

DIPLOMARBEIT

**DIE PROPHYLAKTISCHE (INZIDENTELLE) SALPINGEKTOMIE
IM RAHMEN BENIGNER GYNÄKOLOGISCHER UND
GEBURTSHILFLICHER OPERATIONEN IN ÖSTERREICH**

EINGEREICHT VON

FRIEDERIKE LUISE POTZ

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.UNIV. KARL TAMUSSINO

UND

DR.MED.UNIV. RENE WALTER LAKY

29.07.2016

EIDESSTÄTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige, 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.

Steinhagen, am 29.07.2016

Friederike Luise Potz, eh

ABSTRACT

BACKGROUND Recent studies indicate that the primary lesion in the development of epithelial ovarian cancer occurs in the fallopian tubes. Therefore patients might benefit from the incidental salpingectomy during gynecological and obstetrical operations. However, there is also discussion about possible side effects of this surgery such as premature ovarian failure due to reduced ovarian blood flow. This diploma thesis consists of a literature research regarding the pros and cons of the incidental salpingectomy as well as a survey to ascertain policies regarding incidental salpingectomy at OBGYN departments at public hospitals in Austria at the end of 2014.

METHODS All 75 public OBGYN units in Austria were contacted for an online survey (SurveyMonkey). We questioned the policies regarding incidental salpingectomy during benign OBGYN surgery, including tubal sterilization and Sectio Caesarea.

RESULTS 66 out of 75 units responded, accounting for a response rate of 88%. 46 of the responding units reported recommending prophylactic salpingectomies (70%). All units offering incidental salpingectomy do so with the intention of prophylaxis regarding ovarian cancer (100%). When performing a sterilization, 71% of the clinics (47/66) use salpingectomy or fimbriectomy as well.

18 % of clinics (12/66) do not recommend prophylactic salpingectomy. Of those, 45% (5/12) are worried about the post-operative ovarian blood supply. Three clinics stated that they never discussed any policy regarding prophylactic salpingectomy.

CONCLUSIONS / SIGNIFICANCE According to the literature review the incidental salpingectomy should be considered as the method of choice for sterilizations in patients over the age of 35 with no further desires for children. The procedure should also be discussed with suitable patients undergoing benign OBGYN surgery. The results of this study show that at the end of 2014 most public units in Austria offered incidental (prophylactic) salpingectomy during benign OBGYN surgery. In comparison to similar international studies, the incidental salpingectomy is performed more often in Austria than in other countries. The intention of the incidental salpingectomy is always the prevention of ovarian cancer.

KURZZUSAMMENFASSUNG

FRAGESTELLUNG In den letzten Jahren ist die Tube als Ursprung des epithelialen Ovarialkarzinoms postuliert worden. Demzufolge ist die inzidentelle (prophylaktische) Salpingektomie im Rahmen von benignen gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen zum Thema geworden. Andererseits werden mögliche Nebenwirkungen dieses Eingriffes, wie die mögliche Beeinträchtigung der Blutversorgung des Ovars, diskutiert. Diese Diplomarbeit setzt sich aus einer Literaturrecherche zum derzeitigen Wissensstand bezüglich der möglichen Vor- und Nachteile einer Salpingektomie und einer Umfrage über das Vorgehen bezüglich inzidenteller Salpingektomie an allen öffentlichen Abteilungen in Österreich Ende 2014 zusammen.

METHODE Die Abteilungen erhielten elektronischen Zugang zu einem Umfragebogen, der mit dem Online-Tool SurveyMonkey erstellt wurde. Erfragt wurden die Vorgehensweisen bezüglich inzidenteller Salpingektomie bei benignen gynäkologischen Eingriffen inkl. Tubensterilisation sowie bei der Sectio caesarea mit Sterilisationswunsch.

