagt, dass die Exposition des Oberflächenepithels des Ovars gegenüber hoher Hormonkonzentrationen einen potentiell karzinogenen Faktor darstellt. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass in experimentell induzierte Ovarialtumore bei Mäusen Gonadotropinrezeptoren vorhanden sind (75).

### 2.4.2 Paradigmenwechsel im Verständnis der Pathogenese des serösen epithelialen Ovarialkarzinoms

Während also historisch das Oberflächenepithel des Ovars als Entstehungsort des Ovarialkarzinoms vermutet wurde, ist es in den letzten Jahren zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis über die Ätiologie und Pathogenese des Ovarialkarzinoms gekommen. Es etabliert sich zunehmend die Hypothese, dass sich die niedrig differenzierten (high-grade) serösen Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome aus einer gemeinsamen Vorläuferläsion entwickeln, nämlich dem sogenannten intraepithelialen serösen Karzinom (serous intraepithelial tubal carcinoma, STIC) im Bereich der Fimbrien der Tuben. Aufgrund ihrer gemeinsamen

Genese werden diese Karzinome unter dem Begriff des serösen Beckenkarzioms (pelvic serous carcinoma) zusammengefasst.

Obwohl die Tubae uterinae bereits in den 1950er Jahren als potentieller Entstehungsort des serösen Tubenkarzinoms beschrieben wurden (76-78), wurden ihnen erst in den letzten 15 Jahren eine entscheidende Rolle in der Genese des serösen Beckenkarzinoms beigemessen. Das liegt daran, dass sich die bilaterale Salpingo-Oophorektomie bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen erst um 2000 als präventive Maßnahme etabliert hat. 1990 konnte durch Kopplungsanalysen bei Mormonen Familien das BRCA1-Gen auf Chromosom 17 entdeckt werden; das BRCA2-Gen wurde 1994 auf Chromosom 13 gefunden. In den späten 1990er und frühen 2000er Jahren konnte durch moderne Untersuchungsmethoden der ätiopathologische Zusammenhang zwischen diesen Mutationen und der Entstehung des Ovariakarzinoms erklärt werden. Den Mutationsträgerinnen wurde infolgedessen eine risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie angeraten. Die Operationspräparate wurden histopathologisch und immunbiologisch untersucht. Zur genaueren Beurteilung dieser Präparate hat auch die Entwicklung des SEE-FIM Protokolls (Sectioning and Extensively Examining the Fimbria) wesentlich beigetragen (79-81). In den histopathologischen Untersuchungen der Operationspräparate wurden in 4-17% der Fälle seröse intraepitheliale Karzinome bzw. bereits invasive seröse Beckenkarzinome diagnostiziert, die in ca. 80% im Bereich der Tubae uterinae lokalisiert waren (82-88). Im Gegensatz dazu konnten im Ovar weder intraepitheliale Neoplasien noch invasive Karzinome nachgewiesen werden (80, 82, 85, 88-90). Die Implantation abgeschilfter Tumorzellen dieser tubaren Vorläuferläsionen im Ovar und Peritoneum könnte zu einem typischen serösen Beckenkarzinom mit ovarieller Raumforderung und Peritonealkarzinose führen.

#### **2.4.3 Argumentation gegen die Manifestation der Tube als Entstehungsort des high grade serösen Ovariakarzinoms**

Einen einschränkenden Faktor für diese Hypothese stellt die Tatsache dar, dass sich der Großteil der vorhandenen Daten von BRCA1/2-Mutations-trägerinnen stammt. Bezüglich der Inzidenz des serösen intraepithelialen Karzinoms im Bereich der Tubenfimbrien in der Normalbevölkerung herrscht Unklarheit. Unbekannt bleibt auch das Risiko, mit sich aus einer intraepithelialen Neoplasie im distalen Drittel der

Tubae Uterinae ein invasives Tubenkarzinom bzw. ein seröses Ovarial- oder Peritonealkarzinom entwickelt.

#### 2.4.4 Argumentation für die Manifestation der Tube als Entstehungsort des high grade serösen Ovarialkarzinoms

Folgende Argumente sprechen dafür, dass es sich bei den Tubenfimbrien um den wahrscheinlichen Entstehungsort des high-grade serösen Beckenkarzinoms handelt:

- Bis dato konnte für das HGSC keine ovarielle Vorläuferläsion identifiziert werden. Auch Berichte über das Vorkommen einer Metaplasie oder Dysplasie in den Adnexen sind selten (91, 92).
- Aus embryologischer Sicht stimmen die molekularen Marker des HGSC mit denen von Gewebe ein, welches seinen Ursprung im Müller-Gang hat. Während die Eileiter in der embryonalen Entwicklung aus dem Müller-Gang entwickeln, entwickeln sich die Ovarien aus den Urkeimzellen und dem umgebenden Oberflächenepithel (15). Auch Studien zur Genexpression besagen, dass seröse Karzinome eher mit dem Tubenepithel als mit dem Ovarialepithel Ähnlichkeiten aufweisen (30, 93).
- Vorläuferläsionen wie die STICs oder bereits invasive Tubenkarzinome kommen bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen in 5-9% der Fälle bereits zum Zeitpunkt der prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie vor (94).
- Unabhängig vom Vorhandensein genetischer Risikofaktoren werden seröse intraepitheliale Tubenkarzinome in Assoziation zu serösen Beckenkarzinomen in 33-59% der Fälle diagnostiziert (95-100). Eine Mitbeteiligung der Tuben kann in der histopathologischen Untersuchung der Operationspräparate in 71% der Fälle bei high grade serösen Ovarialkarzinomen und in 79% der Fälle bei serösen Peritonealkarzinomen festgestellt werden (95, 96).
- In mehreren Studien ließen sich in den STICS sowie in den Anteilen des serösen Beckenkarzinoms eines Operationspräparats idente TP53-Mutationen finden, was auf einen gemeinsamen Ursprung hindeutet (95, 101, 102). Das Protein p53 ist ein Tumorsuppressor und reguliert als Transkriptionsfaktor nach einer DNA-Schädigung die Expression von Genen, die an der Kontrolle des Zellzyklus, an der Induktion der Apoptose und an der DNA-Reparatur beteiligt sind. Das high grade seröse

Ovarialkarzinom/Beckenkarzinom ist durch das nahezu universale Vorkommen von Mutationen im TP53-Tumorsuppressorgen charakterisiert (28).

- Die STICs sind mit molekularen Veränderungen, den sogenannten p53-Signaturen assoziiert, die morphologisch benigne erscheinen, aber eine Überexpression von p53 und einen niedrigen Proliferationsindex aufweisen. Somit ist eine Entwicklung von normalen Tubenepithelzellen über p53-Signaturen bis hin zu STICs wahrscheinlich. Diese korreliert mit einer Akkumulation von p53-Mutationen und zunehmender Expression von Ki67, P16 und PAX8 (94, 103).
- Die tubaren Vorläuferläsion und die high-grade serösen Ovarialkarzinome haben übereinstimmende Genprofile, was auf einen gemeinsamen Ursprung hindeutet. Telomerstudien lassen ebenfalls auf einen gemeinsamen Ursprung im distalen Drittel der Tubae uterinae schließen (104-106).
- Wie auch in der Studie von Medeiros et al (2006) wurden die meisten STICs im Bereich der Fimbrien diagnostiziert. Diese werden in einigen wissenschaftlichen Arbeiten als die Lokalisation beschrieben, an der die meisten frühen serösen Tubenkarzinome bei asymptomatischen Frauen detektiert werden (90).
- Es wurden bereits einige Fälle dokumentiert, in den STICs bei Frauen ohne genetische Prädisposition für ein Ovarialkarzinom im Rahmen benigner gynäkologischer Eingriffe diagnostiziert wurden (107-109).
- Humanes Tubenepithel konnte im Mausmodell in ein niedrig differenziertes seröses Ovarialkarzinom umgewandelt werden (104, 110).

#### **2.4.5 Einteilung der epithelialen Ovarialkarzinome in Typ I- und Typ II-Karzinome**

Das high-grade seröse Ovarialkarzinom bzw. Beckenkarzinom unterscheidet sich in seinen typischen Merkmalen stark vom low-grade serösen Ovarialkarzinom sowie den anderen histologischen Subtypen (111, 112). Aufgrund dessen wurde vor etwa 10 Jahren eine Einteilung der Ovarialkarzinome in 2 Typen vorgeschlagen: den hoch differenzierten (low grade) Typ I Karzinomen und den niedrig differenzierten (high grade) Typ II Karzinomen (113). Zu den Typ I Karzinomen gehören die

hochdifferenzierten endometrioiden, muzinösen, klarzelligen und low-grade serösen Ovarialkarzinome sowie die Borderline-Tumore. Sie weisen im Vergleich zu den high-grade Ovarialkarzinomen ein langsames Wachstum, einen höheren Differenzierungsgrad und eine graduelle Transformation aus der nicht invasiven Vorläuferläsion auf, die mit der Adenom-Karzinom-Sequenz kolorektaler Tumoren vergleichbar ist. Die Typ II Karzinome bestehen hauptsächlich aus den high-grade serösen Ovarialkarzinomen sowie den high-grade endometrioiden Karzinomen, sind durch eine rapide maligne Transformation charakterisiert und werden meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

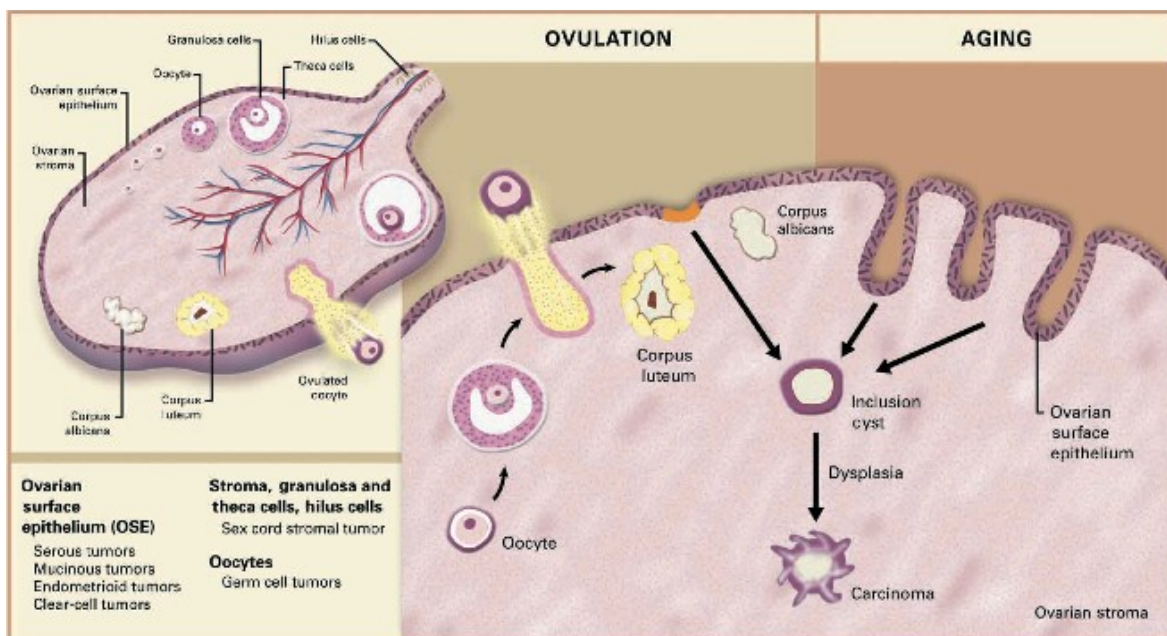
#### 2.4.6 Pathogenese der Typ I-Karzinome

Die hochdifferenzierten Typ I-Karzinome sind vor allem mit Mutationen in den Genen KRAS, BRAF (17), PTEN (114) und CTNNB1 /b-catenin (115) assoziiert. Jeder histologischer Subtyp der Typ I-Karzinome tritt in Assoziation mit verschiedenen molekularen Veränderung auf. Trotz der histologischen und molekularbiologischen Heterogenität weisen die Typ I-Karzinome jedoch signifikante Ähnlichkeiten auf: Sie treten insgesamt seltener als die niedrig differenzierten Typ II-Karzinome auf und haben seltener einen tödlichen Verlauf. Zudem sind sämtliche Typ-I Karzinome mit einer benignen Vorläuferläsion assoziiert.

Low-grade seröse Karzinome sind hauptsächlich durch BRAF- und KRAS-Mutationen sowie durch ERBB2- und PIC3CA-Mutationen bedingt. Während das Distale Drittel der Tubae uterinae als Entstehungsort der high-grade serösen Ovarialkarzinoms vermutet werden, entwickeln sich low-grade Karzinome am wahrscheinlichsten aus kortikalen Inklusionszysten im Parenchym des Ovars, die in direkter Verlängerung der mesothelialen Fältelung der Ovaroberfläche auftreten. Der histologische Aufbau dieser kortikalen Inklusionszysten weist Ähnlichkeiten mit dem Müller-Epithel der Eileiter auf. Die Eileiter, die Gebärmutter, die Zervix und der kraniale Anteil der Vagina entwickeln sich aus den Müller-Gängen, während das Ovar aus den Urkeimzellen und dem umgebenden Oberflächenepithel entsteht (15). Es wird vermutet, dass die kortikalen Inklusionszysten durch Invaginationen des Oberflächenepithels des Ovars in die Marksicht entstehen und durch Metaplasie den histologischen Phänotyp eines Müller-Epithels erlangen (74, 116). Als auslösender Faktor für das Hineinverlagern dieser proliferativ aktiven Mesothelzellen dürften die Ovulation sowie Alterungsprozesse dienen. Eine weitere plausible

Erklärung wäre die Streuung tubarer oder uteriner Epithelzellen ins Ovar. Aufgrund der ovulationsbedingten, sich wiederholenden Ruptur- und Reparaturmechanismen und der hormonellen Exposition kommt es in den kortikalen Inklusionszysten zur Dysplasiebildung und schließlich zur neoplastischen Transformation, woraus sich schließlich die Typ I Karzinome entwickeln können (117-120). In einigen Studien wurde vorgeschlagen, dass ein Teil der low-grade serösen Ovarialkarzinome aus Endosalpingiose hervorgehen; somit ist sowohl für high-grade als auch für low-grade seröse Ovarialkarzinome ein gemeinsamer tubarer Ursprung nicht auszuschließen.

**Abbildung 5: Entstehung Kortikaler Inklusionszysten nach Drapkin et al (6)**



Man hat im Gegensatz zu den high-grade serösen Ovarialkarzinomen jedoch nachweisen können, dass low-grade seröse Karzinome eine schrittweise maligne Transformation aus atypischen proliferativen Tumoren zu nicht-invasiven serösen Borderline-Tumoren aufweisen, bevor sie invasiv werden. In einem Vergleich der Gen-Expression-Profile von atypischen proliferativen Tumoren, nicht-invasiven mikropapillären serösen Karzinomen und invasiven low-grade serösen Karzinomen unterscheiden sich die atypischen proliferativen Tumoren trotz großer morphologischer Ähnlichkeit auf molekularer Ebene deutlich von nicht-invasiven mikropapillären serösen Karzinomen und invasiven low-grade serösen Karzinomen. Diese Ergebnisse weisen auf einen weiteren Zwischenschritt in der malignen

Transformation der low-grade serösen Karzinome hin.

Low-grade endometriode Karzinome sind mit PTEN- und ARID1A-Mutationen sowie mit Defekten in der DNA-Mismatch-Reparatur (MLH1, MSH2) assoziiert. Klarzellige Ovarialkarzinome werden vor allem mit PTEN-, ARID1A- und PIC3CA-Mutationen in Verbindung gebracht. Obwohl sie einen vergleichsweise aggressiven Verlauf zeigen, werden sie aufgrund der pathogenetischen Ähnlichkeiten zu den low grade endometrioiden Ovarialkarzinomen zu den Typ I-Karzinomen gezählt. In zahlreichen Studien konnte sowohl für low-grade endometrioide als auch für klarzellige Ovarialkarzinome eine schrittweise Entwicklung aus benignen Endometrioseherden über atypisch veränderte Endometriose und schließlich die Entartung zum Typ I-Karzinom nachgewiesen werden. Neben der Aktivierung onkologischer Pathways spielen auch oxidativer Stress, Inflammation und Hyperöstrogenisierung in der malignen Entartung der Endometrioseherde hin zum Karzinom vermutlich eine entscheidende Rolle; der genaue Pathomechanismus bleibt allerdings noch unbekannt. Die Endometriumzellen gelangen am wahrscheinlichsten durch retrograde Menstruation an die Oberfläche des Ovars und des Peritoneums. Der bereits in Kapitel 2.2 beschriebene protektive Effekt der Tubenligatur beruht infolgedessen auf die Verhinderung der retrograden Menstruation und somit der Streuung von Endometriumzellen durch Unterbrechung der Tuben.

Muzinöse Ovarialkarzinome sind in ca. 75% der Fälle mit KRAS-Mutationen assoziiert. Wie in Kapitel 2.2.5 bereits beschrieben wird eine schrittweise maligne Entartung aus dem benignen muzinösen Ovarialkystom über den Borderline-Tumor zum invasiven Karzinom vermutet.

#### **2.4.7 Pathogenese der Typ II-Karzinome**

Bei high grade Karzinomen liegen vor allem TP53-Mutationen (121) sowie Mutationen in den BRCA1/2-Genen vor. Wie in den Kapiteln 2.4.2 und 2.4.3 ausführlich erläutert wurde, haben sich die Fimbrien der Tubae uterinae als Entstehungsort des HGSC manifestiert. Auf folgende Fragen sollte man jedoch noch eingehen:

- Wie gelangen die benignen tubaren Vorläuferläsionen auf die ovarielle und peritoneale Oberfläche?

- Stellen die Eileiter den alleinigen Entstehungsort der high grade serösen Karzinome dar?

Auf die erste Frage gingen in ihrer wissenschaftlichen Arbeit unter anderem Kuhn et al ein, die 2012 ihre Hypothese zur Entstehung des HGSC aus den Epithelzellen der Tubenfimbrien publizierten (7). Laut dieser Hypothese stellt das gesunde, morphologisch unauffällige Tubenepithel den Ursprung für die Entstehung des HGSC dar. Durch die Ruptur des dominanten Follikels während des Ovulationsprozesses und aufgrund der engen Lagebeziehung zwischen Ovar und Tube wird die Implantation des Tubenepithels auf der exponierten, rupturierten Oberfläche des Ovars ermöglicht. Entzündung, Ruptur- und Reparaturmechanismen sowie die erhöhte Konzentration der reaktiven Sauerstoffspezies der Follikelflüssigkeit wirken sich zugunsten der Selektion von TP53-Mutationen in den Epithelzellen aus, welche sich klonal ausbreiten. Infolgedessen kommt es zu einer Telomerverkürzung und zu einer erhöhten chromosomalen Instabilität. Die Entstehung seröser tubarer intraepithelialer Läsionen (serous tubal intrapithelial lesions, STILs) wird begünstigt. Davon unterzieht sich ein Teil einer malignen Transformation zu den sogenannten STICs, die sich an der ovariellen und peritonealen Oberfläche absiedeln können. Es kommen zwei Mechanismen für die Entstehung eines high grade serösen Ovarialkarzinoms aus den Epithelzellen der Tubenfimbrien in Frage (siehe Abbildung 6):

**1)** Morphologisch unauffälliges Tubenepithel gelangt während der Ovulation an das Oberflächenepithel des Ovars, welches durch Invagination kortikale Inklusionszysten bildet. Diese unterliegen im Anschluss diversen malignen Transformationsprozessen.

**2)** Zellen aus der STIC-Läsion siedeln sich an der ovariellen Oberfläche ab, woraus sich die Tumormasse des HGSC bildet. Bei einem Großteil der high grade serösen Ovarialkarzinome handelt es sich somit um Metastasen eines serösen Tubenkarzinom, welches nur makroskopisch als ein primäres Ovarialkarzinom imponiert (7).

Die Frage, inwiefern das HGSC ausschließlich tubaren Ursprungs ist, versuchten Przybycin et al mittels einer Untersuchung von Operationspräparaten mit Hilfe des SEE-FIM Protokolls zu beantworten. Insgesamt wurden die Operationspräparate von 52 Patientinnen evaluiert. Die Malignome wurden anhand der Lokalisation der Haupttumormasse in Ovarial- (n=37), Peritoneal- (n=8) und Tubenkarzinome (n=7)



einhergehen. Dabei sind vor allem das familiäre Brust- und Eierstockkrebssyndrom (HBOC: hereditary breast-ovarian cancer syndrome) und das familiäre nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal cancer/ Lynch Syndrome) aufgrund ihres häufigeren Vorkommens von großer Bedeutung. Die meisten genetischen Veränderungen beim familiärer Brust- und Eierstockkrebssyndrom finden sich in den Genen BRCA1 und BRCA2. Die Gene BRCA 1 und BRCA 2 wurden 1994 bzw. 1995 entdeckt und spielen als Tumorsuppressorgene in der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen eine tragende Rolle. In etwa 15 % aller Ovarialkarzinome liegt eine hereditäre Genese aufgrund einer Mutation der BRCA 1/ 2 Gene vor (122). Das lebenslange Risiko der Trägerinnen einer BRCA 1-Mutation, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt 35-46%, während bei Trägerinnen einer BRCA 2- Mutation die Wahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom 13-23% beträgt (123). Die Penetranz kann jedoch bei BRCA-Mutationsträgerinnen durch den Einfluss modifizierender Gene erheblich variieren (124-126).