ERGEBNISSE 66 Abteilungen beantworteten die Umfrage (Rücklaufquote: 88%). Im Rahmen benigner gynäkologischer Eingriffe empfehlen 46/66 (70%) der Abteilungen die inzidentelle Salpingektomie. Auch im Rahmen einer Sterilisation ist die am häufigsten angewendete Methode die Salpingektomie bzw. Fimbriektomie (71% bzw.). Als Grund für die Empfehlung zur Salpingektomie gaben alle Abteilungen die Intention der Prophylaxe des Ovarialkarzinoms an (100%).

18% (12/66) empfehlen die Salpingektomie nicht. Von diesen sorgen sich 45% (5/12) um die Blutversorgung der Ovarien. Drei Kliniken, die die inzidentelle Salpingektomie nicht empfehlen, geben an, die Fragestellung sei bisher nicht diskutiert worden.

SCHLUSSFOLGERUNG Der Literaturrecherche zufolge scheint die inzidentelle Salpingektomie nicht nur die Sterilisationsmethode der Wahl für Frauen mit abgeschlossener Familienplanung zu sein, sondern sollte auch mit den entsprechenden Patientinnen besprochen werden. Ende 2014 war die inzidentelle Salpingektomie bei benignen gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffen an österreichischen Abteilungen weit verbreitet. Im Vergleich mit internationalen

Daten aus ähnlichen Umfragen wird die inzidentelle Salpingektomie in Österreich sehr viel häufiger durchgeführt. Die Intention der inzidentellen Salpingektomie ist stets die Prophylaxe des Ovarialkarzinoms.

DANKSAGUNG

Ich möchte mich ausdrücklich bei meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof.Dr. Tamussino für die intensive Begleitung, Förderung und Ermutigung bedanken. Er stand mir zu allen (un-)möglichen Uhrzeiten beratend zur Seite und ermöglichte mir neben dieser Arbeit auch die Gelegenheit für eine wissenschaftliche Publikation. Dafür bin ich Ihnen sehr dankbar.

Auch meinem Zweitbetreuer, OA Dr. Laky, ein herzliches Dankeschön, für die stete Hilfe am Paper und dem Fragebogen sowie für den eindrücklichen gemeinsamen Tag im OP.

Des weiteren muss ich mich von Herzen bei meinen Eltern bedanken. Ohne euch wäre mein Studium niemals möglich gewesen. Eurer unendliches Vertrauen hat mich nie aufgeben lassen.

Ganz besonderer Dank gilt meinen fleißigen KorrekturleserInnen und ZeichenfehlerfinderInnen, insbesondere meinem Freund Arne, meiner Mutter und meiner Schwester Annika. Vielen Dank!

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Das epitheliale Ovarialkarzinom | 3 |
| 2.1 | Inzidenz und Epidemiologie | 3 |
| 2.2 | Einteilung | 3 |
| 2.3 | Genetik des Ovarialkarzinoms | 4 |
| 2.4 | Risikofaktoren und protektive Faktoren | 5 |
| 2.5 | Symptome | 8 |
| 2.6 | Ausbreitung des Ovarialkarzinoms | 9 |
| 2.7 | Bisherige Screening-Versuche | 9 |
| 2.7.1 | <i>Tumormarker CA 125</i> | 9 |
| 2.7.2 | <i>Transvaginaler Ultraschall</i> | 9 |
| 2.7.3 | <i>Andere Tumormarker</i> | 10 |
| 2.8 | Therapie des Ovarialkarzinoms | 11 |
| 2.9 | Klassische Pathogenese-Theorie | 12 |
| 2.10 | Empirische und theoretische Probleme dieser Hypothese | 14 |
| 2.10.1 | <i>Embryologische Überlegungen</i> | 14 |
| 2.10.2 | <i>Histologische und immunbiologische Überlegungen</i> | 15 |
| 3 | Das neue Verständnis der epithelialen Ovarialkarzinome | 16 |
| 3.1 | Das „dualistische Modell“ der Karzinogenese | 16 |
| 3.2 | Neue Pathogenese-Hypothesen | 17 |
| 3.2.1 | <i>Pathogenese der Typ I-Karzinome</i> | 17 |
| 3.2.2 | <i>Pathogenese der Typ-II-Karzinome</i> | 21 |
| 4 | Klinische Implikationen des dualistischen Modells | 31 |
| 4.1 | Überlegung der Neuordnung der Ovarialkarzinome | 31 |
| 4.2 | Neue Screening-Methoden | 32 |
| 4.3 | Prävention der EOC | 34 |
| 4.3.1 | <i>Gebrauch von Oralen Antikontrazeptiva</i> | 34 |
| 4.3.2 | <i>Bilaterale Tubenligatur</i> | 34 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3.3 Hoch-Risiko-Patientinnen identifizieren | 35 |
| 4.3.4 Besonderheiten für BRCA-Mutations-Trägerinnen | 35 |
| 4.3.5 Die inzidentelle Salpingektomie | 36 |
| 5 Empirische Erhebung: „Was machen mit den Tuben? Vorgehensweisen bezüglich inzidenteller (prophylaktischer) Salpingektomie bei gynäkologisch-geburtshilflichen Operationen in Österreich im Jahr 2014“ . | 42 |
| 5.1 Fragestellung | 42 |
| 5.2 Material und Methoden..... | 42 |
| 5.3 Ergebnisse | 43 |
| 5.3.1 Rücklaufqoute | 43 |
| 5.3.2 Frage 1 | 44 |
| 5.3.3 Frage 2 | 45 |
| 5.3.4 Frage 3 | 47 |
| 5.3.5 Frage 4 | 49 |
| 5.3.6 Frage 5 | 52 |
| 5.3.7 Frage 6 | 54 |
| 5.3.8 Internationaler Vergleich | 56 |
| 5.4 Interpretation | 57 |
| 5.5 Ausblick..... | 62 |
| 6 Zusammenfassung | 63 |
| 7 Literaturverzeichnis | 65 |
| 8 Anhang..... | 73 |