BRCA 1-Mutationsträgerinnen entwickeln mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 50 Jahren früher ein Ovarialkarzinom als die Normalbevölkerung. Bei BRCA 2-Mutationsträgerinnen beträgt das durchschnittliche Erkrankungsalter 60 Jahre und ist somit mit dem der Normalbevölkerung vergleichbar (24, 127, 128). Bei BRCA 1/ 2-Mutationsträgerinnen werden Ovarialkarzinome in ca. 70 % der Fälle im FIGO-Stadium III oder IV diagnostiziert. Außerdem weisen die histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms bei Mutationsträgerinnen, mit einem deutlich häufigeren Vorkommen des serösen-papillären Zystadenokarzinoms, eine ähnliche Verteilung wie in der Normalbevölkerung auf (25, 129). Interessanterweise haben Patientinnen mit einer BRCA 1/ 2-Mutation und einem Ovarialkarzinom eine bessere Prognose als Frauen, die diese Mutationen nicht aufweisen(130). Dies liegt daran, dass BRCA 1/2-defiziente Karzinome ein besseres Ansprechen auf die platinhaltige Chemotherapie zeigen.

Von hoher Relevanz ist die Identifizierung der Hochrisiko-Patientinnen, um ihnen die geeigneten präventiven Maßnahmen empfehlen zu können. Dabei erweist sich eine gründliche Familienanamnese als unerlässlich. Frauen, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, sollte eine genetische Untersuchung auf eine BRCA1/2-Mutation angeboten werden (Abbildung 7):

### Abbildung 7: Kriterien zur Durchführung einer Genanalyse von BRCA1 und BRCA2 bei einer Indexperson der Familie nach (1)

Familien mit Erkrankung von mindestens:

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

Das Lynch-Syndrom ist eine autosomal dominante Erkrankung, die auf molekularbiologischer Ebene durch Mutationen in DNA-Mismatch-Reparaturgenen (insbesondere *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*) charakterisiert ist und mit frühzeitig auftretenden kolorektalen Karzinomen einhergeht. Außerdem ist es mit einem erhöhten Risiko für ein Endometrium- und Ovarialkarzinom sowie für urogenitale und gastrointestinale Karzinome vergesellschaftet. Das Lynch Syndrom ist mit 10-15% der hereditären Ovarialkarzinome assoziiert und macht 1% aller Ovarialkarzinome aus (131). Frauen mit Lynch Syndrom haben ein lebenslanges Risiko von 3-13% für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. Sie erkranken mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 43-50 Jahren früher an einem Ovarialkarzinom im Vergleich zur Normalbevölkerung; die Überlebensraten sind vergleichbar (132, 133). Als diagnostische Kriterien für ein Lynch-Syndrom werden vor allem die Amsterdam-II-Kriterien sowie die modifizierten Bethesda-Kriterien eingesetzt.

Auch andere genetische Faktoren, wie beispielsweise Mutationen in den Genen BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2 und BARD1, sind mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert (134-136). Diese werden jedoch im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht weiter analysiert.

## 2.5 Risikofaktoren und protektive Faktoren

Anhand zahlreicher klinischer Studien und Metaanalysen konnten die wesentlichen Faktoren bestimmt werden, die neben der Genetik mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom einhergehen; die ätiologischen Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Entstehung eines Ovarialkarzinoms konnten jedoch weitgehend nicht ermittelt werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Risikofaktoren, mit Ausnahme der bereits erwähnten genetischen Komponente, sowie die protektiven Faktoren zusammengefasst:

### 2.5.1 Risikofaktoren

- **Alter:** Laut einer Datenanalyse des National Health Service (NHS) steigt das Ovarialkarzinom-Risiko bei Frauen < 50 Jahren jährlich um ca. 2% und bei Frauen ≥ 50 Jahre um ca. 11% (176).
- **Frühe Menarche bzw. späte Menopause:** Bezüglich der frühen Menarche als Risikofaktor für ein Ovarialkarzinom ist die Datenlage kontrovers, da sie nicht in sämtlichen Studien mit einer Risikoerhöhung verbunden wird (137-140). Eine späte Menopause ist mit einem höheren Ovarialkarzinom assoziiert. In der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) wurde bei Frauen, bei denen die Menopause nach dem 52. Lebensjahr eingetreten ist, im Vergleich zu jenen, bei denen der Eintritt in die Menopause bis zum 45. Lebensjahr erfolgte, ein signifikant höheres Risiko für die Erkrankung an einem Ovarialkarzinom festgestellt (137). Basierend auf der Ovulationshypothese führen eine frühe Menarche sowie eine späte Menopause zu einer erhöhten Anzahl an abgelaufenen Ovulationen. Laut der NHS und EPIC ist steigt das Ovarialkarzinomrisiko um 2-7% mit jedem Lebensjahr, an dem regelrecht Ovulationen stattgefunden haben (137, 141).

- **Nulliparität:** Nulliparität ist mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung an einem Ovarialkarzinom assoziiert. Dies wurde auch in der EPIC-Studie verdeutlicht, in der Frauen mit mindestens einer voll ausgetragenen Schwangerschaft in ihrer Anamnese im Vergleich zu Nulliparen ein um 29% niedrigeres Risiko für ein Ovarialkarzinom hatten. Zudem reduziert sich das Ovarialkarzinom für jede weitere voll ausgetragene Schwangerschaft um ca. 8% (137). Interessanterweise wurde Multiparität in der Studie von Vicus et al auch mit einer Risikoreduktion für ein Tubenkarzinom assoziiert (142). Dies wirft die Frage auf, inwiefern sich eine verminderte Anzahl an Ovulationen auf die Entstehung und die maligne Entartung der tubaren Vorläuferläsionen auswirkt.  
Spontane oder induzierte Schwangerschaftsabbrüche wurden nicht mit einem höheren Risiko assoziiert (137, 138).
- **Infertilität:** In mehreren Studien konnte eine Infertilität mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom in Zusammenhang gebracht werden, während Infertilitätsbehandlungen mit Clomiphen und Gonadotropinen keinen Einfluss auf das Karzinomrisiko zu haben scheinen (143-148).
- **PCOS:** Laut einer Metaanalyse von 8 Fall-Kontroll-Studien haben Frauen mit einem polyzystischen Ovar-Syndrom ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms (OR 2.52, 95% CI 1.08-5.89) und eines Endometriumkarzinoms haben (149).
- **Peri- und Postmenopausale Hormontherapie:** In der randomisierten, plazebokontrollierten WHI-Studie (Women's Health Initiative) konnte im Vergleich zur Placebogruppe keine signifikante Erhöhung des relativen Risikos für ein Ovarialkarzinom in der Studiengruppe festgestellt werden, die eine kombinierte Östrogen- und Progesterontherapie erhalten hat (42 Ereignisse pro 100.000 Personenjahre in der Studiengruppe vs. 27 in der Placebo-Gruppe) (150). In einigen Metaanalysen zeigte sich ein geringe, jedoch signifikante Erhöhung des Risikos für eine Ovarialkarzinom bei Verabreichung einer postmenopausalen Hormontherapie (151, 152). In der bis dato größten prospektiven Studie mit insgesamt 900.000 Teilnehmerinnen konnte sowohl für die Östrogen-Therapie als auch für die Östrogen- und Progesterontherapie ein erhöhtes Risiko festgestellt werden; nach Absetzen

der Medikation war das Risiko jedoch innerhalb von 2 bis 4 Jahren mit dem entsprechenden Risiko in der Placebogruppe vergleichbar (153).

- **Endometriose:** Endometriose ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung klarzelliger, endometrioider und low-grade seröser Ovarialkarzinome assoziiert (208). Das Risiko der malignen Entartung von Endometrioseherden beträgt 2,5% (209). Durch Endometriose bedingte Ovarialkarzinome
- **erhöhter BMI:** In der Metaanalyse von Olsen et al ging hervor, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms einhergeht (154).

### 2.5.2 Protektive Faktoren

- **Orale Kontrazeptiva:** Aus einer Metaanalyse 45 epidemiologischer Studien aus 21 verschiedenen Ländern ging hervor, dass eine beliebig lange Einnahme oraler Kontrazeptiver mit einem verminderten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert ist. Dabei korreliert eine längere Einnahme mit einer höheren Risikoreduktion, sodass Frauen nach einer 15jährigen Verwendung oraler Kontrazeptiva ein ca. 50% geringeres Risiko für ein Ovarialkarzinom haben. Dieser protektive Effekt hält bis zu 30 Jahre an und betrifft bis auf den muzinösen sämtliche histologische Subtypen des Ovarialkarzinoms. Außerdem konnte man feststellen, dass die aktuell empfohlene niedrige Östrogendosis zu einer vergleichbaren Risikoreduktion wie höherdosierte Präparate führt (167). Bis dato konnte man nicht erläutern, ob orale Kontrazeptiva einen Einfluss auf die Entwicklung des Ovarialkarzinoms aus den tubaren Vorläuferläsion hat oder ob sie diese aktiv rückgängig machen können (169-171). Zudem ist es noch unklar, ob orale Kontrazeptiva nach einer bilateralen Salpingektomie das Karzinomrisiko zusätzlich noch senken.
- **Salpingo-Oophorektomie:** Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie gilt als die etablierteste und effektivste Methode zur Prävention des Ovarialkarzinoms bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen (155, 156), da sie zu einer 70-80%igen Risikoreduktion führt (157, 158). Bei Frauen mit durchschnittlichem Risiko für ein Ovarialkarzinom ist jedoch eine prophylaktische Entfernung der Ovarien nicht empfehlenswert, da sie v.a. aufgrund der kardiovaskulären

Nebenwirkungen einer frühzeitigen Menopause mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.

- **Tubenligatur:** Die Tubenligatur ist mit einem geringeren Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert. In einer Metaanalyse von Cibula et al (2011) wurde festgestellt, dass die Tubenligatur bei Frauen mit einem durchschnittlichen Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms zu einer Risikoreduktion von ca. 34% führt (44). Diesen protektiven Effekt der Tubenligatur bestätigte auch die Metaanalyse 13 populationsbasierter Studien von Sieh et al (2013). Im Vergleich zu den serösen Ovarialkarzinomen (OR 0.81, 95% CI 0.64-0.90) erfolgte nach einer Tubenligatur eine höhere Risikoreduktion für die Entwicklung nicht seröser Ovarialkarzinome, inklusive der muzinösen (OR 0.68, 95% CI 0.52-0.89), endometrioiden (OR 0.48, 95% CI 0.40-0.59) und der klarzelligen Karzinome (OR 0.68, 95% CI 0.52-0.89) (159). Bei BRCA1-Mutationsträgerinnen haben Antoniou et al ein um 57% geringeres Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms nach Tubenligatur (160). Die Risikoreduktion durch Tubenligatur lässt sich evtl. dadurch erklären, dass durch die Unterbrechung der Eileiter der Transport von Endometrioseherden und karzinogenen Substanzen aus dem Uterus in Richtung der Tubenfimbrien und der freien Abdominalhöhle verhindert wird (44). Eine weitere plausible Erklärung für die Risikoreduktion bei muzinösen Ovarialkarzinomen wäre die Induktion protektiver Anti-MUC1 Antikörper durch die Freisetzung von MUC1 während der Tubenligatur (161).
- **Hysterektomie:** Eine Entfernung der Gebärmutter ohne begleitende Adnexektomie ist mit einer signifikanten Risikoreduktion assoziiert (162, 163).
- **Stillen:** In der Metaanalyse von Ip et al wurde publiziert, dass Frauen, die für mindestens 12 Monate gestillt haben, im Vergleich zu denjenigen, die nie gestillt haben, ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms haben (OR 0.72, 95% CI 0.54-0,97) (164). Das Ausmaß der Risikoreduktion steigt mit der zunehmenden Dauer der Stillperioden (165).

**Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms**

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Relatives Risiko</b>	<b>Lebenslanges Risiko in %</b>
Normalbevölkerung	1	1,4 (71)
BRCA1-Genmutation		35-46 (123)
BRCA2-Genmutation		13-22 (123)
Lynch-Syndrom (hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom)		3-14 (166)
Positive Familienanamnese bei negativem Gentest für ein familiäres Ovarialkarzinom	unbestimmt (167, 168)	
Infertilität	2,67 (143)	
Polyzystisches Ovarialsyndrom	2,52 (149)	
Endometriose (erhöhtes Risiko für ein klarzelliges, endometrioides bzw. low grade seröses Karzinom)	2,04-3,05 (169)	
Rauchen (erhöhtes Risiko für ein muzinöses Karzinom)	2,1 (170)	
Intrauterinpeppar	1,76 (171)	
Einnahme von oralen Kontrazeptiva in der Vergangenheit	0,73 (172)	
Stillen (über einen Zeitraum von > 12 Monate)	0,72 (164)	
Tubenligatur	0,69 (44)	
Zurückliegende Schwangerschaft	0,6	

**modifizierte Tabelle nach (11)**

## **2.6 Gibt es eine Screening Möglichkeit?**

Die Prognose des Ovarialkarzinoms variiert stark in Abhängigkeit vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Während die 5-JÜR bei Frauen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium I über 90% beträgt, haben Patientinnen mit Fernmetastasen eine 5-JÜR von nur 25% (173). Aufgrund der Tatsache, dass das Ovarialkarzinom in den meisten Fällen erst in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird, hat es eine insgesamt schlechte Prognose (5-JÜR: ca. 45%). Die Mortalität konnte in den letzten drei Jahrzehnten nur in sehr bescheidenem Ausmaß gesenkt werden (173).

Daraus lässt sich schließen, dass ein effektives Screening der Normbevölkerung zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms ein sinnvoller Ansatz zur Verbesserung des Gesamtüberlebens und Senkung der Mortalität wäre. Die Bestimmung der CA 125

Serumkonzentration wurde als Screening-Methode für das Ovarialkarzinom mehrmals untersucht. Die CA 125 Serumkonzentration ist bei ca. 50% der Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom und bei etwa 80% der Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erhöht (174). Die Aussagekraft des Biomarkers ist jedoch in der Früherkennung aufgrund seiner limitierten Spezifität begrenzt: Die CA 125 Serumkonzentration ist bei ca. 1% der gesundheitlich unauffälligen Frauen erhöht und fluktuiert während des Menstruationszyklus (175). Zudem ist die CA 125 Serumkonzentration bei einer Vielzahl benignen sowie malignen Erkrankungen und Symptome erhöht, wie z.B. bei der Endometriose, dem uterinen Leiomyom, bei pelvinen inflammatorischen Erkrankungen, beim Endometrium-, Mamma-, Lungen- und Pankreaskarzinom sowie bei Pleuraergüssen und Aszites (176-178). Bis dato konnte sich weder die CA 125-Bestimmung noch irgendeine andere untersuchte Methode zur Früherkennung etablieren.

In drei prospektiv randomisierten Studien wurde der Effekt eines Screenings mit CA-125 Bestimmungen und regelmäßigen Durchführen einer transvaginaler Sonographie getestet (179-181).

In der PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening) wurde bei 68.557 postmenopausalen Frauen der Effekt des Screenings auf die Mortalitätsrate untersucht. Dabei haben die Patientinnen in der Screening-Gruppe eine jährliche CA 125-Bestimmung sowie eine jährliche transvaginale Sonographie erhalten, während die Kontrollgruppe weiterhin von ihrem niedergelassenen Facharzt betreut wurde. Als pathologische Kriterien wurden CA 125 Werte von über 35 U/ml u, ein Ovarialvolumen  $> 10 \text{ cm}^3$ , Ovarialzysten  $> 10 \text{ cm}^3$  oder Ovarialzysten mit soliden und papillären Anteilen definiert. Die Untersuchungsergebnisse wurden dem/der behandelnden ArztIn der Patientin übermittelt, der/die über das weitere Geschehen bestimmt hat. Insgesamt wurden von 1993 bis 2001 in der Studiengruppe 212 und in der Kontrollgruppe 176 Ovarialkarzinome diagnostiziert, was einer Inzidenz von 5,7 pro 10.000 Frauenjahre in der Studiengruppe bzw. 4,7 pro 10.000 Frauenjahre in der Kontrollgruppe entspricht. Dabei konnte man keinen Unterschied im Stadium des Ovarialkarzinoms zum Diagnosezeitpunkt zwischen den beiden Gruppen feststellen. 77% (Studiengruppe) bzw. 78% (Kontrollgruppe) der Ovarialkarzinome wurden im FIGO-Stadium III oder IV detektiert. Die Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar. In der Studiengruppe wurde jedoch eine hohe Anzahl falsch positiver Befunde

festgestellt, ein Teil derer invasiv abgeklärt wurde. In 15% der Fälle hatten die invasiven Eingriffe für die Patientinnen schwerwiegende Komplikationen als Folge. Somit konnte man feststellen, dass die in der PLCO-Studie vorgeschlagene Screening-Methode zu keiner Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität von Frauen mit durchschnittlichem Ovarialkarzinomrisiko führte, sondern vielmehr die untersuchungsbedingte Morbidität in der Studiengruppe erhöhte. Als methodische Schwächen der Studie könnte man die unzureichenden Ultraschallkriterien sowie das Fehlen einer Behandlungsleitlinie anführen (179, 182).

In der UKTOCS-Studie (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening), der bis dato größten randomisierten Studie zur Evaluierung von CA 125-Bestimmungen und Ultraschall als geeignete Screeningmethoden, wurden zwischen 2001 und 2005 insgesamt 202.638 Frauen im Alter zwischen 50 und 74 Jahren in zwei Studiengruppen mit jährlichen Ultraschalluntersuchungen (n= 50.639) bzw. mit einem multimodalen Screening bestehend aus CA 125 Bestimmungen und transvaginalen Sonographieuntersuchungen (n= 50.640) und eine Kontrollgruppe ohne Screeningmethoden (n= 101.359) randomisiert. Als pathologische Ultraschallkriterien wurden komplexe Zysten sowie Zysten mit einem Volumen von über 60 cm<sup>3</sup> gewertet, während in der Beurteilung der CA 125 Serumkonzentrationen die Einzelwerte, deren jährliche Veränderungen und das altersspezifische Risiko für ein Ovarialkarzinom berücksichtigt wurden. Im Gegensatz zur PLCO-Studie wurden auffällige Befunde nur nach einem positiven Wiederholungsbefund durch einen Experten invasiv abgeklärt. Nach einer medianen Follow-up Zeit von 11 Jahren wurden insgesamt 338 Ovarialkarzinome in der Studiengruppe des multimodalen Screenings (0,7%), 314 in der Studiengruppe mit den jährlichen Ultraschalluntersuchungen (0,6%) und 630 in der Kontrollgruppe (0,6%) diagnostiziert. Mit Hilfe des multimodalen Screenings wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe auffallend mehr Ovarialkarzinome in einem frühen Stadium detektiert; man sollte jedoch dabei berücksichtigen dass auch Borderlinetumoren mit ihrem relativ gutartigen Verlauf als Karzinome eingestuft wurden (180). Bezogen auf die krankheitsspezifische Mortalität in der Gesamtpopulation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch nach Ausschluss der prävalenten Fälle eine signifikante Mortalitätsreduktion in der Gruppe des multimodalen Screenings. (44)

Auch in der SCSOCS-Studie (Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening) wurden postmenopausale Frauen in eine Screeninggruppe mit jährlichen CA-125 Bestimmungen und Ultraschalldiagnostik und in eine Kontrollgruppe randomisiert. Es wurde kein Unterschied in der Anzahl der detektierten Ovarialkarzinome in den beiden Gruppen festgestellt; es zeigte sich jedoch ein nicht-signifikanter Trend zu einem höheren Anteil an frühen Ovarialkarzinomen (FIGO I und II) in der Screeninggruppe. Bezüglich der Mortalität liegen noch keine Daten vor. Zusammenfassend muss man feststellen, dass anhand der aktuellen Datenlage ein Screening der allgemeinen Bevölkerung mit Tumormarkerbestimmungen und Ultraschalluntersuchungen, auch unter Berücksichtigung des Kosten-Nutzen Verhältnisses, nicht sinnvoll wäre.

## 2.7 Diagnostik

### 2.7.1 Symptome

Aufgrund der anatomischen Lage der Eierstöcke und Eileiter in der Abdominalhöhle entsteht beim Ovarialkarzinom in der Regel keine Frühsymptomatik. Nach einer symptomfreien Zeit kommt es in einem fortgeschrittenen Stadium zur Ausprägung einer meist unspezifischen klinischen Symptomatik. Beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom kommt es durch expansives oder infiltratives Wachstum und Aszitesbildung zu einer Beeinträchtigung der benachbarten Organe und somit zu gastrointestinalen Beschwerden, einer Zunahme des Bauchumfanges, einem veränderten Miktions- und Defäkationsverhalten (Polyurie, Dysurie, Stress-Urge-Inkontinenz, Obstipation), zu Harnleiterstauungen und Schmerzen im Lumbosacralbereich (4). In einem systematischen Review von insgesamt 222 Publikationen wird zusammengefasst, dass Patientinnen vor der Diagnosestellung eines Ovarialkarzinoms am häufigsten abdominelle Schmerzen oder Beschwerden, wie ein uncharakteristisches Druck- oder Völlegefühl, Meteorismus, Übelkeit sowie eine Zunahme der Miktionsfrequenz angeben (183). Daher sollte man in der Anamneseerhebung bei Frauen mit unspezifischen abdominellen Beschwerden, insbesondere wenn sie über 50 Jahre alt sind, die Differentialdiagnose eines Ovarialkarzinoms unter Betracht ziehen und die entsprechenden diagnostischen Maßnahmen ergreifen (1). In ungefähr 25% der Fälle kommen bei Ovarialkarzinom

auch vaginale Blutungen vor. Diese können Metastasen bzw. simultane Karzinome der Gebärmutter Schleimhaut als Ursache haben. Zudem kann eine durch erhöhte Östrogenproduktion bedingte Endometriumhyperplasie, die gelegentlich im Stroma von Ovarialtumoren auftritt, zu vaginalen Blutungen führen (4).