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 - Übersicht Risikofaktoren und protektive Faktoren | 8 |
| Tabelle 2 – Übersicht über die Typ-I-Tumore, ihre Mutationen und Vorläuferläsionen – eigene Darstellung | 21 |
| Tabelle 3 - Frage 1: Antworten..... | 44 |
| Tabelle 4 - Frage 2: Kommentare | 45 |
| Tabelle 5 - Frage 3: Kommentare | 48 |
| Tabelle 6 - Frage 4: Antworten tabellarisch..... | 50 |
| Tabelle 7 - Frage 4: Kommentare | 50 |
| Tabelle 8 - Frage 5: Kommentare | 53 |
| Tabelle 9 - Frage 6: Kommentare | 55 |
| Tabelle 10 - Gegenüberstellung vergleichbarer, internationaler Studien – eigene Darstellung..... | 57 |
| Tabelle 11 – Frage 2: Antworten..... | 75 |
| Tabelle 12 - Frage 3: Antworten tabellarisch..... | 75 |
| Tabelle 13 - Frage 5: Antworten tabellarisch..... | 76 |
| Tabelle 14 - Frage 6: Antworten tabellarisch..... | 76 |
| | |
| Abbildung 1 - Ovarialtumore (nach WHO (13), ergänzt durch: Böcker, Denk 2012(6))..... | 4 |
| Abbildung 2 – Anlage der weiblichen Genitalwege. (a) Ende der 8. Schwangerschaftswoche, (b) beim Neugeborenen (72). | 14 |
| Abbildung 3 - Die neue Einteilung der histologischen Subtypen der epithelialen Ovarialtumore adaptiert nach Kurman et al. (46) und Walker et al. (74) und deren Charakteristika. | 17 |
| Abbildung 4 - Schrittweise Entstehung des LGSC über Vorstufen | 20 |
| Abbildung 5 - SEE-Fim Protokoll: A Bisektion der Tuben nahe der Fimbrienden. B Longitudinalschnitte durch die Fimbrien (2-3mm). C Sektion einer einzelnen Tube in 2-3mm messende Intervalle. D Histologisches Präparat einer Fimbrie. Nach Medeiros et al. (113)..... | 24 |
| Abbildung 6 – Die Entwicklung des invasiven Karzinoms aus normalem Tubenepithel über p53-Signaturen und STICs nach Reade et al.(77)..... | 25 |
| Abbildung 7 – Absiedelung der malignen Zellen der Fimbrienden auf die Oberfläche des Ovars nach Kurman et al.(11) | 26 |
| Abbildung 8 - nach Crum (101): Absiedlung der verschiedenen Vorläuferläsionen von den Tuben auf das Ovar und deren Entartungsmöglichkeiten. | 27 |
| Abbildung 9 - A Normale Lagebeziehung zwischen Ovar, Tube, Fimbrien und Uterus. B Ovar während der Ovulation. C Mögliche Implantation von normalen Tubenepithelzellen auf der Ovulationsstelle mit schrittweiser Invagination und Einschlusszystenbildung (nach Kurman und Shih (66))..... | 29 |
| Abbildung 10 - Möglichkeiten der Einschlusszysten des Ovars nach Vang (135)..... | 30 |
| Abbildung 11 - Neuordnung der Tumore des Ovars nach de neusten Forschungsergebnissen von Kurman et al. (46) und Walker et al. (74) - eigene Darstellung..... | 32 |
| Abbildung 12 - Überblick über mögliche Pathologien von erhaltenen Tuben nach Dietl et al. (149)..... | 38 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------|--|
| ACOG | American College of Obstetricians and Gynecologists |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie |
| APST | Atypical proliferative serous tumor / Atypisch proliferativer seröser Tumor |
| BLS | Bilaterale Salpingektomie |
| CIC | Cortical Inclusion Cyst / Kortiale Einschlusszyste |
| EOC | Epithelial ovarian carcinoma / Epitheliales Ovarienkarzinom |
| HE | Hysterektomie |
| HGSC | High-grade serous carcinoma / High-grade seröses Karzinom |
| IUD | Intrauterine Device |
| k.A. | Keine Angabe |
| LGSC | Low-grade serous carcinoma / Low-grade seröses Karzinom |
| MPST | Micropapillary serous tumor / Mikropapillärer seröser Tumor |
| OC | Orale Kontrazeptiva |
| OEGGG | Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| ÖGP | Österreichische Gesellschaft für Pathologie |
| PCOS | Polycystisches Ovarien Syndrom |
| RANZCOG | The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists |
| RCOG | Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK |
| ROMA / ROCA | Risk of Ovarian Malignancy / Cancer Algorithm Algorithmus zur Abschätzung des Risikos einer malignen Neubildung des Ovars |
| RRSO | Risk reducing salpingo-oophorectomy / Risiko-reduzierende Salpingo-Oophorektomie |
| SBT | Serous borderline tumor / Seröser Borderlinetumor |
| SGO | Society of Gynecologic Oncology |
| St.p. | Status post |
| TVS | Transvaginaler Ultraschall |

1 EINLEITUNG

Die prophylaktische (auch inzidentell, risiko-reduzierend, opportunistisch genannte) Salpingektomie ist in den letzten Jahren zunehmend als Präventionsmittel für das epitheliale Ovarialkarzinom postuliert worden. In den letzten 20 Jahren sind viele Studien publiziert worden, die die Pathogenese-Theorie der Ovarialkarzinome so sehr veränderten, dass in der Fachwelt von einem Paradigmen-Wechsel gesprochen wird(1,2).

Durch den zufälligen Fund von sogenannten STIC-Läsionen in den distalen Enden der Tuben, die BRCA-Mutationsträgerinnen im Rahmen einer risiko-reduzierenden Salpingo-Oophorektomie entfernt worden waren, lenkte sich der Fokus der Suche nach Vorläuferläsionen erstmals auf die Tuben. Im weiteren Verlauf konnte eine neue Theorie zur Pathogenese der Ovarialtumore entwickelt werden.

Diese Arbeit konzentriert sich primär auf die häufigsten Ovarialkarzinome, nämlich die epithelialen.

Die Arbeit gliedert sich in zwei Schwerpunkte, nämlich einerseits die Literaturrecherche, für die die Datenbanken PubMed und Science Direct genutzt wurden, und andererseits die empirische Erhebung sowie deren Auswertung und Interpretation.

Kapitel 2 beschäftigt sich zunächst mit den allgemeinen Grundlagen der Ovarialkarzinome sowie dem klassischen Verständnis dieser Erkrankungen und abschließend mit den Problemen dieser klassischen Ansicht.

Kapitel 3 erläutert dann die auf neuen Forschungsergebnissen basierende Pathogenese-Theorie der Ovarialkarzinome nach dem ‚Dualistischen Modell‘. Außerdem werden die verschiedenen Pathomechanismen der einzelnen Subtypen der jeweiligen Karzinome erläutert.

Anschließend werden in Kapitel 4 die theoretischen, klinischen Auswirkungen dieses Paradigmen-Wechsels diskutiert.

Kapitel 5 umfasst die empirische Erhebung, die ein Team österreichischer Gynäkologen und ich an allen öffentlichen Abteilungen für Gynäkologie und Geburtshilfe in Österreich zum Vorgehen bezüglich der prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Operationen durchgeführt wurde.

Kapitel 6 fasst abschließend die Ergebnisse der Studie in Hinsicht auf die Literaturrecherche zusammen.

Ziel dieser Arbeit ist einerseits, die Forschungsergebnisse der vergangenen 20 Jahre in Form einer ausführlichen Literaturrecherche aufzuarbeiten und zusammenzufassen, und andererseits, empirisch zu erheben, inwiefern der erwähnte Paradigmenwechsel die Vorgehensweisen im Alltag österreichischer Kliniken verändert hat.

2 DAS EPITHELIALE OVARIALKARZINOM

2.1 Inzidenz und Epidemiologie

Ovarialkarzinome sind die achthäufigste malignen Neoplasien der Frauen in Österreich. Sie machen ca. 4% der Karzinome bei Österreicherinnen aus. 683 Frauen erkrankten seit 2011 an Ovarialkarzinomen, 486 von ihnen verstarben daran. Das kumulierte Erkrankungsrisiko zum 75. Lebensjahr betrug im Jahre 2011 0,9% (3). Weltweit gilt das epitheliale Ovarialkarzinom sogar als fünfthäufigste Krebs-Todesursache der weiblichen Bevölkerung (2). In der Europäischen Union verstarben 2011 30.036 Frauen an Ovarialkarzinomen (ICD: C56). Damit ist diese Erkrankung verantwortlich für 1,23% aller Todesfälle in der EU (3). Somit ist vor allem das epitheliale Ovarialkarzinom, das mit 60-70% Häufigkeit den größten Anteil der Ovarialtumore darstellt, zwar eine seltene Erkrankung, aber dennoch – nach dem Mammakarzinom mit einer Mortalitätsrate von 50-60% – das am häufigsten tödlich verlaufende gynäkologische Malignom (4,5).

Der Altersgipfel für die Erkrankung liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr der Frau (4–6).

Trotz erheblichen Bemühungen, Früherkennung, Prävention und Therapie zu optimieren, sind die Mortalitätsraten in den USA relativ stabil geblieben. Weltweit ist allerdings eine Zunahme von 41.2% von Todesfällen durch Ovarialkarzinome zwischen 1990 und 2010 zu verzeichnen (9).

2.2 Einteilung

Der Begriff „Ovarialkarzinom“ umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren unterschiedlichen Ursprungs, unterschiedlicher Morphologie und Prognose (7). Die Einteilung dieser Ovarialkarzinome variiert je nach Lehrwerk. Man unterscheidet dabei im Allgemeinen vier Hauptgruppen: Die epithelialen Ovarialkarzinome (EOC), Keimzelltumore, Keimstrang-Stroma-Tumore und sekundäre Tumore des Ovars, die Metastasen (8). Die Epithelialen (EOC) stellen die größte Gruppe der Ovarialkarzinome dar (4). EOC, Keimzelltumore und Keimstrang-Stroma-Tumore werden als „primäre Ovarialtumore“ bezeichnet und können je nach histologischem Bild weiter in Subgruppen eingeteilt werden. So

unterscheidet man die Epitheliale weiter in seröse, muzinöse, endometrioide, hellzellige und Brenner-Tumore. Die Keimzelltumore umfassen die Chorionkarzinomen und Dottersacktumore.. Zu den Keimstrang-Stroma-Tumoren zählen Leydig-, Sertoli- und Thekazelltumore (4). Abbildung 1 fasst die klassische Einteilung der Ovarialtumore zusammen.