### 2.7.2 Diagnostische Maßnahmen

Bei Verdacht auf einen malignen Adnexprozess sollten anfangs eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung und eine Spiegeluntersuchung erfolgen. Ein unauffälliger Tastbefund schließt ein Ovarialkarzinom jedoch keinesfalls aus, da weder sehr kleine Tumore noch sehr große Tumore, die mit ihrem Ausmaß das kleine Becken überschreiten, mit dem vaginal palpierenden Finger erreicht werden können (4).

Als erste apparative Maßnahme sollte eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren sind die transvaginale und abdominale Sonographie ubiquitär verfügbar und erlauben einen dynamischen Untersuchungsgang, sodass der Untersucher die Verschieblichkeit der Raumforderung gegenüber der benachbarten Strukturen beurteilen und über die Infiltration anderer Organe schließen kann (4). Die International-Ovarian-Tumor-Analysis-Gruppe hat bestimmte Kriterien, die sogenannten „Simple Rules“ festgelegt, mit denen man in der Sonographie in 77% der Fälle (Sensitivität: 92%, Spezifität: 96%) zwischen einer malignen und einer benignen ovariellen Raumforderung unterscheiden kann (184). Die „Simple Rules“ bestehen aus 5 M-Kriterien und 5 B-Kriterien, die in der Sonographie entsprechend typische maligne und benigne Formationen beschreiben.

Zu den M-Kriterien gehören:

- ein **unregelmäßig** geformter **solider** Tumor
- **Aszites**
- mindestens **4 papilläre Strukturen** im Tumor
- ein **unregelmäßiger multilokulärer** Tumor mit einem max. Durchmesser von **> 10cm**
- eine **starke Vaskularisation** im Farbdoppler

Zu den B-Kriterien gehören:

- eine **unilokuläre Adnexzyste**
- bei Vorhandensein **solider Anteile** ein max. Durchmesser von **< 7cm**

- dorsale Schallschatten
- ein glattwandiger multilokulärer Tumor mit einem max. Durchmesser von < 10cm
- keine Vaskularisation im Farbdoppler (184)

Bei den restlichen 23% der ovariellen Raumforderungen lässt sich die Dignität nicht anhand der „Simple Rules“ beurteilen, da entweder gleichzeitig M- und B-Kriterien vorliegen oder gar keine den oben genannten Kriterien auf die Beschreibung des Tumors zutreffen. In einer große Metanalyse, die insgesamt 195 Studien untersucht und 19 Rechenmodelle miteinander verglichen hat, wurden die „Simple Rules“ und LR2 zu den derzeit besten diagnostischen Tests zur Beurteilung des Malignitätsrisikos von Ovarialprozessen in einem präoperativen Setting ernannt (185).

### 2.7.3 Staging

Aufgrund der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Entstehungsmechanismus des high grade serösen Ovarialkarzinoms, werden seit 2014 die Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome in der FIGO- und TNM-Klassifikation einheitlich betrachtet (Tab. 1).

**Tabelle 2: Stadieneinteilung des Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms nach FIGO 2014**

<b>FIGO I</b>	<b>Tumor auf Ovarien oder Tuben begrenzt</b>	<b>T1 N0 M0</b>
<b>FIGO Ia</b>	Tumor auf ein Ovar oder Tube begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht, negative Zytologie	T1a N0 M0
<b>FIGO Ib</b>	Tumor beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht, negative Zytologie	T1b N0 M0
<b>FIGO Ic1-Ic3</b>	Tumor auf Ovar oder Tube begrenzt und c1: intraoperative Ruptur c2: präoperative Ruptur oder Oberflächenbefall c3: positiver Aszites oder positive Peritonealzytologie	T1c1 N0 M0 T1c2 N0 M0 T1c3 N0 M0
<b>FIGO II</b>	<b>Ovarial-, Tuben-, oder Peritonealkarzinom befällt das Becken</b>	<b>T2 N0 M0</b>
<b>FIGO IIa</b>	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien	T2a N0 M0
<b>FIGO IIb</b>	Befall von Beckenperitoneum, Rektum, Sigma	T2b N0 M0

	(nicht Lymphknoten)	
<b>FIGO III</b>	<b>Ovarial-, Tuben-, oder Peritonealkarzinom mit Befall der Abdominal-höhle jenseits des Beckens und/oder der Lymphknoten (LK)</b>	<b>T3 N0 M0 T1/2 N1 M0</b>
<b>FIGO IIIa1</b>	Tumor begrenzt auf das Becken, aber positive LK IIIa1(i) LK-Metastasen bis 10 mm IIIa1(ii) LK-Metastasen > 10 mm	T1/2 N1 M0
<b>FIGO IIIa2</b>	Mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens +/- LK-Metastasen	T3a2 N0/1 M0
<b>FIGO IIIb</b>	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens bis max. 2 cm Größe +/- LK-Metastasen	T3b N0/1 M0
<b>FIGO IIIc</b>	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des Beckens > 2 cm Größe +/- LK-Metastasen	T3c N0/1 M0
<b>FIGO IV</b>	<b>Fernmetastasen exkl. abdominelles Peritoneum und abdomineller LK</b>	<b>T1-3 N0/1 M1</b>
<b>FIGO IVa</b>	Zytologisch positiver Pleuraerguss	T1-3 N0/1 M1
<b>FIGO IVb</b>	Parenchymmetastasen, Befall von Darmmukosa, extraabdominelle Metastasen inkl. Leisten-LK, mediastinale und präkordiale LK, Bauchdecken- und Nabelmetastasen	T1-3 N0/1 M1

modifizierte Tabelle nach Prat et al (12)

## 2.8 Therapie

### 2.8.1 Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms

Für eine adäquate Therapie des frühen Ovarialkarzinoms (FIGO Stadien I bis IIA), welches bei ca. 25-30% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegt, ist eine umfassende Staging-Operation notwendig. Im Rahmen des Stagings kommt es nämlich nach histologischer Auswertung der Operationspräparate und der entnommenen Biopsien in ungefähr 40% der Fälle durch Nachweis zusätzlicher Tumormanifestationen zu einem Upstaging. Dieses führt zur Notwendigkeit einer vollständigen Tumorresektion und resultiert eventuell auch in Änderungen der systemischen Chemotherapie (1).

Es wird in der Regel eine mediane Laparotomie durchgeführt, die nach kranial über dem Bauchnabel reicht und somit die genaue Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle unter besonderer Berücksichtigung beider Zwerchfellkuppeln, der Leber, des Dünndarms, des Dickdarms vom Coecum bis zum Rectum, der parakolischen Rinnen und der Lymphknotenstationen ermöglicht. Sofern es sich um keine fertilitätserhaltende Operation handelt beinhaltet das Staging die bilaterale Adnexektomie, die Entfernung der Gebärmutter, die infragastrische oder infrakolische Omentektomie und im Falle eines Tumors mit einer muzinösen bzw. unklaren Differenzierung auch eine Appendektomie. Zusätzlich werden Biopsien aus sämtlichen auffälligen Stellen, eine Peritonealzytologie sowie Peritonealbiopsien aus makroskopisch unauffälligen Regionen entnommen. Empfohlen wird zudem eine systematische Lymphonodektomie, welche die Entfernung der paraaortalen, paracavalen und interaortocavalen Lymphknoten umfasst, sowie die Lymphknoten der Iliakalgefäße, der Fossa obturatoria und präsakral. Als anatomischen Grenzen für die Lymphonodektomie dienen kranial der Nierengefäßstiel und kaudal das Ligamentum inguinale. Laut einem Langzeit-Follow-up der randomisierten klinischen Studie ACTION (Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasms trial) werden die okkulten Lymphknotenmetastasen bei einer systematischen Lymphonodektomie im Rahmen des Stagings häufiger detektiert als beim Sampling (4) (177).

Eine fertilitätserhaltende Operation ist lediglich bei jungen Frauen mit bestehendem Kinderwunsch und einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium Ia zu erwägen und besteht aus einer unilateraler Salpingo-Oophorektomie mit komplettem operativen Staging. Derzeit gibt es keine randomisierten klinischen Studien, die das Outcome nach einem konservativen Vorgehen bei Kinderwunsch untersuchen. In einem Review kleinerer klinischen Studien wurden bei insgesamt 282 Frauen mit frühem Ovarialkarzinom nach einem konservativen Therapieverfahren 33 Rezidive und 16 karzinombedingte Todesfälle beschrieben (178). Die betroffenen Patientinnen sollten jedenfalls über ein in Abhängigkeit mit den Prognosefaktoren erhöhtes Risiko für ein rezidiv aufgeklärt werden. Nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bis zum 35. Lebensjahr ist bei Patientinnen, die sich einer fertilitätserhaltenden Operation unterzogen haben, die Durchführung der Hysterektomie und der kontralateralen Salpingo-Oophorektomie empfohlen. (1)

## 2.8.2 Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Bei der operativen Entfernung eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sollte eine makroskopisch vollständige Resektion angestrebt werden, da die Prognose wesentlich durch das Ausmaß der Tumorentfernung während der Primäroperation beeinflusst wird. Eine optimale Zytoreduktion ist mit einem längeren Überleben assoziiert, während zwischen dem Volumen des operativen Tumorresiduums und den durchschnittlichen Überlebensraten eine negative Korrelation vorliegt (179-186). In einer Metaanalyse an 3126 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde festgestellt, dass sich durch eine makroskopisch vollständige Resektion das mediane Überleben von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIb-IIIb um ca. 60 Monate, im Stadium FIGO IIIC um ca. 47 Monate und im Stadium FIGO IV um ca. 30 Monate verlängerte. Bei Patientinnen mit einem postoperativen Tumorresiduum  $\leq 1$ cm zeigte sich im Vergleich zu Patientinnen mit einem Resttumor  $> 1$ cm ebenfalls ein Überlebensvorteil: das mediane Überleben betrug in den beiden Gruppen jeweils 36.2 (95% CI, 34.6, 39.4) und 29.6 (95% CI, 27.4, 32.2) Monate. In der Gruppe der Patientinnen ohne makroskopisch sichtbaren Tumorrest betrug das mediane Überleben allerdings 99.1 Monate (187).

Zu Beginn erfolgen eine mediane Laparotomie und die Exploration mit Einschätzung der Resektabilität. Die Resektion der befallenen Strukturen im kleinen Becken erfolgt durch einen retroperitonealen Zugang, da hierdurch die Entfernung von tumorbefallenem Blasen- und Douglasperitoneum in einem Schritt stattfinden kann und die Verletzungsgefahr der Blase und der Ureteren am geringsten ist. In ca. 50% der Fälle sind Darmabschnitte vom Karzinom befallen. Bei Infiltration des Rectosigmoids durch das Ovarialkarzinom ist eine en-bloc Resektion des Uterus, der Ovarien, Tuben und des Colons sigmoideum indiziert. Da gastrointestinale Resektionen im Rahmen des Debulking zu einer signifikanten Morbiditätserhöhung führen, sollte eine Resektion des Rektosigmoids nur dann erfolgen, wenn das Erreichen einer Tumorfreiheit möglich ist (188-192). Daher sollten vor Beginn der Resektion eine genaue Inspektion und Beurteilung des Tumorbefalls erfolgen. Das Vorhandensein extraabdominaler oder retroperitonealer Tumormanifestationen, Metastasen im Darm und Leberparenchym, Aszites sowie ein reduzierter Allgemeinzustand der Patientin gelten als einschränkende Faktoren für eine radikale Operation und somit das Erreichen der Tumorfreiheit (193-196). Bei Tumorbefall der Appendix sowie bei muzinöser oder unklarer Differenzierung des

Ovarialkarzinoms erfolgt eine obligatorische Appendektomie. Einige Operateure führen standardgemäß eine Appendektomie durch, da sich bei makroskopisch unauffälliger Appendix in über 10% der Fälle in der histopathologischen Untersuchung Mikrometastasen auffinden lassen (197-199). Im Rahmen des Debulkings beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom findet meist die infragastrische Resektion des Omentus majus unter Mitnahme der milznahen Anteile und gegebenenfalls auch die Entfernung des Omentum minus statt. Des Öfteren müssen auch Anteile des parietalen und viszeralen Peritoneums, einschließlich des Zwerchfellperitoneums, reseziert werden. Oberbaucheingriffe wie z.B. die Splenektomie und Leberkapsel- bzw. Leberteileresektionen erfolgen nur wenn dadurch die Tumorfreiheit erreicht werden kann, da sie v.a. im Bereich des Pankreas und der Leberpforte mit einer erheblichen Mortalitätserhöhung einhergehen. Die Splenektomie war in einer Studie von Magtibay et al mit einer 15%igen perioperativen Morbidität und 5%igen Mortalität assoziiert (204). Bei bestehender Indikation sollte eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bis zur Vena renalis durchgeführt werden (200). Bis dato gibt es jedoch keine größeren Studien, die einen Überlebensvorteil einer systematischen Lymphadenektomie gegenüber einer Resektion der abnormal erscheinenden Lymphknoten nachweisen konnten. In einer randomisierten Studie von Panici et al wurden 427 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IIIB, IIIC und IV im Rahmen eines radikalen Debulkings entweder einer systematischen Lymphadenektomie oder einer Exstirpation der auffälligen Lymphknoten unterzogen. In der 5-JÜR ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen; die systematische Lymphadenektomie war jedoch mit einem um 5-7 Monate längerem progressionsfreien Überleben assoziiert. Allerdings war führte diese auch zu größeren Blutverlusten mit höheren Transfusionsraten und zu längeren Operationsraten (201).

Bezüglich der Sinnhaftigkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie vor der Debulking-Operation wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) eine große randomisierte Studie an 632 Patientinnen durchgeführt. Diese wurden entweder einer primären Operation gefolgt von 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie unterzogen oder sie erhielten primär 3 Zyklen Chemotherapie, gefolgt von einem Debulking und weiteren 3 Zyklen Chemotherapie. Obwohl in der Gruppe der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie die Rate der makroskopisch vollständigen Resektion nach dem Debulking höher war, zeigte

sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. In einer Subgruppenanalyse konnte man feststellen, dass makroskopische Tumorfreiheit nach einer primären Operation mit einem längeren Überleben assoziiert ist als nach einer Intervall-Operation (202). In einer amerikanischen randomisierten Phase-III Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine neoadjuvanten Chemotherapie zwischen einer suboptimalen Primäroperation und dem eigentlichen Debulking kein Vorteil erzielt werden kann (203). Zusammenfassend kann man behaupten, dass die makroskopische Komplettresektion den entscheidenden Faktor für ein besseres Outcome darstellt, unabhängig vom Zeitpunkt der Einführung einer systemischen Chemotherapie.

### **2.8.3 Chemotherapie des frühen Ovarialkarzinoms**

Laut den S3-Leitlinien zur systemischen Primärtherapie des frühen Ovarialkarzinoms wird Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IA und Grad I nach komplettem operativem Staging keine adjuvante Chemotherapie angeboten. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IC oder IA/B und Grad 3 sollte hingegen postoperativ eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen durchgeführt werden, da die FIGO-Stadien IC und II A, der niedrige Differenzierungsgrad (Grad 3) sowie Klarzelltumoren beim frühen Ovarialkarzinom als Hochrisikofaktoren für ein Rezidiv gelten. Bei Frauen mit den beschriebenen Hochrisiko-Faktoren beträgt die Rezidivfreie Überlebensrate nach fünf Jahren 40-80% (186-188), während Frauen mit einem hochdifferenzierten (Grad 1) Ovarialkarzinom im Stadium IA/B eine entsprechende 5-JÜR über 90% haben (186, 189).

Die aktuellen Leitlinien zur Therapie des frühen Ovarialkarzinoms basieren hauptsächlich auf den Ergebnissen zweier großer randomisierter klinischer Studien, ICON 1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1, sog. ICON 1) und ACTION (Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasms trial), in denen insgesamt 925 Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom postoperativ entweder eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie oder –bis zum Vorliegen einer definitiven Indikation zur Chemotherapie– lediglich medizinische Nachsorge erhalten haben. Aus der kombinierten Analyse beider Studien ging hervor, dass Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom Stadium FIGO I-IIA außer Stadium IA, Grad 1 durch die adjuvante Chemotherapie sowohl bezogen auf das Gesamtüberleben als auch auf das progressionsfreie Überleben einen Vorteil haben: Die Chemotherapie führte im

Vergleich zur Nachsorge-Gruppe zu einer Verbesserung der 5-JÜR von 75% auf 82% sowie zu einer Verbesserung der progressionsfreien 5-JÜR von 65% auf 76% (190). Laut einer Metaanalyse haben Frauen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium IAG2, IB G1/2 (niedriges bis mittleres Risikokollektiv) im Vergleich zu Frauen mit einem Hochrisiko-Profil (Stadium IC oder IA/B Grad 3) hinsichtlich des Gesamtüberlebens weniger durch die adjuvante Chemotherapie profitiert (191). In einer Langzeit-Subgruppenanalyse der ACTION Studie wurde zudem festgestellt, dass ein komplettes operatives Staging in der Therapie des frühen Ovarialkarzinoms in ein signifikant besseres Outcome resultiert hat, insbesondere was das karzinomspezifische Überleben betrifft, und dass sich die bereits beschriebenen Vorteile der adjuvanten Chemotherapie auf die Patientinnen beschränkt haben, bei denen kein optimales Staging durchgeführt wurde (192).

Die Relevanz eines kompletten operativen Stagings wird auch anhand Tabelle 3 verdeutlicht: Von den Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom, die im Rahmen der ACTION-Studie nach der operativen Therapie keine Chemotherapie sondern lediglich eine medizinische Nachsorge erhalten haben, weisen nach einer medianen Follow-up Zeit von 10,1 Monaten diejenigen, bei denen das operative Staging optimal verlaufen ist, ein wesentlich besseres rezidivfreies und karziomspezifisches Überleben auf. Hingegen zeigen Patientinnen, denen eine Chemotherapie verabreicht wurde, vergleichbare karzinomspezifische und rezidivfreie Überlebensraten unabhängig von der Qualität des operativen Stagings. Die Hazardrate (HR) bezieht sich auf die Anzahl der Todesfälle und Rezidive.

**Tabelle 3: Der Einfluss eines optimalen operativen Stagings auf das karzinomspezifische und rezidivfreie Überleben nach Trimbos et al (192)**

<b>Karzinom-spezifisches Überleben</b>	<b>Nach komplettem operativen Staging in % (CI 95%)</b>	<b>Nach inkomplettem operativen Staging in % (CI 95%)</b>	<b>HR (CI 95%)</b>
Nachsorge-Gruppe	89 (79-95)	69 (60-77)	3,28
Chemotherapie-Gruppe	85 (73-92)	80 (71-86)	1,27
<b>Rezidivfreies Überleben</b>			
Nachsorge-Gruppe	72 (59-81)	56 (47-64)	1,91
Chemotherapie-Gruppe	78 (66-86)	65 (56-73)	1,64

In der DGGG Leitlinie wird unter Betracht des günstigeren Nebenwirkungsprofils und des fehlenden Nachweises einer höheren Effektivität eine Platinmonotherapie statt einer Kombinationstherapie (z.B. Carboplatin und Paclitaxel) empfohlen. Was die Therapiedauer anbelangt werden derzeit sechs Zyklen angeraten (193).

## 2.8.4 Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

### 2.8.4.1 Chemotherapieschemata

Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, d.h. ab dem FIGO-Stadium IIb, wird im Anschluss auf die operative Therapie in erster Linie eine Chemotherapie aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> über 3 Stunden i.v. für insgesamt sechs Zyklen alle drei Wochen verabreicht (1). Die im Jahr 2006 publizierte Metaanalyse von Kyrgiou et al, in der insgesamt die Ergebnisse 60 klinischer Studien und somit 15.609 Patientenfälle berücksichtigt wurden, betonte die Überlegenheit der Platin/Taxan-Kombinationstherapie hinsichtlich auf das Gesamtüberleben. Diese führte im Vergleich zu sämtlichen anderen untersuchten Therapieschemata, wie z.B. einer platinhaltigen Monotherapie (HR 1.16, 95% CI 0.86-1.58) oder einer Kombinationstherapie aus Platin und einem zweiten Agenten ausgenommen Taxan (HR 1.28, 95% CI 1.07-1.53) zu einer signifikanten Senkung der Mortalität (194).

Carboplatin hat sich in der Chemotherapie des Ovarialkarzinoms als Substanz der Wahl etabliert, da es im Vergleich zu Cisplatin eine analoge Wirkung aufweist und über ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil verfügt (195-200).

Die Carboplatin/Docetaxel-Kombinationstherapie stellt eine Alternative zu Carboplatin und Paclitaxel dar. In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte kein signifikanter Unterschied in der progressionsfreien Überlebensrate, dem Gesamtüberleben sowie das Ansprechen des Tumors auf das jeweilige Chemotherapieschema festgestellt werden. Die beiden Substanzen weisen bei vergleichbarer Wirkung jedoch ein unterschiedliches Toxizitätsprofil auf: Während unter Paclitaxel das Auftreten von sensorischer Neurotoxizität und Myalgien erhöht ist, weist Docetaxel ein höheres Risiko für Neutropenie, Hypersensitivitätsreaktionen, Nausea und Erbrechen auf (201).

In mehreren klinischen Studien wurden diverse Varianten für die Dosisdichte und -intensität der Chemotherapie-Agenten untersucht und miteinander verglichen (202-212). Die diesbezüglich nennenswerteste ist die japanische Studie JSOG 3016. Anhand von 631 Patientinnen verglich sie das Outcome einer wöchentlichen Gabe von Paclitaxel mit dem einer dreiwöchigen Applikation bei einem jeweiligen Carboplatin-Einsatz alle 3 Wochen für bis zu 9 Zyklen. Dabei kam es durch die erhöhte Dosisdichte von Paclitaxel zu einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens. Profitiert haben vor allem Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest von mindestens 1 cm, während bei Frauen mit einer vollständigen operativen Tumorsektion die höhere Dosisdichte keinen signifikanten Vorteil erbringen konnte. Bei klarzelligen und muzinösen Karzinomen konnte ebenfalls kein besseres Outcome erzielt werden. Durch die höhere Dosisdichte ist es im Vergleich zum dreiwöchigen Einsatz von Paclitaxel zu einer höheren Rate an toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen bzw. Verzögerung zwischen den Chemotherapiezyklen. Die wöchentliche Applikation von Paclitaxel resultierte nämlich häufiger in einer schwerwiegenden Anämie, während das Auftreten einer nicht hämatologischen Toxizität in beiden Gruppen vergleichbar war (204, 213).

#### **2.8.4.2 Eingliederung von Angiogenesehemmern in das Therapieregime**

Parallel zur systemischen Chemotherapie sowie als Erhaltungstherapie kann beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Behandlung mit Bevacizumab erfolgen. Dabei handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der an den Wachstumsfaktor VEGF bindet und somit die Angiogenese hemmt. Die Verabreichung von Bevacizumab zusätzlich zu einer adjuvanten Chemotherapie wurde in zwei Phase III Studien evaluiert: GOG 218 und ICON 7.

In der doppelblinden, placebokontrollierten GOG 212-Studie wurden insgesamt 1873 Frauen mit einem operierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinom inkludiert. Diese erhielten nach einem randomisierten Verfahren entweder eine alleinige systemische Chemotherapie bestehend aus sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel oder Bevacizumab ergänzend zur systemischen Chemotherapie bzw. sowohl parallel zur Chemotherapie als auch als Ergänzungstherapie über einen Zeitraum von insgesamt 15 Monaten. Bei Frauen, denen der Angiogenese-Inhibitor parallel zur

Chemotherapie und als Erhaltungstherapie verabreicht wurde, konnte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens festgestellt werden. Was das Gesamtüberleben betrifft konnten in den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede eruiert werden (200).

An ICON 7 haben 1528 Frauen mit frühem Ovarialkarzinom und Hochrisikoprofil sowie Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom teilgenommen, die eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel für sechs Zyklen erhalten haben. Zusätzlich wurde einem Teil der Patientinnen parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für weitere 12 Monate Bevacizumab verabreicht. Die Einfügung von Bevacizumab ins Therapieschema führte zu einer höheren Gesamtansprechrate und einem längeren progressionsfreien Überleben (214). Ähnlich wie bei GOG 218 konnte man keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens beobachten. In einer späteren Subgruppenanalyse wurde jedoch festgestellt, dass sich bei Patientinnen mit einem höheren Progressionsrisiko (d.h. FIGO-Stadium III mit einem postoperativem Tumorrest von über 1 cm, inoperables Stadium III bzw. Stadium IV) durch die Gabe von Bevacizumab sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben verbesserte (215). Man sollte aber auch beachten, dass sich durch den Einsatz von Bevacizumab das Nebenwirkungsprofil verschlechterte, insbesondere was das Auftreten einer Hypertonie betrifft (214, 216).

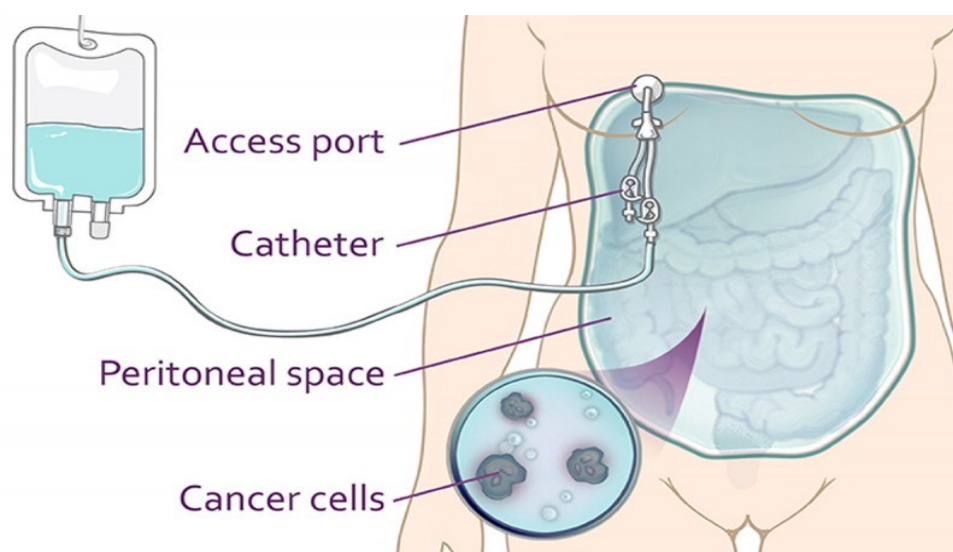
#### **2.8.4.3 Intraperitoneale Chemotherapie und HIPEC**

In der Metaanalyse von Jaaback et al. wurde anhand neun randomisierter klinischer Studien der Effekt einer intraperitonealen Chemotherapie auf den Therapieerfolg bei Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovarialkarzinom nach einer primären Operation untersucht. Im Vergleich zur standardisierten i.v.-Therapie zeigten sich bei Chemotherapieschemata mit einer zusätzlichen intraperitonealen Komponente ein reduziertes Mortalitätsrisiko (HR 0.81, 95% CI 0.72-0.90) und ein längeres rezidivfreies Überleben (HR für ein Rediziv 0.78, 95% CI 0.70-0.86). Allerdings konnte man auch eine ausgeprägte Toxizität mit häufigerem Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden, Schmerzsymptomatik, Fieber und Infektionen (217). Zudem differenzierten sich die untersuchten Chemotherapieschemata von der standardisierten i.v.-Therapie nicht nur durch die intraperitoneale Chemotherapie: In der Studie GOG 172 wurde beispielsweise in der Studiengruppe zusätzlich eine i.v.-

Paclitaxeltherapie in einer höheren Dosisdichte angewandt. Infolgedessen sind die beobachteten Benefits nicht ausschließlich auf die intraperitoneale Chemotherapie zurückzuführen (218). Die vor Kurzem publizierte randomisiert-kontrollierte Studie GOG 252 verglich eine „dose-dense“ i.v.-Therapie bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel mit einer „dose dense „ Kombinationstherapie aus intraperitonealer Cisplatin-Anwendung und intravenöser Paclitaxel-Anwendung sowie mit einer „dose dense“ Kombinationstherapie aus Cisplatin i.v und Paclitaxel i.v. und i.p. In allen drei Studiengruppen wurde zusätzlich Bevacizumab verabreicht. Zwischen den drei Studiengruppen konnte kein signifikanter Unterschied bezogen auf das progressionsfreie Überleben festgestellt werden (219).

Bei der intraperitonealen hyperthermen Chemoperfusion (HIPEC) handelt es sich um ein Therapieverfahren, bei dem anschließend auf die operative Zytoreduktion die gewählten Chemotherapeutika über diverse Zu- und Abflüsse direkt in den Peritonealraum gelangen. Die Zytostatika zirkulieren bei einer Temperatur von ca. 42 °C für bis zu anderthalb Stunden in der Bauchhöhle. Die ersten Studiendaten bezüglich der HIPEC beim epithelialen Ovarialkarzinom sind positiv (220-222). Derzeit wird die HIPEC jedoch nur im Rahmen klinischer Studien angewandt, da es diesbezüglich noch keine größeren randomisierten Studien gibt und die potentielle Nebenwirkungen und Mortalität dieses Verfahren noch genauer erforscht werden müssen.

**Abbildung 7: Intraperitoneale Chemotherapie nach Salamon (2)**



## 2.9 Prophylaktische Salpingektomie

Als prophylaktische (auch elektive, opportunistische oder inzidentelle) Salpingektomie wird das Entfernen beider Eileiter im Rahmen eines benignen gynäkologischen Eingriffs oder zur Tubensterilisation bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung bezeichnet. Diese dient der Primärprävention des serösen Beckenkarzinoms bei Frauen ohne familiäres Risiko für ein Ovarialkarzinom beziehungsweise ohne BRCA 1 und BRCA 2 Mutation; Frauen mit hohem Erkrankungsrisiko wird hingegen eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie empfohlen. Die bilaterale prophylaktische Salpingektomie wurde erstmals im September 2010 vom British Columbia Ovarian Cancer Research Team (OVCARE) mittels einer Fortbildungs-DVD zu ihren Vorteilen und dem operativen Vorgehen den kanadischen Fachärzten für Gynäkologie und Geburtshilfe vorgestellt. Ein Jahr darauf veröffentlichte die kanadische Gesellschaft für onkologische Gynäkologie SGOC eine Empfehlung zur prophylaktischen Salpingektomie (223). Seitdem haben sich viele Gynäkologen an dieser Leitlinie orientiert und mehrere Studien konnten eine Zunahme der im Rahmen benigner Hysterektomien durchgeführten bilateralen Salpingektomien feststellen. Auch als Sterilisationsmethode ist die Salpingektomie häufiger in den Einsatz gekommen (224-227). In einer amerikanischen retrospektiven Studie wurde beispielsweise festgestellt, dass im Jahr 2011 in 15% der durchgeführten Hysterektomien auch eine bilaterale Salpingektomie erfolgte. Dieser Anteil ist 2012 bereits auf 45% und 2014 auf 73% der Hysterektomien angestiegen (228).

Das Karzinomrisiko nach einer bilateralen Salpingektomie wurde in einer populationsbasierten Kohortenstudie in Schweden untersucht, in der das Risiko für ein Ovarialkarzinom bei Patientinnen nach einer Hysterektomie, einer Hysterektomie mit BSO, Sterilisation und einseitiger bzw. bilateraler Salpingektomie mit dem Karzinomrisiko von Frauen verglichen wurde, die sich keinem der genannten operativen Eingriffe unterzogen haben. Im Vergleich zu dieser Kontrollgruppe resultierten sowohl eine bilaterale (HR 0.35, 95% CI 0.17-0.73) als auch eine unilaterale Salpingektomie (HR 0.71, 95% CI 0.56-0.91) in ein signifikant reduziertes Karzinomrisiko. Die bilaterale Salpingektomie führte jedoch verglichen zur einseitigen Entfernung der Eileiter zu einem 50% geringeren Karzinomrisiko (229). Auch in einer dänischen Fallkontrollstudie konnte eine Risikoreduktion für ein epitheliales

Ovarialkarzinom bei Patientinnen nach einer bilateralen Salpingektomie festgestellt werden (230). Man sollte jedoch bedenken, dass zur Beurteilung der Risikoreduktion und Mortalitätssenkung durch die prophylaktische Salpingektomie Langzeitstudien erforderlich sind, da diese erst vor 7 Jahren eingeführt wurde. Vor allem bei Patientinnen, bei denen die bilaterale Salpingektomie als Sterilisationsverfahren eingesetzt wurde ist eine längere Follow-up-Zeit notwendig: Das durchschnittliche Alter, in dem sich Patientinnen mittels Salpingektomie nämlich sterilisieren lassen, beträgt nämlich 34,8 Jahre (231), während z.B. in Österreich das mittlere Erkrankungsalter 66 Jahre beträgt (71).

### 2.9.1 Prophylaktische Salpingektomie im Rahmen einer Hysterektomie

Obwohl der pathogenetische Mechanismus dahinter nicht vollständig geklärt ist, stellt die Hysterektomie einen protektiven Faktor gegen das Ovarialkarzinom dar. In der Fallkontrollstudie von Chiaffarino et al hatten Frauen nach einer Hysterektomie ohne begleitende Salpingektomie bzw. Salpingo-Oophorektomie 15 Jahre postoperativ ein 36% niedrigeres Risiko für ein Ovarialkarzinom im Vergleich zur Normalbevölkerung (232). Folgende Erklärungen kommen dafür in Frage:

- Durch die Hysterektomie wird der Transport endometrioider Zellen vom Uterus und potentiell karzinogener Substanzen von der Vagina in Richtung der Tubienfimbrien verhindert (233).
- Die Hysterektomie reduziert das Risiko entzündlicher Beckenerkrankungen (pelvic inflammatory disease), die ebenfalls eine karzinogene Wirkung aufweisen (234, 235).

Als präventive Maßnahme ist die bilaterale Salpingektomie jedoch besser geeignet: In der bereits erwähnten schwedischen Kohortenstudie von Falconer et al (229) führte die bilaterale Salpingektomie (HR = 0.35, 95% CI = 0.17 -0.73) im Vergleich zur Hysterektomie (HR = 0.79, 95% CI = 0.70-0.88) zu einer wesentlich höheren Risikoreduktion, während die Hysterektomie mit einer kombinierten Salpingo-Oophorektomie das Risiko für ein Ovarialkarzinom am stärksten reduzierte (HR = 0.06, 95% CI = 0.03-0.12).

Abgesehen vom präventiven Effekt, lässt sich durch die Entfernung der Eileiter im Rahmen der Hysterektomie laut Dietl et al eine Reihe postoperativer Komplikationen und tubarer Pathologien vermeiden (8) (Abbildung 8). Zu den häufigsten

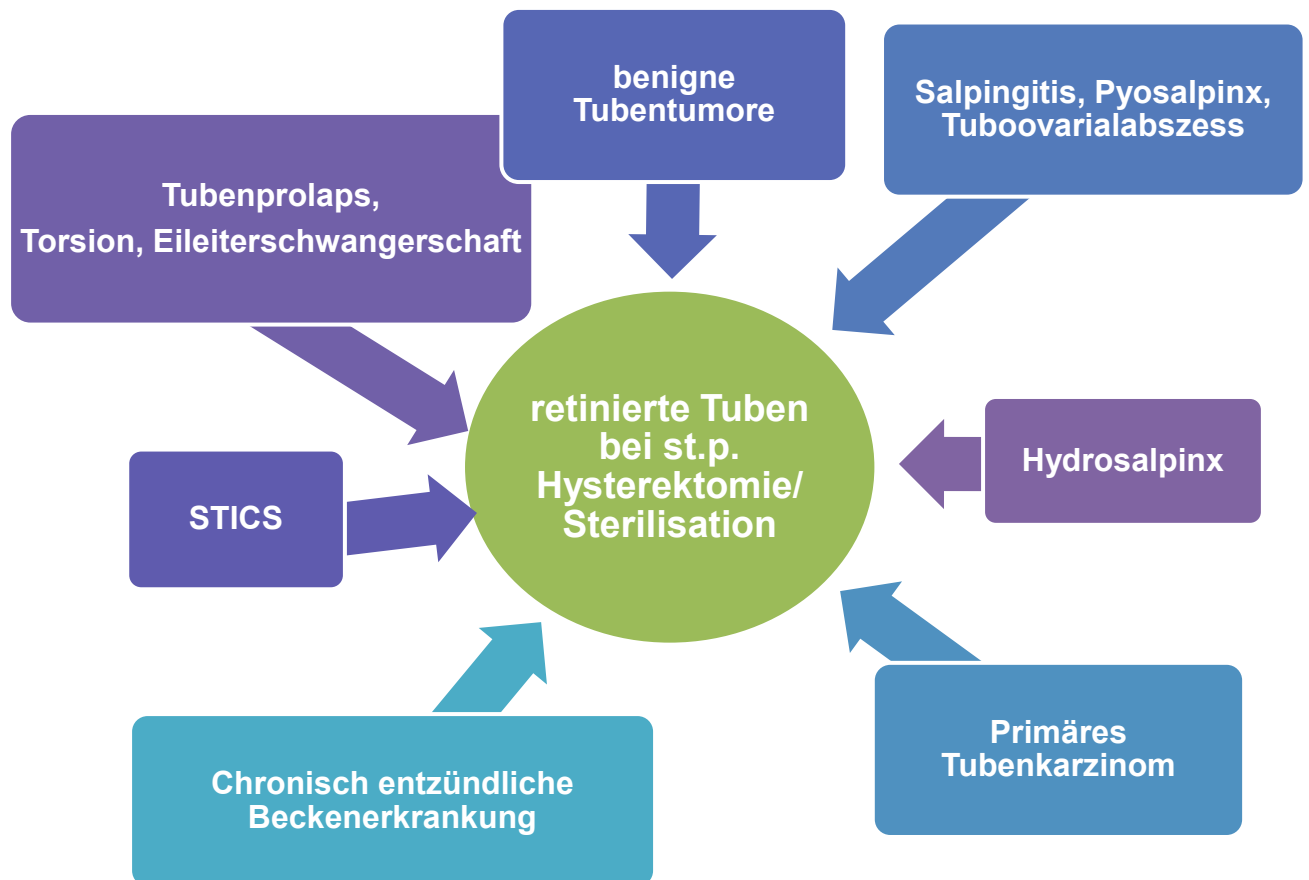
Komplikationen der blind endenden Tuben gehört die Hydrosalpinx (236, 237), welche in 7,8% der Fälle einer operativen Revision bedarf (238).

Eine Hysterektomie kann durch einen vaginalen, einen laparoskopisch-assistierten vaginalen, einen rein laparoskopischen oder einen abdominalen Zugangsweg durchgeführt werden. Bei benignen Indikationen hat sich die vaginale Hysterektomie aufgrund der niedrigen Morbiditäts- und Komplikationsrate sowie der relativ kurzen OP-Zeiten als Goldstandard etabliert. Als anatomische Voraussetzungen für eine vaginale Hysterektomie gelten ein gut mobilisierbarer, nicht überdurchschnittlich großer Uterus sowie eine ausreichende Weite und Elastizität der Vagina. Bei größeren Uteri kann die laparoskopisch-assistierte vaginale oder die totale laparoskopische Hysterektomie eingesetzt werden. Eine abdominale Hysterektomie sollte lediglich bei Malignitätsverdacht und bei sehr ungünstigen anatomischen Verhältnissen durchgeführt werden (239). 2015 wurde von Kho et al die sogenannte „round ligament technique“ vorgeschlagen, bei der im Rahmen der vaginalen Hysterektomie die Entfernung des gesamten Eileiters vereinfachen soll (240).

### **2.9.2 Prophylaktische Salpingektomie als Sterilisationsverfahren**

Die Tubensterilisation ist mit einem Pearl-Index von 0,2-0,5 neben der Vasektomie die sicherste Verhütungsmethode. Der Pearl-Index gibt an, wie viele unerwünschte Schwangerschaften bei Anwendung eines bestimmten Verhütungsmittels pro 100 Frauenjahre vorkommen (4). Zudem stellt die Tubensterilisation weltweit die häufigste Verhütungsmethode dar. In den Industriestaaten haben sich durchschnittlich 8,1 % der Frauen im gebärfähigen Alter einer Tubensterilisation unterzogen, während in den Entwicklungsländer der entsprechende Frauenanteil 22,3 % beträgt. Häufig wird eine Tubensterilisation im Rahmen einer Sectio caesarea, nach einer natürlichen Geburt oder nach Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. Meistens werden die Eileiter an ihrem engsten Segment, dem Isthmus, unterbrochen, welcher sich ca. 2-3 cm vom Tubenabgang befindet (8). Die operativen Methoden zur Unterbrechung der Eileiter sind die bi- bzw. monopolare oder endothermale Koagulation, das Setzen von

Abbildung 8: Überblick potentieller Pathologien bei retinierten Tuben nach Dietl et al (8)



Filshie-Clips, die Ligatur eines gedoppelten Tubenstücks mittels Kunststoffring (Ringtechnik) und die Salpingektomie (241). Mit Ausnahme der Salpingektomie bleiben die Fimbrien der Tuben bei sämtlichen Sterilisationsmethoden intakt (8). Somit bergen diese Sterilisationsmethoden das Risiko zur Entwicklung der bereits beschriebenen Tubenpathologien. Vor allem ist aber das Risiko für ein Ovarialkarzinom nach einer bilateralen Salpingektomie wesentlich geringer als nach den anderen Methoden (229).

Die meisten Frauen, die sich für eine Tubensterilisation entscheiden, bereuen ihre Entscheidung in ihrem weiteren Leben nicht. In 1-3% der Fälle äußern die Frauen jedoch den Wunsch nach einer Refertilisation (242). Meistens ist dies aufgrund einer neuen Partnerschaft, veränderter Familienstrukturen oder den Tod eines Kindes der Fall und im Durchschnitt beträgt das Zeitintervall zwischen Tubensterilisation und Kinderwunsch 6 Jahre (8, 243). Dabei tritt der Wunsch nach einer Umkehrung der Sterilisation bei jüngeren Frauen am häufigsten auf: Frauen, die zum Zeitpunkt der Tubensterilisation  $\leq 30$  Jahre sind, bereuen in 20% der Fälle in den nächsten 14

Jahre ihre Entscheidung, während bei Frauen, die zum Zeitpunkt des Eingriffs älter als 35 Jahre sind, der entsprechende Anteil unter 2% liegt (244, 245). Daher sollten Frauen mit Sterilisationswunsch im Idealfall mindestens 35 Jahre alt sein und ihre Familienplanung abgeschlossen haben (8). Der Nachteil der bilateralen Salpingektomie im Vergleich zur Tubensterilisation besteht darin, dass keine Refertilisation im Sinne einer operativen Reanastomosierung der Tuben und somit auch keine natürliche Konzeption bei Kinderwunsch möglich sind. Bei älteren Frauen ist jedoch die IVF die Methode der Wahl, da sie mit einer kürzeren Konzeptionszeit und einer höheren Empfängnisrate assoziiert ist (246).