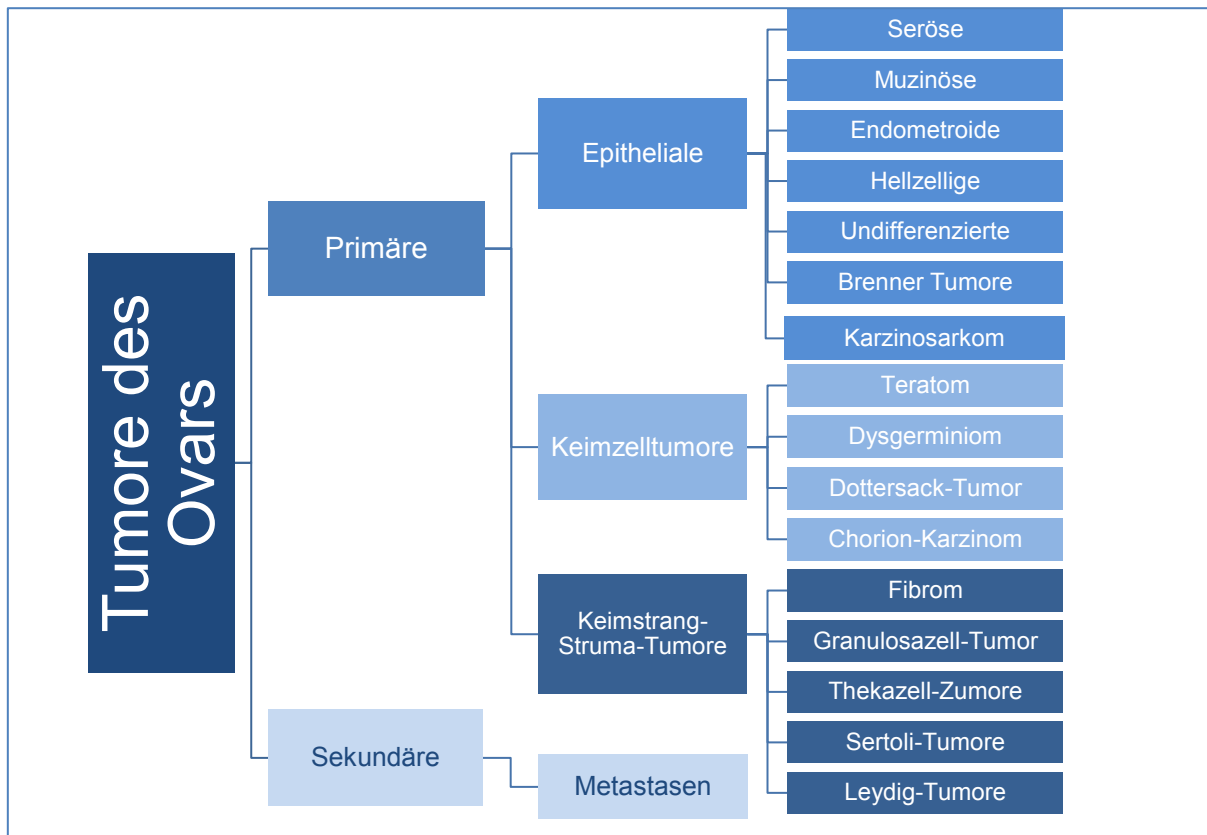


Abbildung 1 - Ovarialtumore (nach WHO (13), ergänzt durch: Böcker, Denk 2012(6))