### 2.9.3 Risiken und Komplikationen

Um das Verhältnis zwischen den Kosten bzw. den Risiken und der Nutzen der elektiven Salpingektomie darzustellen ist es zudem notwendig, die vermehrten Kosten die aufgrund des Eingriffs entstehen, wie zum Beispiel durch die prolongierte Operationsdauer, sowie deren Komplikationen zu ermitteln. McAlpine et al haben in einer retrospektiven Kohortenstudie in British Columbia die durchschnittliche Operationszeiten der Tubenligatur und der bilateralen Salpingektomie als Sterilisationsverfahren verglichen; dabei hat die komplette Entfernung der Eileiter im Durchschnitt zehn Minuten länger gedauert. Die im Rahmen einer Hysterektomie durchgeführte prophylaktische Salpingektomie hat die Eingriffsdauer durchschnittlich um 16 Minuten verlängert. Die Studie lieferte somit signifikante Unterschiede bezüglich der Operationsdauer, die jedoch im klinischen Alltag mit einer effizienten Zeiteinteilung zu bewältigen wären. Kein signifikanter Unterschied konnte in der Dauer des jeweiligen stationären Aufenthaltes, der Anzahl der Rehospitalisierungen und im Risiko für eine erforderliche Bluttransfusion festgestellt werden (231). Auch in einer kleineren randomisierten Studie in Korea zur Evaluierung der prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen einer laparoskopischen Hysterektomie konnten keine wesentliche Verlängerung der Eingriffsdauer und keine Zunahme der Komplikationsrate festgestellt werden (247).

Von hoher Relevanz ist die Erhaltung der ovariellen Blutversorgung nach der prophylaktischen Salpingektomie, da eine verminderte Durchblutung zu einer eingeschränkten ovariellen Funktion und somit zu einer vorzeitigen Menopause mit den damit assoziierten Nebenwirkungen führen würde. Studien, in denen die

Langzeitkomplikationen der Oophorektomie untersucht wurden, stellten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, psychosexuelle und kognitive Dysfunktionen fest (248-251). In einer prospektiven Studie von Parker et al wurde die Oophorektomie sogar mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (252). Eine prophylaktische Entfernung der Eileiter sollte daher nur nach sorgfältiger Abwägung des bestehenden Risikos für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms durchgeführt werden (253).

Wie bereits erwähnt, wird das Ovar zum einen über die Arteria ovarica und zum anderen über den Ramus ascendens der Arteria uterina versorgt. Letzteres wird in den etablierten Operationsverfahren bei einer Hysterektomie ligiert, während die Arteria ovarica bei einem komplikationslosen Verlauf verschont werden kann (241, 254). In der Studie von Repasy et al wurde nach der operativen Entfernung der Eileiter im Rahmen einer Hysterektomie eine frühere zystische Degeneration der Ovarien im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet, in der die Eileiter erhalten worden sind (237). In der retrospektiven Analyse von Ye et al wurde anhand von Bestimmungen des Anti-Müller-Hormons (AMH), eine verminderte ovarielle Reserve bei Patientinnen nach einer unilateralen bzw. bilateralen Salpingektomie beschrieben (255). Beim AMH handelt es sich um ein Proteohormon, welches in den Sertoli-Zellen des embryonalen Hodens gebildet wird und während der Embryonalentwicklung die geschlechtliche Differenzierung steuert. Während das AMH im männlichen Embryo zu einer Regression der Müller-Gänge führt, entwickeln sich aus den Müller-Gängen des weiblichen Embryos unter Östrogeneinfluss der Uterus, die Tubae uterinae und der kraniale Anteil der Vagina. Im klinischen Alltag spielt es in der Fertilitätsdiagnostik eine Rolle, da es bei der geschlechtsreifen Frau in den Granulosazellen der heranwachsenden Follikel produziert wird und mit der ovariellen Reserve korreliert. Bis dato wurden jedoch auch zahlreiche Studien publiziert, in denen keine signifikante Beeinträchtigung der ovariellen Funktion festgestellt wurde (8, 247, 254, 256-259). In einer vor kurzem publizierten randomisierten koreanischen Studie wurde der Effekt der prophylaktischen bilateralen Salpingektomie im Rahmen einer benignen Hysterektomie auf den Serumspiegel des AMH untersucht. Drei Monate postoperativ betrug der AMH-Serumspiegel 87,5% des präoperativen Werts in der Salpingektomie-Gruppe und respektive 89,2% in der Kontrollgruppe (Hysterektomie mit Erhaltung der Eileiter). Infolgedessen konnte kein signifikanter Unterschied im AMH-Serumspiegel zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. In den ersten postoperativen Monaten

scheint die prophylaktische Salpingektomie keinen negativen Effekt auf die ovarielle Reserve zu haben (247). Diesbezüglich sind jedoch Langzeitstudien erforderlich, um eine frühzeitige Menopause als Nebenwirkung der bilateralen Salpingektomie auszuschließen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die prophylaktische Salpingektomie im Rahmen benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Eingriffe weder eine erhöhte Komplikationsrate noch bekannte negative Auswirkungen auf die Physiologie des Ovars hat. Vermutlich werden jedoch das Risiko für die Erkrankung an einem epithelialen Ovarialkarzinom sowie die Anzahl der postoperativen Tubenpathologien durch die bilaterale Salpingektomie erheblich gesenkt.

## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 Fragestellung

Wie bereits beschrieben, ist das Ovarialkarzinom die fünfthäufigste Krebstodesursache bei Frauen in den Industriestaaten und das Karzinom des weiblichen Genitaltrakts mit der höchsten Mortalität. Lange war keine Vorläuferläsion für das Ovarialkarzinom bekannt. In den letzten 15 Jahren wurden Vorläuferläsionen für das seröse Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom im Bereich der Fimbrien der Tuben beschrieben, welche als serous intraepithelial tubal carcinomas (STICs) bezeichnet werden. Somit haben sich die Fimbrien der Tuben als Entstehungsort der serösen Beckenkarzinome manifestiert. Da es für das Ovarialkarzinom weder eine verlässliche Früherkennungsmethode noch eine effektive Therapie im fortgeschrittenen Stadium gibt, wäre eine präventive Maßnahme wie die Salpingektomie äußerst relevant. Epidemiologische Daten sprechen für eine beträchtliche Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos nach Salpingektomie. Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) empfiehlt daher, dass Frauen mit abgeschlossener Familienplanung im Zuge benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Operationen die Möglichkeit der prophylaktischen Salpingektomie angeboten wird. Am 30.09. 2015 veröffentlichte die OEGGG in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie (ÖGP) die entsprechende Leitlinie zur prophylaktischen Salpingektomie.

Die Kernfrage dieser Diplomarbeit besteht darin, inwiefern die 130 Fachgesellschaften des Dachverbandes International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie abgegeben haben. Zudem soll untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Empfehlungen und dem Entwicklungsstand der Länder existiert. Die Fragestellung bezieht sich auf Frauen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom; Statements zur Salpingektomie bzw. Salpingo-Oophorektomie bei BRCA-Mutationsträgerinnen werden nicht berücksichtigt.

## 3.2. Arbeitsmethode

Anfangs wurden die Homepages der 130 nationalen Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe auf das Vorhandensein einer Stellungnahme zur prophylaktischen Salpingektomie untersucht, wobei auch Stellungnahmen zur Salpingektomie im Rahmen anderer Leitlinien, z.B. zur benignen Hysterektomie, berücksichtigt wurden. Fachgesellschaften ohne eigene Homepage bzw. Fachgesellschaften, auf deren Website wir kein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie finden konnten, wurden primär per E-Mail kontaktiert. Die E-Mail wurde auf Englisch verfasst und beinhaltete folgende 3 Fragestellungen:

- „Verfügt Ihre Fachgesellschaft über ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen eines benignen gynäkologischen Eingriffs, eines Kaiserschnitts oder einer Sterilisation?“
- Falls ein derartiges Statement vorhanden ist: „Handelt es sich dabei um eine positive, negative oder ambivalenten Äußerung zur Durchführung einer prophylaktischen Salpingektomie?“
- Falls kein derartiges Statement vorhanden ist: „Verfügen Sie über ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen einer anderen Leitlinie, z.B. einer Leitlinie zur Hysterektomie oder Sterilisation?“

Die erste Kontaktaufnahme erfolgte vom 25. bis zum 31. August 2016. An Fachgesellschaften, von denen wir innerhalb eines Monats keine Antwort-Mail erhalten haben, sandten wir in der ersten Oktoberwoche eine 2. E-Mail. Mit 14 Fachgesellschaften, die keine bzw. eine inkorrekte E-Mailadresse auf der Homepage der internationalen Organisation FIGO angegeben haben, erfolgte eine Kontaktaufnahme über eine Fax-Nachricht, welche den entsprechenden Ländern die 3 bereits genannten Fragen stellte. 5 nationale Fachgesellschaft, nämlich diejenigen aus Guinea, Mali, Sierra Leone, Palästina und Kuba konnten aufgrund fehlender Kontaktdaten nicht in unsere Studie inkludiert werden.

## 4 ERGEBNISSE-RESULTATE

### 4.1 Rücklaufquote

Von insgesamt 130 FIGO-Mitgliedern haben 11 nationale Fachgesellschaften ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie auf ihrer Homepage veröffentlicht. Von den 99 Fachgesellschaften, mit denen wir über E-Mail in Kontakt getreten sind, haben wir 36 Antworten erhalten. In diesen 36 Antwort-Mails sind die entsprechenden Fachgesellschaften auf unsere drei Fragestellungen eingegangen und haben eine vollständige Antwort geliefert. Keine der 14 Fachgesellschaften, denen wir unsere Fragestellungen über eine Fax-Nachricht übermittelt haben, lieferte eine Antwort. 5 Fachgesellschaften konnten wir aufgrund fehlender/inkorrektur Kontaktinformationen nicht zur prophylaktischen Salpingektomie befragen. Infolgedessen konnten wir für 47 Fachgesellschaften aus insgesamt 130 FIGO-Mitgliedern ermitteln, inwiefern sie ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie formuliert haben. Daraus ergibt sich eine Rücklaufquote von  $\approx 36\%$ . Bezieht man die 5 Fachgesellschaften, mit denen wir nicht in Kontakt treten konnten, nicht in die Studie mit ein, kommt man auf eine Rücklaufquote von  $\approx 38\%$ .

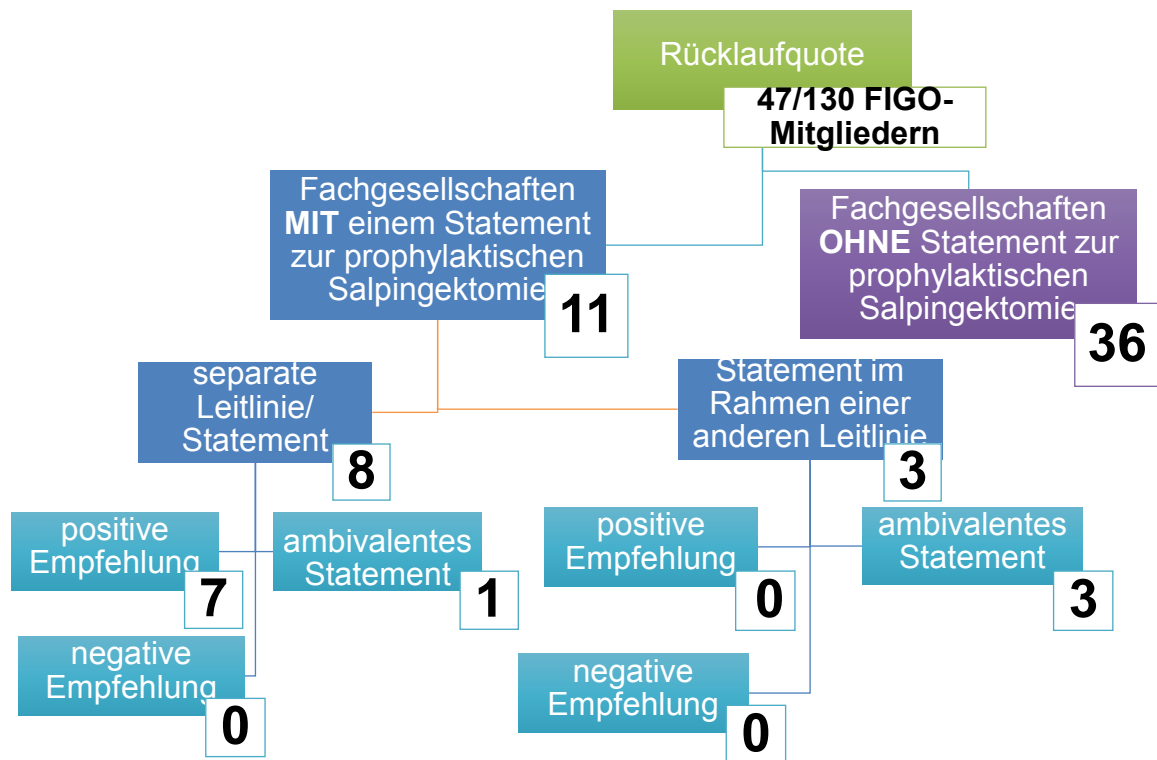
Weist man die 130 FIGO-Mitglieder nach ihrer geographischen Lage den entsprechenden Kontinenten zu, ergeben sich für Ozeanien mit 67% und für Europa mit 60% die höchsten Rücklaufquoten. Für Asien und Afrika lassen sich Rücklaufquoten von 27% und 24% entsprechend berechnen. Für die Fachgesellschaften aus Nord- und Zentralamerika und aus Südamerika ergeben sich mit 23% und 20% entsprechend die niedrigsten Rücklaufquoten.

### 4.2 Ergebnisse

Aus den 47 Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe, die entweder über eine Antwort-Mail oder Informationen auf ihrer Homepage an unserer Umfrage teilgenommen haben, verfügen nur 11 davon über ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie. Die restlichen 36 Fachgesellschaften erläuterten in ihren Antwort-Mails, dass sie weder eine Leitlinie bezogen auf die Salpingektomie im Zuge eines benignen gynäkologischen oder geburtshilflichen Eingriffs noch ein

Statement zur prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen einer anderen Leitlinie veröffentlicht haben.

**Abbildung 9: Anzahl der Fachgesellschaften mit positivem, negativem bzw. ambivalentem Statement zur prophylaktischen Salpingektomie**



Wie auch in Abbildung 11 ersichtlich wird, bestehen derzeit auf internationaler Ebene 8 separate Statements zur prophylaktischen Salpingektomie, nämlich diejenigen von der kanadischen, amerikanischen, australischen, britischen, deutschen, österreichischen, dänischen und türkischen Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Bis auf die deutsche Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO), die sich mit Vorsicht und Zurückhaltung über die Entfernung der Eileiter als präventive Maßnahme geäußert hat, haben diese nationalen Fachgesellschaften eine positive Empfehlung zur Durchführung der prophylaktischen Salpingektomie abgegeben. Frankreich, Norwegen und Schweden

haben ein ambivalentes Statement zur prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen einer anderen Leitlinie formuliert. Als ambivalent wurden Statements gewertet, in denen das Fehlen von randomisierten klinischen Studien und Langzeitergebnissen bezogen auf den protektiven Effekt der Salpingektomie oder potentielle Nebenwirkungen, wie die Minderdurchblutung des Ovars, betont werden. Keine der genannten Fachgesellschaften hat eine Empfehlung gegen die Durchführung einer prophylaktischen Salpingektomie abgegeben, was für die Etablierung dieser als präventive Maßnahme gegen die Erkrankung an einem Ovarialkarzinom von hoher Relevanz ist.

#### 4.2.1 Publikationsreihe

In der Veröffentlichung eines gesonderten Statements zur prophylaktischen Salpingektomie von den genannten nationalen Fachgesellschaften lässt sich folgende Reihenfolge feststellen:

1. Kanada: Kanada veröffentlichte im September 2011, ein Jahr nach der OVCARE-Initiative, als erstes FIGO-Mitglied ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie. Im SGOC-Statement wurde die bilaterale Salpingektomie im Rahmen der benignen Hysterektomie und als Sterilisationsverfahren empfohlen. Zugleich wurde von der Fachgesellschaft hohe Priorität auf die Durchführung landesweiter klinischer Studien zu den Vorteilen und Risiken dieses Verfahrens gesetzt (223).
2. USA: Im November 2013 publizierte die Society of Gynecologic Oncology (SGO) ein Statement wonach die bilaterale prophylaktische Salpingektomie bei Frauen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko und abgeschlossener Familienplanung im Rahmen von operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenraum, Hysterektomien und bei Sterilisationen anstatt einer Tubenligatur in Betracht gezogen werden sollte (260). Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) veröffentlichte im Januar 2015 ein ähnliches Statement zur prophylaktischen Salpingektomie: Darin wurde jedoch zusätzlich betont, dass der geplante operative Eingriff nicht modifiziert werden sollte, um die Durchführung einer bilateralen Salpingektomie zu ermöglichen. Falls z.B. eine Salpingektomie im Rahmen einer geplanten vaginalen Hysterektomie nicht möglich ist, sollte diese nicht durch ein

laparoskopisches Verfahren ersetzt werden. Zudem wurde auf die Notwendigkeit randomisierter klinischer Studien hingewiesen, in denen der protektive Effekt der Salpingektomie reproduziert wird (261).

3. Türkei: Die türkische Fachgesellschaft veröffentlichte im Januar 2014 eine positive Empfehlung zur prophylaktischen Salpingektomie bei Frauen mit durchschnittlichem Risiko.
4. Australien und Neuseeland: Das Royal Australia and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) formulierte im Juli 2014 ein Statement, in dem die bilaterale Salpingektomie im Rahmen der benignen Hysterektomie und der Sterilisation empfohlen wurde (262).
5. Großbritannien: Das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) äußerte im November 2014 im Rahmen eines Scientific Impact Papers die Empfehlung, bei Frauen mit durchschnittlichem Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms und abgeschlossener Familienplanung die bilaterale Salpingektomie im Zuge eines gynäkologischen oder allgemeinchirurgischen Eingriffs im Bauch- und Beckenraum zu erwägen. Auch hier wurde auf die Notwendigkeit randomisierter klinischer Studien hingewiesen, die als Beweis für den protektiven Effekt einer bilateralen Salpingektomie ohne zeitgleicher/ nachfolgender Adnexektomie dienen (263).
6. Dänemark: Im Dezember 2014 publizierte die dänische Fachgesellschaft eine positive Empfehlung zur Durchführung der bilateralen Salpingektomie im Rahmen der benignen Hysterektomie (264). In der entsprechenden Leitlinie wird -basierend auf die aktuelle Datenlage- darauf hingewiesen, dass die bilaterale Salpingektomie im Zuge der Hysterektomie keineswegs mit einem erhöhten perioperativen Risiko im Sinne einer höheren Rate an Bluttransfusionen, Rehospitalisierungen oder einem prolongierten Krankenhausaufenthalt assoziiert ist. Außerdem wird betont, dass laut Studien eine Beeinträchtigung der ovariellen Funktion in den ersten 6 Monaten nicht in Frage kommt. Es wurde auf die Notwendigkeit von Studien bzgl. einer langfristigen Auswirkung auf die ovarielle Reserve mit vorzeitiger Menopause hingedeutet; eine solche wurde jedoch von den Autoren als eher unwahrscheinlich eingeschätzt. Zudem wurde auf die vermeidbaren tubaren

Pathologien, die mit einer Hysterektomie ohne begleitenden Salpingektomie assoziiert sind (z.B. Hydrosalpinx, Tubentorsion und -prolaps), aufmerksam gemacht. Schließlich wurden die Studiendaten zusammengefasst, die für die Tube als Entstehungsort des high grade serösen Ovarialkarzinoms plädieren und ihren karzinomprotektiven Effekt untermauern.

7. Deutschland: Die AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.) veröffentlichte im April 2015 ein separates, ziemlich konservatives Statement zur bilateralen opportunistischen Salpingektomie (265). Die Salpingektomie wurde zwar als potentielle präventive Maßnahme nicht ausgeschlossen; es wurde jedoch zum Ausdruck gebracht, dass anhand der aktuellen Datenlage keine positive Empfehlung zur Durchführung einer prophylaktischen Salpingektomie in der Allgemeinbevölkerung abgegeben werden kann. Als Voraussetzungen für eine solche wurden eine systematische Nutzen-Risiko-Analyse und Langzeitergebnisse zum Effekt der Salpingektomie genannt. Zudem sollte man feststellen, ob die Tuben als alleiniger Entstehungsort des high-grade serösen Ovarialkarzinoms in Frage kommen und inwiefern die Salpingektomie tatsächlich zur Risikoreduktion beiträgt.
8. Österreich: Im September 2015 veröffentlichte die OEGGG eine Stellungnahme, wonach Patientinnen mit durchschnittlichem Risiko für ein Ovarialkarzinom und abgeschlossener Familienplanung bei einem bevorstehenden gynäkologischen Eingriff, einem Kaiserschnitt oder einer Tubensterilisation die Möglichkeit einer bilateralen Salpingektomie angeboten werden soll (266).

Frankreich formulierte ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie in der Leitlinie zur benignen Hysterektomie, Norwegen in der Leitlinie zu den Sterilisationsverfahren und Schweden in den allgemeinen Empfehlungen zum Ovarialkarzinom. In sämtlichen wurde zwar auf den karzinomprotektiven Effekt der bilateralen Salpingektomie hingewiesen; es wurde jedoch keine definitive Empfehlung dazu abgegeben.

## 4.2.2 Subgruppenanalyse nach Kontinent

### 4.2.2.1 Afrika

Der afrikanische Kontinent besteht aus 54 Ländern; 29 davon sind Mitglieder des internationalen Dachverbands für Gynäkologie und Geburtshilfe FIGO. Die Fachgesellschaften aus 7 Ländern, nämlich Kamerun, Marokko, Mozambik, Ruanda, Sambia, Südafrika und Uganda, haben an unserer Umfrage teilgenommen. Sämtliche haben uns per E-Mail darüber informiert, dass sie weder über ein separates Statement noch über eine Stellungnahme zur prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen einer anderen Leitlinie verfügen.

### 4.2.2.2 Asien

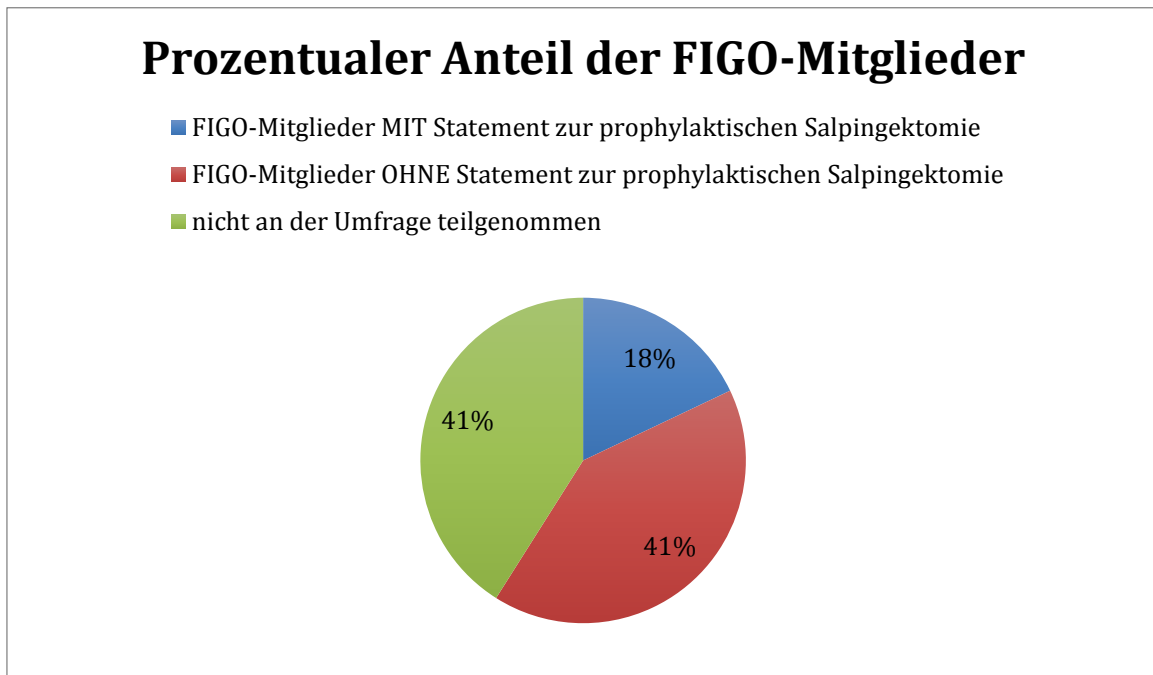
Von insgesamt 37 asiatischen FIGO-Mitgliedern haben 10 an unserer Umfrage teilgenommen, nämlich die nationalen Fachgesellschaften aus Georgien, Indien, dem Irak, Israel, Japan, Malaysia, der Mongolei, Südkorea, Taiwan und der Türkei. Die Türkei publizierte im Januar 2014 eine positive Empfehlung zur prophylaktischen Salpingektomie bei Frauen mit durchschnittlichem Risiko für ein Ovarialkarzinom. Die restlichen 9 Fachgesellschaften teilten uns per E-Mail mit, dass sie diesbezüglich keine Stellungnahme abgegeben haben. Japan informierte uns allerdings darüber, dass aktuell auf nationaler Ebene eine Umfrage an über 600 Kliniken zur Prävention des Ovarialkarzinoms mittels bilateraler Salpingektomie durchgeführt wird. Nach einer Analyse der Ergebnisse dieser Umfrage wird sich die japanische Fachgesellschaft darüber entscheiden, ob sie direkt eine Empfehlung zur prophylaktischen Salpingektomie publizieren oder davor randomisierte klinische Studien durchführen soll, um den karzinomprotektiven Effekt der Salpingektomie genauer zu beschreiben.

### 4.2.2.3 Europa

Für Europa hat sich eine der höchsten Rücklaufquoten in unserer Umfrage ergeben: Über Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Norwegen, Österreich und Schweden konnten wir die gewünschten Informationen aus den Websites der entsprechenden Fachgesellschaften entnehmen, während Albanien, Belgien, Bulgarien, Estland, Finnland, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, die Niederlande, Polen, Rumänien, Serbien, Slowenien und die Schweiz per E-Mail auf unsere Fragestellungen geantwortet haben. Zudem ist Europa der Kontinent mit

den meisten nationalen Fachgesellschaften, die eine Stellungnahme bzw. Leitlinie zur prophylaktischen Salpingektomie formuliert haben. Insgesamt stammen 4 separate Statements zur Salpingektomie und 3 Stellungnahmen im Rahmen anderer Leitlinien aus einem europäischen Land.

**Abbildung 10: Anteil der FIGO-Mitglieder in Europa mit bzw. ohne Statement zur prophylaktischen Salpingektomie**



#### 4.2.2.4 Nord- und Zentralamerika

Nord- und Zentralamerika besteht aus 23 Ländern und hat eine Population von ungefähr 579 Millionen. Aus den 13 FIGO-Mitgliedern nahmen 3 an unserer Umfrage teil, nämlich Mexiko, Kanada und die USA. Die nationalen Fachgesellschaften der letzteren zwei veröffentlichten als erste eine positive Stellungnahme zur Durchführung der prophylaktischen Salpingektomie im Zuge benigner gynäkologischer, allgemein chirurgischer und geburtshilflicher Eingriffe bei Frauen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom. Man muss dabei bedenken, dass die USA mit ungefähr 326 Millionen Einwohnern und Kanada mit ca. 37 Millionen Einwohnern einen großen Anteil der

Abbildung 11: Anteil der FIGO-Mitglieder in Nord- und Zentralamerika mit bzw. ohne Statement zur prophylaktischen Salpingektomie

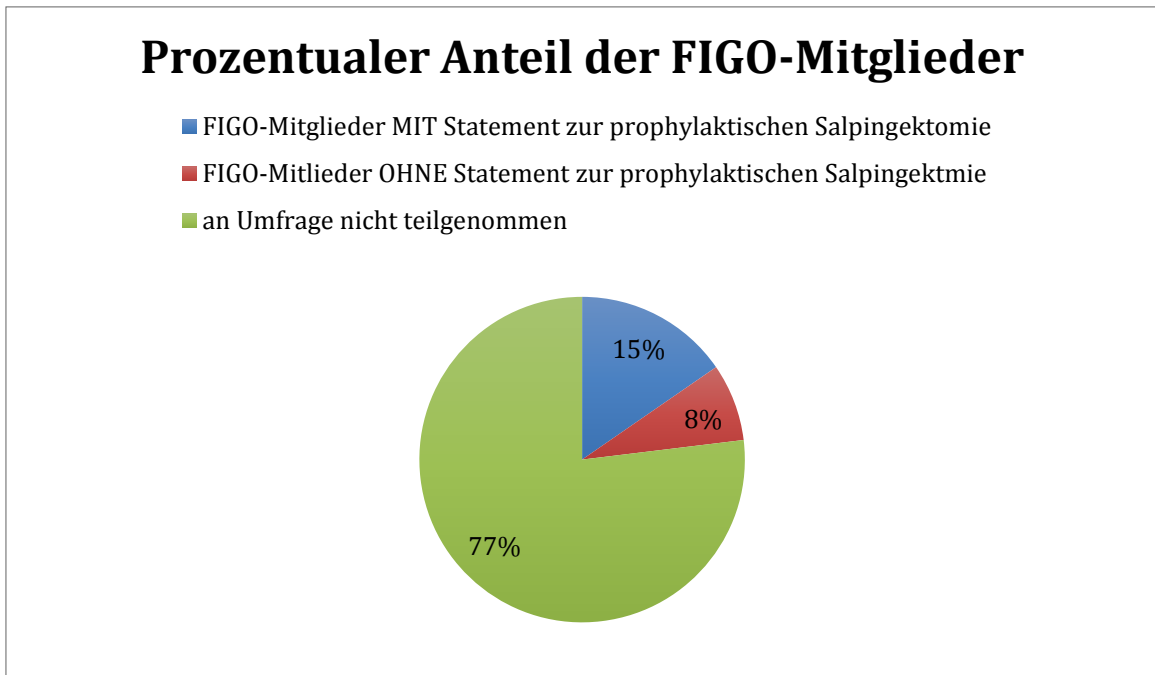
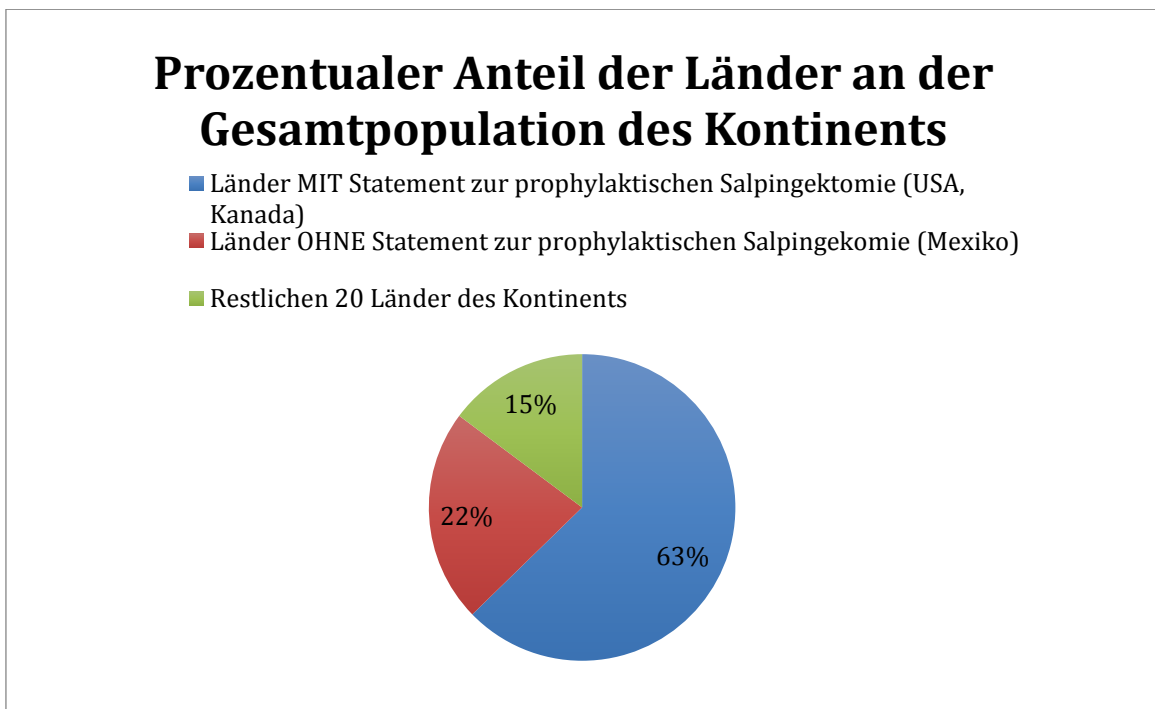


Abbildung 12: Population der Länder in Nord- und Zentralamerika mit bzw. ohne Statement zur prophylaktischen Salpingektomie



Gesamtpopulation des Kontinents ausmachen. Somit verfügen nur 2 Länder im gesamten Kontinent über eine Leitlinie zur prophylaktischen Salpingektomie; dennoch leben mehr als 60% der Frauen aus Nord- und Zentralamerika in einem Land, in dem die prophylaktische Salpingektomie- unter gewissen Voraussetzungen- zur Prävention des Ovarialkarzinoms angeboten wird. Dies wird auch durch den Vergleich der Abbildungen und verdeutlicht.

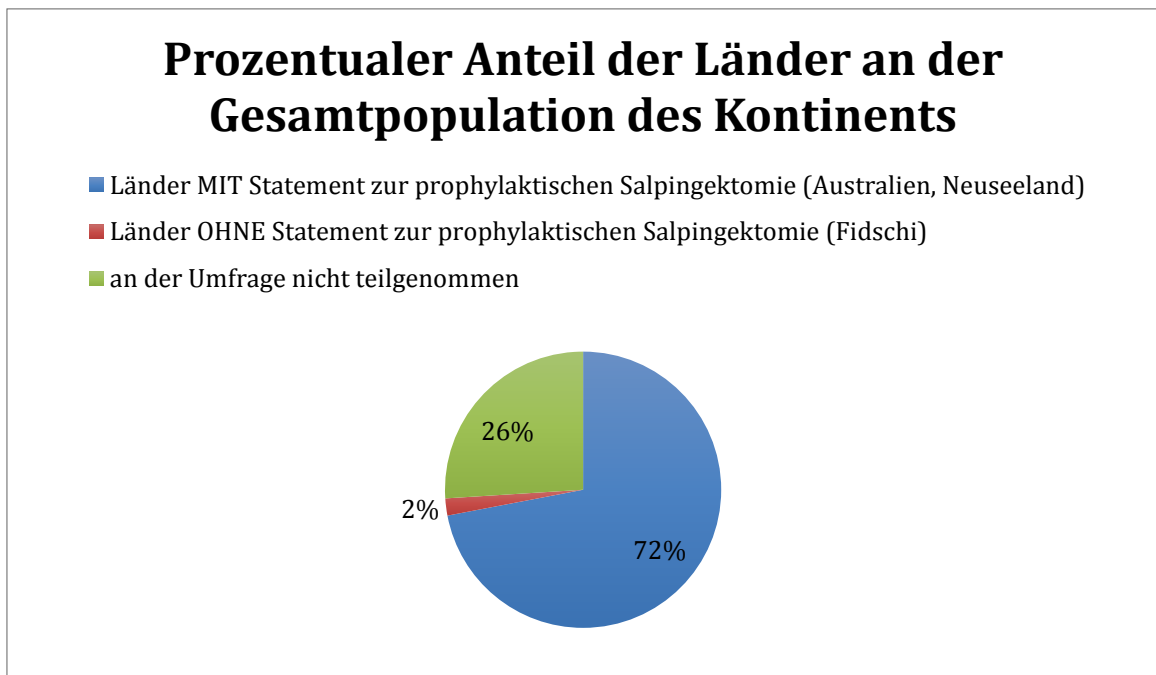
#### **4.2.2.5 Südamerika**

Südamerika besteht aus 14 Staaten und hat eine Population von ca. 425,8 Millionen Menschen. 10 Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe aus Südamerika sind FIGO-Mitglieder, wovon nur 2, nämlich Brasilien und Uruguay, an unserer Umfrage teilgenommen haben. Beide haben uns in ihrer E-Mail die Auskunft erteilt, dass sie kein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie veröffentlicht haben.

#### **4.2.2.6 Ozeanien**

Ozeanien besteht nach Angaben der Vereinten Nationen aus 14 unabhängigen Staaten und hat insgesamt eine Population von ca. 41 Millionen Menschen. Aus den 3 FIGO-Mitgliedern des ozeanischen Kontinents haben 2 an unserer Umfrage teilgenommen. Die gemeinsame Fachgesellschaft aus Australien und Neuseeland RANZCOG publizierte im Juli 2014 eine positive Empfehlung zur Durchführung einer bilateralen Salpingektomie zur Prävention des Ovarialkarzinoms. Die Fachgesellschaft aus Fidschi informierte uns über eine E-Mail darüber, dass sie kein Statement diesbezüglich abgegeben hat. Australien und Neuseeland gehören beide mit einer Population von 25 und 4,6 Millionen Einwohnern zu den bevölkerungsreichsten Ländern des ozeanischen Kontinents. Somit wohnen mehr als die Hälfte der Frauen Ozeaniens in einem Land, in dem die bilaterale Salpingektomie im Zuge benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Eingriffe angeboten wird.

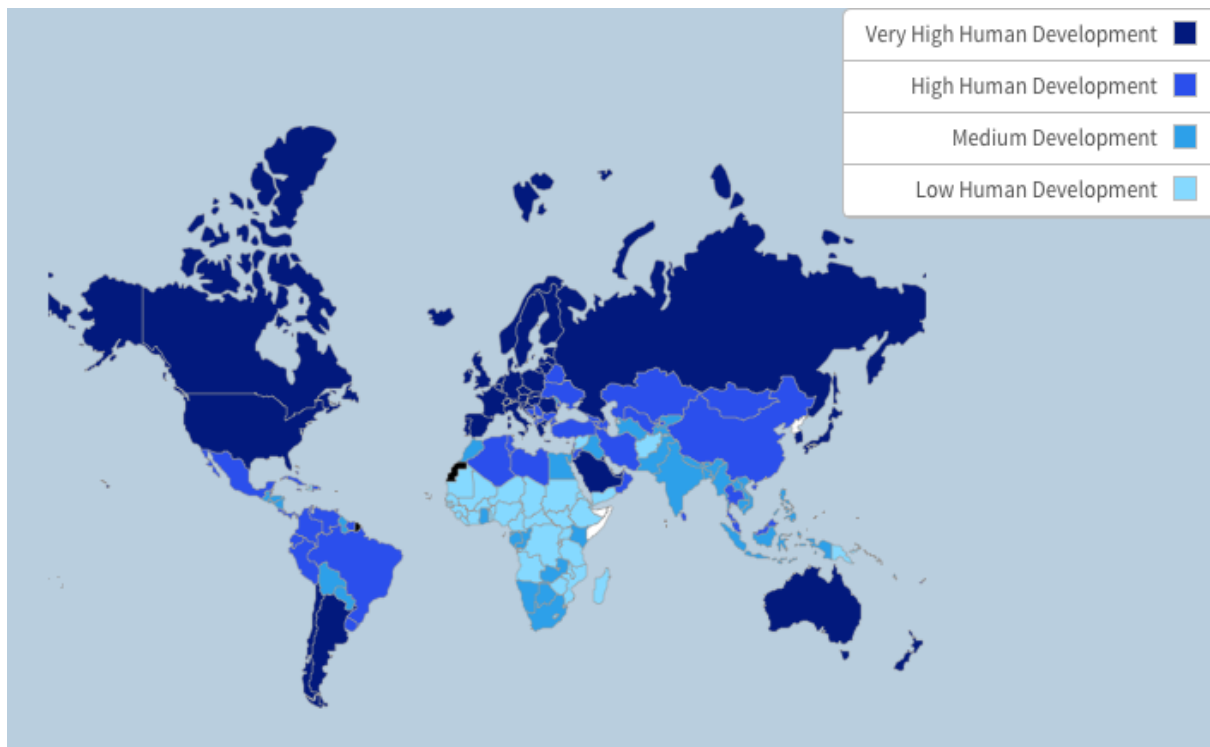
Abbildung 13: Population der Länder in Ozeanien mit bzw. ohne Stellungnahme zur prophylaktischen Salpingektomie



#### 4.3.3 Beziehung zwischen dem Vorhandensein eines Statements und sozioökonomischen Gegebenheiten

Der Wohlstands- und Entwicklungsgrad der Länder wird heutzutage meist anhand des Human Development Index (HDI) beurteilt, welcher neben dem Bruttoinlandsprodukt pro Kopf auch die Lebenserwartung sowie das Bildungsniveau berücksichtigt. Das Bildungsniveau wird anhand der Anzahl an Schuljahren, der Alphabetisierungsrate und der Einschulungsrate bestimmt und soll wiedergeben, inwiefern ein Mensch das öffentliche und politische Leben in seinem Land mitbestimmen kann. In der mittleren Lebenserwartung werden auch der Zugang zu medizinischen Versorgung, die Nahrungsmittelversorgung, der Zugang zu sauberem Trinkwasser und der Hygienestand wiedergespiegelt. Das Entwicklungsprogramm der Vereinten Nationen (UNDP) veröffentlicht den HDI der Länder im jährlich erscheinenden „Bericht über die menschliche Entwicklung“. Das UNDP unterteilt die Länder seit 2009 anhand ihres HDI in vier Entwicklungskategorien, nämlich in Länder mit sehr hoher, hoher, mittlerer und geringer menschlicher Entwicklung.

Abbildung 13: HDI Weltkarte der Rangliste 2015 nach (9)



Anhand unserer relativ niedrigen Rücklaufquote und der geringen Anzahl der nationalen Fachgesellschaften, die bereits eine Stellungnahme zur Salpingektomie publiziert haben, ist die Erstellung eines direkten Zusammenhangs zwischen dem Vorhandensein eines Statements und dem HDI des jeweiligen Landes nur bedingt aussagekräftig. Anhand unserer Studienergebnisse kann man jedoch feststellen, dass es sich bei sämtlichen FIGO-Mitgliedern mit einem separaten Statement bzw. einer Stellungnahme zur prophylaktischen Salpingektomie innerhalb einer anderen Leitlinie um Länder mit einem hohen sozioökonomischen Status handelt. Mit Ausnahme der Türkei, die nach ihrem HDI den Ländern mit hoher menschlicher Entwicklung zugeordnet wird, gehören alle nationalen Fachgesellschaft mit einem Statement zur Salpingektomie zu Ländern mit sehr hoher menschlicher Entwicklung. In folgender Tabelle werden die FIGO-Mitglieder mit einer vorhandenen Stellungnahme zur prophylaktischen Salpingektomie ihrem HDI-Rang für 2015 zugeordnet. Mit Ausnahme der Türkei gehören die Länder mit einem Statement zur prophylaktischen Salpingektomie zu den ersten 25 aus insgesamt 188 Nationen, die

vom UNDP anhand ihres Wohlstands- und Entwicklungsgrades beurteilt und gereiht werden.

**Tabelle 1: Rang der Nationalen Fachgesellschaften mit Statement zur prophylaktischen Salpingektomie anhand ihres HDI für 2015 (9)**

HDI-Rank	Land	Inhalt des Statements	Art des Statements
1	Norwegen	ambivalent	In anderer Leitlinie
2	Australien	positiv	separat
4	Deutschland	ambivalent	separat
5	Dänemark	positiv	separat
10	Kanada	positiv	separat
10	USA	positiv	separat
13	Neuseeland	positiv	separat
14	Schweden	ambivalent	In anderer Leitlinie
16	Großbritannien	positiv	separat
21	Frankreich	ambivalent	In anderer Leitlinie
24	Österreich	positiv	separat
71	Türkei	positiv	separat

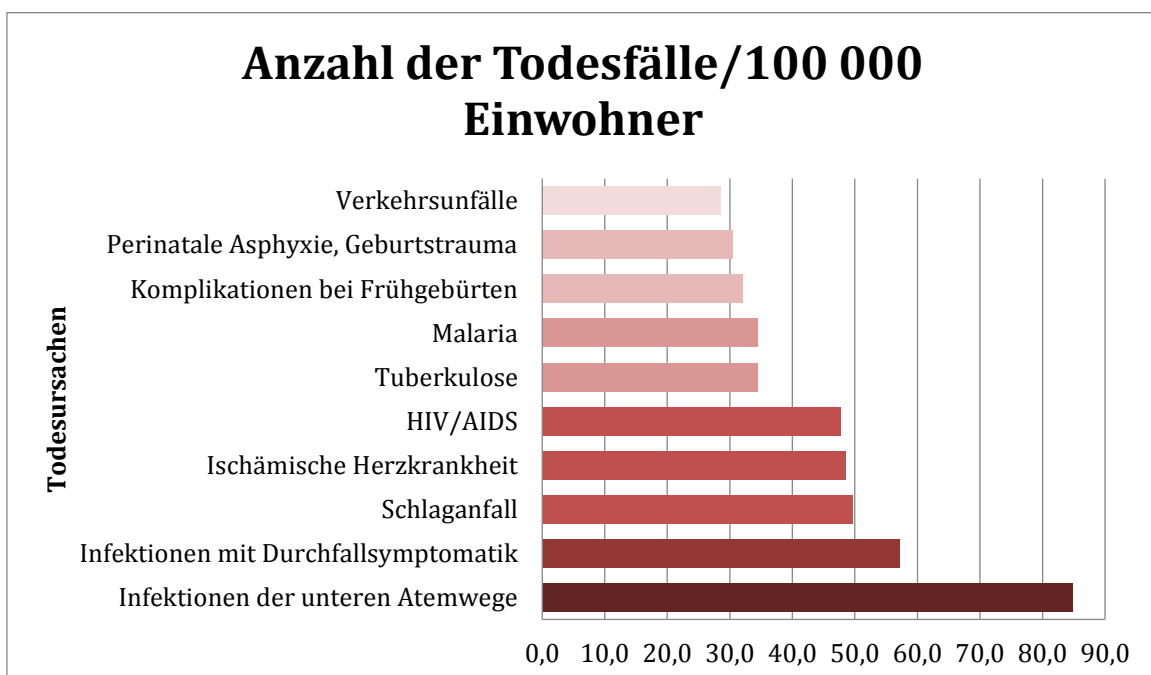
Außerdem kann man feststellen, dass auch die Rücklaufquote der Länder mit einer sehr hohen menschlichen Entwicklung im Vergleich mit den restlichen Nationen am höchsten war. Wir konnten über 26 Länder mit einer sehr hohen menschlicher Entwicklung eine Information zum Vorhandensein eines Statements zur prophylaktischen Salpingektomie gewinnen und über 11 Länder mit hoher menschlicher Entwicklung. Nur 4 Länder mit mittlerer menschlicher Entwicklung und 5 mit geringer menschlichen Entwicklung lieferten uns eine Antwort. Taiwan wurde vom UNDP nicht miteinbeschlossen. Somit beziehen sich mehr als die Hälfte der gesammelten Informationen auf Länder mit sehr hohem Entwicklungsstand.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass eine Beziehung zwischen dem Vorhandensein einer Leitlinie zur prophylaktischen Salpingektomie und den sozialen und finanziellen Gegebenheiten der entsprechenden Länder gegeben ist. Derzeit sind nur nationale Fachgesellschaften aus Ländern mit sehr hohem HDI an der

bilateralen Salpingektomie als präventive Maßnahme gegen das Ovarialkarzinom und dementsprechend auch an der Publikation einer Leitlinie diesbezüglich interessiert. Daraus lässt sich auch schließen, dass es sich beim Ovarialkarzinom eine Erkrankung handelt, mit derer Vorbeugung und Therapie sich hauptsächlich Länder mit hohen sozioökonomischen Standards befassen.

Eine plausible Ursache dafür besteht darin, dass sich das Ovarialkarzinom größtenteils in einem fortgeschrittenen Alter manifestiert; in Großbritannien beispielsweise liegt das mittlere Erkrankungsalter von Frauen mit durchschnittlichem Risiko bei 63 Jahren. In den Entwicklungsländern beträgt die mittlere Lebenserwartung der Frauen im Durchschnitt 61 Jahre, während Menschen in den westlichen Industriestaaten bei Geburt eine mittlere Lebenserwartung von 75-81 Jahren haben. Daraus lässt sich auch die deutlich niedrigere Inzidenz des Ovarialkarzinoms in den Entwicklungsländern erklären.

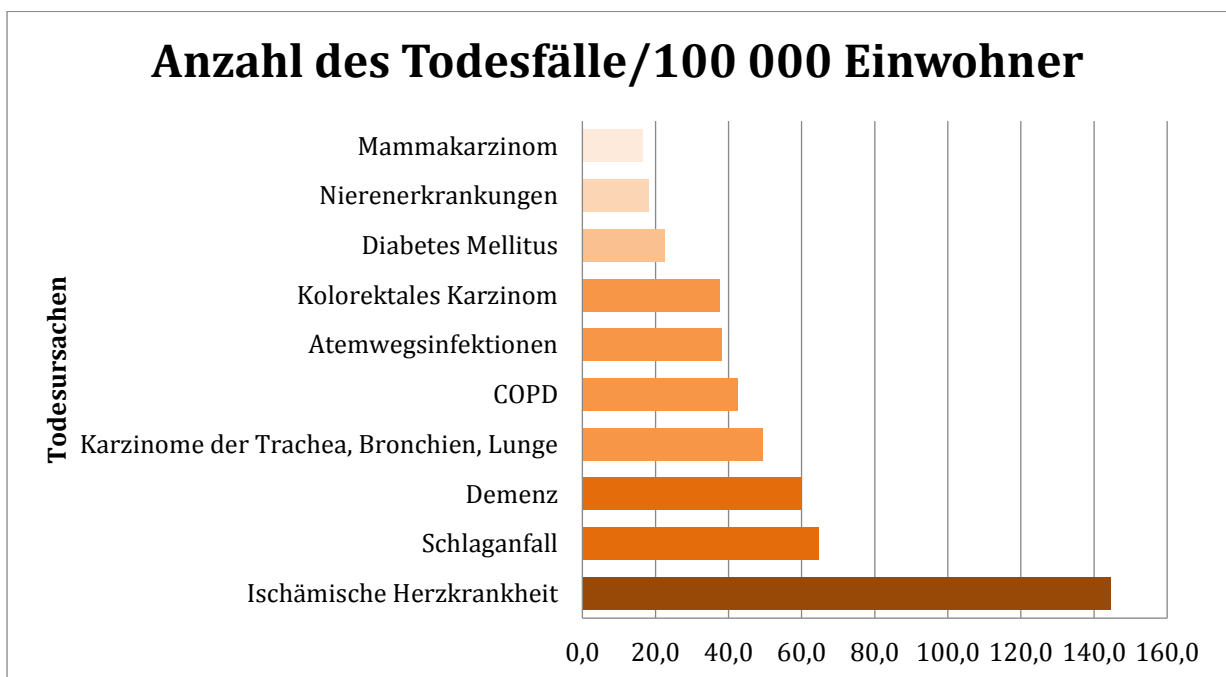
**Abbildung 14: Die 10 häufigsten Todesursachen in Ländern mit niedrigem Bruttoinlandsprodukt im Jahr 2015 nach WHO (10)**



Außerdem gehören laut WHO in Ländern mit niedrigem Bruttoinlandsprodukt Infektionskrankheiten sowie prä- und perinatale Komplikationen zu den zehn häufigsten Todesursachen (10). Es ist somit sinnvoll, die begrenzten Ressourcen dieser Länder in die Prävention und Behandlung dieser Erkrankungen zu

investieren. In den westlichen Industriestaaten hingegen sind diese Erkrankungen selten und/oder können durch medikamentöse Therapien effizient behandelt werden. Dort stellen die sogenannten Zivilisationskrankheiten und maligne Erkrankungen die häufigsten Todesursachen dar (vergleiche Abbildungen 15 und 16). Es ist dementsprechend nachzuvollziehen, dass auch die nationalen Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe mit äußerst unterschiedlichen Herausforderungen konfrontiert werden und unterschiedliche Prioritäten setzen.

**Abbildung 15: Die 10 häufigsten Todesursachen in Ländern mit hohem Bruttoinlandsprodukt im Jahr 2015 nach WHO (10)**



## 5 DISKUSSION

### 5.1 Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste Krebstodesursache bei Frauen in den Industriestaaten und das Karzinom des weiblichen Genitaltrakts mit der höchsten Mortalität. Traditionell wurde der Entstehungsort des epithelialen Ovarialkarzinoms im Oberflächenepithel des Ovars vermutet, für das high-grade seröse Ovarialkarzinom konnte jedoch im Ovar keine Vorläuferläsion definiert werden. In den letzten 15 Jahren wurden allerdings Vorläuferläsionen für das niedrig differenzierte seröse Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom im Bereich der Fimbrien der Tuben beschrieben, die man als serous intraepithelial tubal carcinomas (STICs) bezeichnet. Dadurch kam es zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis der Pathogenese des Ovarialkarzinoms. Die Tuben manifestierten sich als Entstehungsort der high-grade serösen Ovarial-, Peritoneal- und Tubenkarzinome, welche unter dem Begriff der serösen Beckenkarzinome zusammengefasst werden.

Die Entdeckung der STICs und der Paradigmenwechsel in der Pathogenese des epithelialen Ovarialkarzinoms führten zur Erwägung der prophylaktischen bilateralen Salpingektomie im Rahmen benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Eingriffe. Im Hinblick auf die anhaltend hohen Sterblichkeitsraten des Ovarialkarzinoms trotz der Einführung neuartiger Therapiekonzepte und auf die Inexistenz einer Screening-Methode ist eine potentiell effektive Maßnahme zur Prävention des Ovarialkarzinoms von hoher Relevanz. Epidemiologische Daten sprechen für eine beträchtliche Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos nach einer bilateralen Salpingektomie. Zudem ist die Entfernung der Eileiter bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung weder mit einer erhöhten Komplikationsrate noch mit bekannten negativen Auswirkungen auf die Physiologie des Ovars und den Hormonhaushalt assoziiert. Abgesehen von ihrem karzinomprotektiven Effekt kann die Salpingektomie außerdem dazu beitragen, postoperative Tubenpathologien wie eine Hydrosalpinx oder Torsion zu vermeiden. Anhand der aktuellen Datenlage könnten die Patientinnen also in mehrerer Hinsicht von einer Erweiterung der Operation um eine Salpingektomie profitieren. Seit September 2015 empfiehlt die OEGGG daher, dass Frauen mit abgeschlossener Familienplanung vor entsprechenden gynäkologischen Operation die Möglichkeit der prophylaktischen

Salpingektomie angeboten wird.

Das Ziel unserer Studie bestand darin herauszufinden, inwiefern die anderen 129 Fachgesellschaften des Dachverbandes FIGO ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie abgegeben haben. Aus den 47 nationalen Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe, die entweder über eine Antwort-Mail oder Informationen auf ihrer Homepage an unserer Umfrage teilgenommen haben, verfügen nur 11 davon über ein Statement zur prophylaktischen Salpingektomie. Dabei handelt es sich in 8 Fällen um ein separates Statement und in 3 Fällen um eine Stellungnahme zur prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen einer anderen Leitlinie. Bei sämtlichen FIGO-Mitgliedern mit einem publizierten Statement zur prophylaktischen Salpingektomie handelt es sich um Fachgesellschaften aus Ländern mit hohem sozioökonomischen Status; keines der Länder mit niedrigem Entwicklungsstand hat bisher eine Stellungnahme zur prophylaktischen Entfernung der Eileiter abgegeben. Dies kann einerseits daran liegen, dass sich das Ovarialkarzinom in einem relativ hohen Alter manifestiert und die Lebenserwartung in den Ländern mit niedrigem Entwicklungsstand deutlich geringer ist im Vergleich zu den westlichen Industriestaaten.

Zusammenfassend konnten wir folgende Schlussfolgerungen aus unserer Studie ziehen: Trotz der zahlreichen Daten, die für die Tubae uterinae als Entstehungsort des high-grade serösen Ovarialkarzinoms plädieren, und der Tatsache, dass bis dato keine Nebenwirkungen der prophylaktischen Salpingektomie bekannt sind, haben nur wenige nationale Fachgesellschaften eine Empfehlung dazu geäußert.

## **5.2 Berechnung der vermeidbaren Neuerkrankungen durch die prophylaktische Salpingektomie**

Da die OEGGG zu den wenigen nationalen Fachgesellschaften gehört, die eine positive Empfehlung zur opportunistischen Salpingektomie wäre es interessant festzustellen, wie viele Neuerkrankungen tatsächlich durch diese Maßnahme vermieden werden können. Jährlich werden in Österreich etwa 8500 Hysterektomien auf Grund benigner Indikationen durchgeführt (267). Im Jahr 2014 betrug die Inzidenz des Ovarialkarzinoms in Österreich 13,8 pro 100.000 Frauen (71). Nimmt man an, dass die Anzahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren konstant

geblieben ist, bedeutet dies, dass jährlich ca. 14 pro 100.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom erkranken. Bei einer Population von ungefähr 4,4 Millionen Frauen ergeben sich für Österreich rein rechnerisch 616 Neuerkrankungen pro Jahr. Davon sind etwa 70% niedrig differenzierte seröse Ovarialkarzinome, die durch eine bilaterale Entfernung der Eileiter vermutlich verhindert werden könnten. Würde man bei jeder Frau, die sich aus benigner Indikation einer Hysterektomie unterzieht, auch eine prophylaktische Salpingektomie durchführen, könnte die Anzahl der Neuerkrankungen jedenfalls verringert werden.

Nach einer Berechnung für Deutschland von Pölcher et al. könnten anhand der Inzidenz und der Anzahl der jährlich durchgeführten Hysterektomien bei einer Population von 40 Millionen Frauen 3675 Neuerkrankungen in 20 Jahren verhindert werden (265). Führt man die entsprechende Rechnung für Österreich durch, so kommt man zu folgenden Ergebnissen: Von den 4,4 Millionen Österreicherinnen unterziehen sich 8.500 jährlich einer Hysterektomie; somit beträgt die Anzahl der Frauen, bei denen keine Hysterektomie durchgeführt wird, 4.391.500. Bei einer Inzidenz von 14 pro 100.000 Frauen führt dies zu  $\approx 614,8$  Neuerkrankungen statt 616 pro Jahr. Durch die Durchführung einer prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen der Hysterektomie ließen sich somit jährlich 1,2 Neuerkrankungen vermeiden, was über 20 Jahre gerechnet 24 Neuerkrankungen ausmacht. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung erscheint die Anzahl der vermeidbaren Ovarialkarzinome eher gering. Man sollte jedoch bedenken, dass in dieser Rechnung nur die Salpingektomien im Rahmen der Hysterektomie berücksichtigt wurden und dass die Hysterektomierate in Österreich im internationalen Vergleich niedrig ist (268). Bezieht man die Salpingektomien in die Rechnung mit ein, die als Sterilisationsmethode statt einer Tubenligatur durchgeführt werden, kommt man vermutlich auf eine deutlich höhere Anzahl an vermeidbaren Neuerkrankungen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren 2013.
2. Salamon M. Intraperitoneal Chemotherapy: A Better but Underused Option for Women with Advanced Ovarian Cancer 2015. Available from: <https://www.mskcc.org/blog/intraperitoneal-chemotherapy-better-underused-option-women-advanced-ovarian>.
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Lernatlas: Innere Organe: Thieme; 2015.
4. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4 ed: Thieme.
5. Rendi MH. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology 2015. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology?source=search\\_result&search=ovarian%20cancer%20histopathology&selectedTitle=3~150](https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology?source=search_result&search=ovarian%20cancer%20histopathology&selectedTitle=3~150).
6. Drapkin R, Hecht J. The origins of ovarian cancer: hurdles and progress. *Women's Oncol Rev* 2002.
7. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? *Current obstetrics and gynecology reports*. 2012;1(1):1-9.
8. Dietl J, Wischhusen J, Hausler SF. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Human reproduction*. 2011;26(11):2918-24.
9. United Nations Development Programme. Human Development Reports 2015. Available from: <http://hdr.undp.org/>.
10. World Health Organization. Fact Sheet: Leading causes of death by economy income group 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>.
11. Chen L-m, Barek JS. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Epidemiology and risk factors 2016. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-epidemiology-and-risk-factors?source=search\\_result&search=ovarian%20cancer%20risk%20factors&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-epidemiology-and-risk-factors?source=search_result&search=ovarian%20cancer%20risk%20factors&selectedTitle=2~150).
12. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2014;124(1):1-5.
13. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):113-25.
14. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer A. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 19 ed: de Gruyter; 2012.
15. Sadler TW. *Medizinische Embryologie*. 11 ed: Thieme; 2008.
16. Daly MB, Dresher CW, Yates MS, Jeter JM, Karlan BY, Alberts DS, et al. Salpingectomy as a means to reduce ovarian cancer risk. *Cancer prevention research*. 2015;8(5):342-8.
17. Singer G, Oldt R, 3rd, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(6):484-6.
18. Singer G, Stohr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(2):218-24.
19. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 Suppl 10:x16-21.
20. Li J, Fadare O, Xiang L, Kong B, Zheng W. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *Journal of hematology & oncology*. 2012;5:8.
21. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *The New England journal of medicine*. 2009;361(2):123-34.
22. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet*. 1994;343(8899):692-5.

23. Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, 2nd, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(22):3570-6.
24. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
25. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-16.
26. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(23):1694-706.
27. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, Jokinen CH, Kernochnan LE, Pizzi CC, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer*. 2010;116(22):5261-71.
28. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *The Journal of pathology*. 2010;221(1):49-56.
29. Herrington CS, McCluggage WG. The emerging role of the distal Fallopian tube and p53 in pelvic serous carcinogenesis. *The Journal of pathology*. 2010;220(1):5-6.
30. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(3):433-43.
31. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Advances in anatomic pathology*. 2009;16(5):267-82.
32. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, Coleman RL, Sood AK, Malpica A, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(2):361-8.
33. Kreienberg R, du Bois A, Pfisterer J, Schindlmann S, Schmalfeldt B. *Management des Ovarialkarzinoms-Interdisziplinäres Vorgehen*: Springer Medizin Verlag; 2009.
34. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(4):496-504.
35. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(8):1168-74.
36. Tothill RW, Tinker AV, George J, Brown R, Fox SB, Lade S, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(16):5198-208.
37. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. *Journal of epidemiology and biostatistics*. 2001;6(1):107-38.
38. Banks E. The epidemiology of ovarian cancer. *Methods in molecular medicine*. 2001;39:3-11.
39. Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG, Fleischhacker D, Ek M, Rice LW, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecologic oncology*. 1996;60(3):412-7.
40. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic oncology*. 2008;109(3):370-6.
41. Tan DS, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(4):355-60.
42. Jenison EL, Montag AG, Griffiths CT, Welch WR, Lavin PT, Greer J, et al. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1989;32(1):65-71.
43. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecologic oncology*. 2012;126(3):481-90.
44. Cibula D, Widschwendter M, Majek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2011;17(1):55-67.
45. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. *The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1996;5(11):933-5.

46. Veras E, Mao TL, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(6):844-53.
47. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Hase K, Tamai S, Matsubara O. Clear-cell adenofibroma can be a clonal precursor for clear-cell adenocarcinoma of the ovary: a possible alternative ovarian clear-cell carcinogenic pathway. *The Journal of pathology*. 2008;216(1):103-10.
48. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Kita T, Kudoh K, Furuya K, et al. Expression of platelet-derived growth factors and their receptors in ovarian clear-cell carcinoma and its putative precursors. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2008;21(2):115-24.
49. Lee S, Garner EI, Welch WR, Berkowitz RS, Mok SC. Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in ovarian clear cell carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2007;106(2):311-7.
50. Stadlmann S, Gueth U, Baumhoer D, Moch H, Terracciano L, Singer G. Glypican-3 expression in primary and recurrent ovarian carcinomas. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2007;26(3):341-4.
51. Kato N, Sasou S, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2006;19(1):83-9.
52. Kalloger SE, Kobel M, Leung S, Mehl E, Gao D, Marcon KM, et al. Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(4):512-21.
53. Kobel M, Kalloger SE, Carrick J, Huntsman D, Asad H, Oliva E, et al. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(1):14-21.
54. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer research*. 2000;60(24):7052-6.
55. Amemiya S, Sekizawa A, Otsuka J, Tachikawa T, Saito H, Okai T. Malignant transformation of endometriosis and genetic alterations of K-ras and microsatellite instability. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2004;86(3):371-6.
56. Kuo KT, Mao TL, Jones S, Veras E, Ayhan A, Wang TL, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *The American journal of pathology*. 2009;174(5):1597-601.
57. Gras E, Catusus L, Arguelles R, Moreno-Bueno G, Palacios J, Gamallo C, et al. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer*. 2001;92(11):2829-36.
58. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha GV, Husain A, Chun N, Ford JM, et al. Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(7):1029-37.
59. Cai KQ, Albarracin C, Rosen D, Zhong R, Zheng W, Luthra R, et al. Microsatellite instability and alteration of the expression of hMLH1 and hMSH2 in ovarian clear cell carcinoma. *Human pathology*. 2004;35(5):552-9.
60. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(6):617-35.
61. Hoerl HD, Hart WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology*. 1998;22(12):1449-62.
62. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(11):1447-64.
63. de Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, Valli M, Pisani E, Fabris G, et al. Benign, borderline, and well-differentiated malignant intestinal mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and nuclear quantitative study of 57 cases. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1994;13(1):10-21.
64. Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *The American journal of surgical pathology*. 1994;18(6):591-603.

65. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *The American journal of surgical pathology*. 1991;15(5):415-29.
66. Gemignani ML, Schlaerth AC, Bogomolny F, Barakat RR, Lin O, Soslow R, et al. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2003;90(2):378-81.
67. Mayr D, Hirschmann A, Lohrs U, Diebold J. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecologic oncology*. 2006;103(3):883-7.
68. Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer*. 1997;79(8):1581-6.
69. Kuo KT, Guan B, Feng Y, Mao TL, Chen X, Jinawath N, et al. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer research*. 2009;69(9):4036-42.
70. Kurman RJ, Shih Ie M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2008;27(2):151-60.
71. Statistik Austria. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich 2014. [www.statistik.at](http://www.statistik.at).
72. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;2(7716):163.
73. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews*. 2008;11(3-4):301-21.
74. Fleming JS, Beaugie CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;247(1-2):4-21.
75. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer research*. 1977;37(8 Pt 1):2578-82.
76. Hu CY, Taymor ML, Hertig AT. Primary carcinoma of the fallopian tube. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1950;59(1):58-67, illust.
77. Sedlis A. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Obstetrical & gynecological survey*. 1961;16:209-26.
78. Yoonessi M. Carcinoma of the fallopian tube. *Obstetrical & gynecological survey*. 1979;34(4):257-70.
79. Mehrad M, Ning G, Chen EY, Mehra KK, Crum CP. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Advances in anatomic pathology*. 2010;17(5):293-302.
80. Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(5):846-51.
81. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(1):127-32.
82. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(10):1283-9.
83. Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecologic oncology*. 2002;87(1):52-6.
84. Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecologic oncology*. 2006;100(1):58-64.
85. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3985-90.
86. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, Spatti G, Radice P, Manoukian S. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(10):1222-30.

87. Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(5):826-9.
88. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *European journal of cancer*. 2013;49(1):132-41.
89. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Jama*. 2006;296(2):185-92.
90. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(2):230-6.
91. Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, Daniels MS, Keeler ER, Mok SC, et al. Microscopic and early-stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers: building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. *Cancer prevention research*. 2011;4(3):463-70.
92. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *The Journal of pathology*. 2001;195(4):451-6.
93. Piek JM, Verheijen RH, Kenemans P, Massuger LF, Bulten H, van Diest PJ. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecologic oncology*. 2003;90(2):491.
94. Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2108-20.
95. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(2):161-9.
96. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4160-5.
97. Roh MH, Kindelberger D, Crum CP. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(3):376-83.
98. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih Ie M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(10):1407-16.
99. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2011;120(3):470-3.
100. Leonhardt K, Einkenkel J, Sohr S, Engeland K, Horn LC. p53 signature and serous tubal in-situ carcinoma in cases of primary tubal and peritoneal carcinomas and serous borderline tumors of the ovary. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2011;30(5):417-24.
101. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *The Journal of pathology*. 2007;211(1):26-35.
102. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma--evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *The Journal of pathology*. 2012;226(3):421-6.
103. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Human pathology*. 2011;42(7):918-31.
104. Karst AM, Levanon K, Drapkin R. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(18):7547-52.
105. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih Ie M. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(6):829-36.
106. Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP, Liu J, Broaddus R, Frumovitz M, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(17):6116-26.

107. Gilks CB, Irving J, Kobel M, Lee C, Singh N, Wilkinson N, et al. Incidental nonuterine high-grade serous carcinomas arise in the fallopian tube in most cases: further evidence for the tubal origin of high-grade serous carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(3):357-64.
108. Morrison JC, Blanco LZ, Jr., Vang R, Ronnett BM. Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the nonprophylactic setting: analysis of a case series. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(4):442-53.
109. Semmel DR, Folkins AK, Hirsch MS, Nucci MR, Crum CP. Intercepting early pelvic serous carcinoma by routine pathological examination of the fimbria. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2009;22(8):985-8.
110. Sherman-Baust CA, Kuhn E, Valle BL, Shih Ie M, Kurman RJ, Wang TL, et al. A genetically engineered ovarian cancer mouse model based on fallopian tube transformation mimics human high-grade serous carcinoma development. *The Journal of pathology*. 2014;233(3):228-37.
111. Bonome T, Lee JY, Park DC, Radonovich M, Pise-Masison C, Brady J, et al. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary. *Cancer research*. 2005;65(22):10602-12.
112. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, Chandramouli GV, Awtrey CS, Gardner GJ, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(18):6422-30.
113. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American journal of pathology*. 2004;164(5):1511-8.
114. Obata K, Morland SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ, et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer research*. 1998;58(10):2095-7.
115. Wu R, Zhai Y, Fearon ER, Cho KR. Diverse mechanisms of beta-catenin deregulation in ovarian endometrioid adenocarcinomas. *Cancer research*. 2001;61(22):8247-55.
116. Drapkin R, Hecht J. The origins of ovarian cancer: hurdles and progress. *Women's Oncol*. 2002.
117. Auersperg N, Ota T, Mitchell GW. Early events in ovarian epithelial carcinogenesis: progress and problems in experimental approaches. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2002;12(6):691-703.
118. Wong AS, Auersperg N. Ovarian surface epithelium: family history and early events in ovarian cancer. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2003;1:70.
119. Bell DA, Scully RE. Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. *Cancer*. 1994;73(7):1859-64.
120. Deligdisch L, Gil J, Kerner H, Wu HS, Beck D, Gershoni-Baruch R. Ovarian dysplasia in prophylactic oophorectomy specimens: cytogenetic and morphometric correlations. *Cancer*. 1999;86(8):1544-50.
121. Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(5):961-8.
122. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecologic oncology*. 2015;137(2):343-50.
123. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1329-33.
124. Couch FJ, Wang X, McGuffog L, Lee A, Olswold C, Kuchenbaecker KB, et al. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS genetics*. 2013;9(3):e1003212.
125. Stevens KN, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Greene MH, Andrulis IL, et al. Evaluation of chromosome 6p22 as a breast cancer risk modifier locus in a follow-up study of BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(1):295-302.
126. Kirchoff T, Gaudet MM, Antoniou AC, McGuffog L, Humphreys MK, Dunning AM, et al. Breast cancer risk and 6q22.33: combined results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. *PloS one*. 2012;7(6):e35706.
127. Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, Robson M, Scheuer L, Narod S, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002;8(12):3776-81.
128. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecologic oncology*. 2012;124(2):347-53.
129. Piver MS. Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecologic oncology*. 2002;85(1):9-17.

130. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*. 2012;307(4):382-90.
131. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(4):670-7.
132. Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H, Morreau J, Nooij MA, Kenter GG, et al. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Familial cancer*. 2005;4(4):301-5.
133. Watson P, Butzow R, Lynch HT, Mecklin JP, Jarvinen HJ, Vasen HF, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecologic oncology*. 2001;82(2):223-8.
134. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA oncology*. 2016;2(4):482-90.
135. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2901-7.
136. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(11).
137. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British journal of cancer*. 2011;105(9):1436-42.
138. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Current treatment options in oncology*. 2009;10(1-2):67-81.
139. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *British journal of cancer*. 1989;60(4):592-8.
140. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1995;76(2):284-90.
141. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *American journal of epidemiology*. 2010;171(1):45-53.
142. Vicus D, Finch A, Rosen B, Fan I, Bradley L, Cass I, et al. Risk factors for carcinoma of the fallopian tube in women with and without a germline BRCA mutation. *Gynecologic oncology*. 2010;118(2):155-9.
143. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American journal of epidemiology*. 2002;155(3):217-24.
144. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertility and sterility*. 1996;66(4):499-507.
145. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(4):785-94.
146. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(6):1194-203.
147. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertility and sterility*. 2004;82(2):405-14.
148. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor - a review. *Placenta*. 2008;29 Suppl B:169-77.
149. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(3):398-405.
150. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, 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):1739-48.
151. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 1998;92(3):472-9.
152. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2008;108(3):641-51.
153. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *Jama*. 2009;302(3):298-305.

154. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer*. 2007;43(4):690-709.
155. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(20):2921-7.
156. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(4):235-40.
157. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 2010;304(9):967-75.
158. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2006;7(3):223-9.
159. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *International journal of epidemiology*. 2013;42(2):579-89.
160. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(2):601-10.
161. Pinheiro SP, Hankinson SE, Tworoger SS, Rosner BA, McKolanis JR, Finn OJ, et al. Anti-MUC1 antibodies and ovarian cancer risk: prospective data from the Nurses' Health Studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(6):1595-601.
162. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertility and sterility*. 2014;102(1):192-8 e3.
163. Whittemore AS, Harris R, Ityire J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *American journal of epidemiology*. 1992;136(10):1212-20.
164. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2009;4 Suppl 1:S17-30.
165. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica*. 2015;104(467):96-113.
166. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *The Lancet Oncology*. 2009;10(4):400-8.
167. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, Hurley KE, Chuai S, Goldfrank D, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(18):1382-4.
168. Lee JS, John EM, McGuire V, Felberg A, Ostrow KL, DiCioccio RA, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without BRCA mutations. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(2):359-63.
169. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):385-94.
170. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;103(3):1122-9.
171. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *American journal of epidemiology*. 2007;166(8):894-901.
172. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14.

173. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, Jacques S, Malone J, Munkarah AR. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(4):1120-7.
174. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Annals of internal medicine*. 1994;121(2):124-32.
175. Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 1983;309(15):883-7.
176. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 1998;70(6):1101-8.
177. Zuckerman E, Lanir A, Sabo E, Rosenvald-Zuckerman T, Matter I, Yeshurun D, et al. Cancer antigen 125: a sensitive marker of ascites in patients with liver cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(6):1613-8.
178. Sjøvall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecologic oncology*. 2002;85(1):175-8.
179. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2011;305(22):2295-303.
180. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *The Lancet Oncology*. 2009;10(4):327-40.
181. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(3):414-20.
182. Buys SS, Partridge E, Greene MH, Prorok PC, Reding D, Riley TL, 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(5):1630-9.
183. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(7):857-65.
184. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *Bmj*. 2010;341:c6839.
185. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(3):449-62.
186. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(11):2968-75.
187. Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, Aas M, Lindegaard MW, Kjørstad KE, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer*. 1992;69(3):741-9.
188. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008;112(10):2202-10.
189. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *The New England journal of medicine*. 1990;322(15):1021-7.
190. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):105-12.
191. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(3):CD004706.
192. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(13):982-7.

193. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2006;102(3):432-9.
194. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskavidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(22):1655-63.
195. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(17):1320-9.
196. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3084-92.
197. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3194-200.
198. 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. British journal of cancer*. 1998;78(11):1479-87.
199. Stewart L, Advanced Ovarian Cancer Trialists G. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD001418.
200. Hogberg T, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta oncologica*. 2001;40(2-3):340-60.
201. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(22):1682-91.
202. McGuire WP, 3rd. High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management. *Seminars in oncology*. 2000;27(3 Suppl 7):41-6.
203. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(27):4187-93.
204. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1331-8.
205. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(20):1547-56.
206. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):CD005340.
207. Buyse M, Burzykowski T, Parmar M, Torri V, Omura G, Colombo N, et al. Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(9):1682-7.
208. Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, Dimopoulos MA, Stathopoulos GP, Pavlidis N, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(7):1116-22.
209. Grenman S, Wiklund T, Jalkanen J, Kuoppala T, Maenpaa J, Kuronen A, et al. A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study. *European journal of cancer*. 2006;42(14):2196-9.
210. Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, Clarke-Pearson DL, Burger RA, Mannel R, et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(28):4466-71.
211. Lhomme C, Joly F, Walker JL, Lissoni AA, Nicoletto MO, Manikhas GM, et al. Phase III study of valspodar (PSC 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary peritoneal

- cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2674-82.
212. Safra T, Bernstein Molho R, Menzcher J, Inbar M, Grisaru D, Levy T. A feasibility study of weekly docetaxel with capecitabine in ovarian cancer: a promising combination of two active drugs with a potential for synergism. *Chemotherapy*. 2009;55(4):298-302.
213. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):1020-6.
214. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2484-96.
215. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928-36.
216. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2473-83.
217. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(1):CD005340.
218. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;354(1):34-43.
219. A Phase III Clinical Trial of Bevacizumab with IV versus IP Chemotherapy in Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Carcinoma (GOG 252), (2016).
220. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, Puccio F, Macri A, Famulari C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecologic oncology*. 2011;122(2):215-20.
221. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(2):315-25.
222. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2009;135(12):1637-45.
223. The Society of Gynecologic Oncology of Canada. SGOC statement regarding salpingectomy and ovarian cancer prevention 2011. Available from: [https://g-o-c.org/wp-content/uploads/2015/09/7GOCStmt\\_2011Sep\\_SalpOvCa\\_EN.pdf](https://g-o-c.org/wp-content/uploads/2015/09/7GOCStmt_2011Sep_SalpOvCa_EN.pdf).
224. Kapurubandara S, Qin V, Gurram D, Anpalagan A, Merkur H, Hogg R, et al. Opportunistic bilateral salpingectomy during gynaecological surgery for benign disease: A survey of current Australian practice. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2015;55(6):606-11.
225. Venturella R, Rocca M, Lico D, Trapasso S, Di Cello A, Gizzo S, et al. Prophylactic bilateral salpingectomy for the prevention of ovarian cancers: What is happening in Italy? *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. 2016;25(5):410-5.
226. Mikhail E, Salemi JL, Mogos MF, Hart S, Salihu HM, Imudia AN. National trends of adnexal surgeries at the time of hysterectomy for benign indication, United States, 1998-2011. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(5):713 e1-13.
227. Hicks-Courant KD. Growth in salpingectomy rates in the United States since 2000. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(5):666-7.
228. Garcia C, Martin M, Tucker LY, Lyon L, Armstrong MA, McBride-Allen S, et al. Experience With Opportunistic Salpingectomy in a Large, Community-Based Health System in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(2):277-83.
229. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2).
230. Madsen C, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case-control study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(1):86-94.
231. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(5):471 e1-11.

232. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;97(2):318-22.
233. Cibula D, Widschwendter M, Zikan M, Dusek L. Underlying mechanisms of ovarian cancer risk reduction after tubal ligation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(6):559-63.
234. Ness RB, Goodman MT, Shen C, Brunham RC. Serologic evidence of past infection with *Chlamydia trachomatis*, in relation to ovarian cancer. *The Journal of infectious diseases*. 2003;187(7):1147-52.
235. Carvalho JP, Carvalho FM. Is *Chlamydia*-infected tubal fimbria the origin of ovarian cancer? *Medical hypotheses*. 2008;71(5):690-3.
236. Morse AN, Hammer RA, Walter AJ, Baker S, Magtibay PM. Does hysterectomy without adnexectomy in patients with prior tubal interruption increase the risk of subsequent hydrosalpinx? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(6):1483-5; discussion 5-6.
237. Repasy I, Lendvai V, Koppan A, Bodis J, Koppan M. Effect of the removal of the Fallopian tube during hysterectomy on ovarian survival: the orphan ovary syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2009;144(1):64-7.
238. Morse AN, Schroeder CB, Magrina JF, Webb MJ, Wollan PC, Yawn BP. The risk of hydrosalpinx formation and adnexectomy following tubal ligation and subsequent hysterectomy: a historical cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(5):1273-6.
239. Geburtshilfe DGfGu. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen 2015. 1.2:[Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-070l\\_S3\\_Indikation\\_Methodik\\_Hysterektomie\\_2016-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-070l_S3_Indikation_Methodik_Hysterektomie_2016-11.pdf)].
240. Kho RM, Magrina JF. Round Ligament Technique and Use of a Vessel-sealing Device to Facilitate Complete Salpingectomy at the Time of Vaginal Hysterectomy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(6):1084-7.
241. Uhl B, Brunnert K, Krause M, Lehmannski M, Wunsch M. *OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2 ed: Georg Thieme Verlag; 2013.
242. Chi IC, Jones DB. Incidence, risk factors, and prevention of poststerilization regret in women: an updated international review from an epidemiological perspective. *Obstetrical & gynecological survey*. 1994;49(10):722-32.
243. Schepens JJ, Mol BW, Wiegerinck MA, Houterman S, Koks CA. Pregnancy outcomes and prognostic factors from tubal sterilization reversal by sutureless laparoscopic re-anastomosis: a retrospective cohort study. *Human reproduction*. 2011;26(2):354-9.
244. Schmidt JE, Hillis SD, Marchbanks PA, Jeng G, Peterson HB. Requesting information about and obtaining reversal after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Fertility and sterility*. 2000;74(5):892-8.
245. Bartz D, Greenberg JA. Sterilization in the United States. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2008;1(1):23-32.
246. Boeckstaens A, Devroey P, Collins J, Tournaye H. Getting pregnant after tubal sterilization: surgical reversal or IVF? *Human reproduction*. 2007;22(10):2660-4.
247. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, et al. Impact of opportunistic salpingectomy on anti-Müllerian hormone in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a multicentre randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(2):314-20.
248. Falkeborn M, Schairer C, Naessen T, Persson I. Risk of myocardial infarction after oophorectomy and hysterectomy. *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(8):832-7.
249. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074-83.
250. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Jr., Roger VL, Melton LJ, 3rd, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16(1):15-23.
251. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Rocca WA. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. *Neuroepidemiology*. 2009;33(1):32-40.
252. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(5):1027-37.
253. Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Women's health*. 2009;5(5):565-76.
254. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(6):1271-9.

255. Ye XP, Yang YZ, Sun XX. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMullerian hormone level and ovarian reserve. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(1):53 e1-10.
256. Dietl J, Wischhusen J. The forgotten fallopian tube. *Nature reviews Cancer*. 2011;11(3):227; author reply
257. Morelli M, Venturella R, Mocciaro R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecologic oncology*. 2013;129(3):448-51.
258. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, Steege JF, Carey ET, McCall CA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertility and sterility*. 2013;100(6):1704-8.
259. Sezik M, Ozkaya O, Demir F, Sezik HT, Kaya H. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2007;33(6):863-9.
260. Society of Gynecologic Oncology. SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention 2013. Available from: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/>.
261. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention 2015. Available from: <http://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co620.pdf?dmc=1&ts=20170528T1732192559>.
262. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Managing the adnexae at the time of hysterectomy for benign gynaecological disease 2014. Available from: [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/DOCMAN-ARCHIVE/Managing%20the%20adnexae%20at%20the%20time%20of%20hysterectomy%20\(C-Gyn%2025\)%20Jul%202014.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/DOCMAN-ARCHIVE/Managing%20the%20adnexae%20at%20the%20time%20of%20hysterectomy%20(C-Gyn%2025)%20Jul%202014.pdf).
263. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. High-grade Serous Carcinomas, The Distal Fallopian Tube as the Origin of Non-uterine Pelvic (Scientific Impact Paper No. 44) 2014. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip44/>.
264. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi . Salpingektomi ved benign hysterektomi 2014. Available from: [https://static1.squarespace.com/static/5467abce4b056d72594db79/t/54bc13b5e4b0ad6fb5ec065a/1421611957150/Salpingektomi+ved+benign+hysterektomi+\\_final\\_korrektur.pdf](https://static1.squarespace.com/static/5467abce4b056d72594db79/t/54bc13b5e4b0ad6fb5ec065a/1421611957150/Salpingektomi+ved+benign+hysterektomi+_final_korrektur.pdf).
265. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Meinhold-Heerlein I, Mustea A, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(1):231-4.
266. Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Elektive Salpingektomie zur Prävention des epithelialen Ovarialkarzinoms. 2015. Available from: [http://www.oeggg.at/fileadmin/user\\_upload/Stellungnahme\\_Salpingektomie\\_011015.pdf](http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/Stellungnahme_Salpingektomie_011015.pdf)
267. Potz FL, Tomasch G, Polteraue S, Laky R, Marth C, Tamussino K. Incidental (Prophylactic) Salpingectomy at Benign Gynecologic Surgery and Cesarean Section: a Survey of Practice in Austria. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016;76(12):1325-9.
268. Edler KM, Tamussino K, Laky R, Aigmüller T. Anzahl der in Österreich von 2002 bis 2014 durchgeführten Hysterektomien bei benigner Grunderkrankung und gewählter operativer Zugangsweg. *GebFra Science*. 2017.