2.3 Genetik des Ovarialkarzinoms

Der Großteil der Ovarialkarzinome tritt sporadisch auf. Etwa 5 - 10% sind hereditären Ursprungs. Häufig ist eine Keimbahnmutation der BRCA-1 bzw. BRCA-2-Gene für familiär gehäuftes Auftreten von Ovarial- und Mammakarzinomen verantwortlich. Bei familiärer Belastung besteht ein im Vergleich zur Normalbevölkerung bis zu 20 mal höheres Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (4). Die BRCA-1-Gen-Mutation geht mit einem

¹ Ad Karzinosarkome: Früher auch Müller'sche Mischtumore genannt.

49%igen Risiko, bei BRCA-2 18%igen Risiko, einher, im Laufe des Lebens an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Trägerinnen dieser Genmutationen erkranken außerdem häufig 5 bis 10 Jahre früher an Ovarialkarzinomen als Patientinnen eines sporadischen Karzinoms (10). Die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Ovarialkarzinoms bei einer Mutationsträgerin ist von mehreren Faktoren abhängig. Selbst bei Familienmitgliedern mit dem Vorhandensein derselben Mutation zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Erkrankungsrisiko (15).

Auch im Ansprechen auf Chemotherapien unterscheiden sich sporadische und familiäre Karzinome. Mehrere reproduzierbare Studien zeigen eine erhöhte Chemosensitivität der Tumore von BRCA-Trägerinnen im Vergleich zu sporadischen Tumoren (6).

Hartman et al. beschreiben 2016 in einem umfassenden Review, dass es neben den BRCA-Mutationen noch weitere, teilweise polygene familiäre Mutationen gibt, die zu familiären Brust- und Ovarienkarzinomen führen. Aufgrund ihrer Review-Analyse von 13 Studien empfehlen sie risiko-reduzierende Operationen wie die bilaterale Mastektomie und die bilaterale Salpingo-Oophorektomie für Hochrisiko-Patientinnen. Eine bilaterale Salpingektomie sei für Hochrisikopatientinnen nicht zu empfehlen, da sie keinen ausreichenden Schutz vor einem Karzinom böte, könne aber als Alternative in Betracht gezogen werden für Patientinnen, die eine Salpingo-Oophorektomie ablehnen (15).

2.4 Risikofaktoren und protektive Faktoren

Ganz allgemein lassen sich in der Onkologie drei Arten von Prädispositionen unterscheiden: Genetische, endokrine und Umweltfaktoren. Alle Gruppen beinhalten dabei sowohl protektive wie auch risikosteigernde Faktoren.

Das Risiko, an einem epithelialen Ovarialkarzinom zu erkranken, wird, wie unter 2.3. erwähnt, durch eine Mutation im BRCA-1 bzw. BRCA-2-Gen erhöht. Ein vermehrtes Auftreten von Ovarialkarzinomen ist auch beim Lynch-Syndrom zu finden. Hierbei handelt es sich allerdings meist nicht um EOCs (16). Weitere typische Mutationen in Ovarialkarzinomen umfassen KRAS, BRAF, ARID1A, PTEN, PIK3CA, CTNNB1 und PPP2R1A sowie TP53 (12,13). Von protektiven genetischen Faktoren kann, wie bei allen Tumoren, grundsätzlich ausgegangen werden. Konkrete protektive Gene sind bislang aber nicht beschrieben worden.

Anders verhält es sich mit den endokrinen Faktoren. Studien haben sowohl risikoerhöhende als auch -reduzierende Faktoren identifizieren können. So sind Ereignisse oder Stoffe, die die Anzahl der im Leben einer Frau durchgemachten Ovulationen verringern oder diese gänzlich unterdrücken, protektive endokrine Faktoren (14,15). Dazu gehören die Schwangerschaft (2,16,17), die Stillzeit (17,18) und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva (2,17,19–23). Der Zeitfaktor, bzw. die Dauer, scheint bei all diesen Protektoren eine wichtige Rolle zu spielen. Diverse Studien haben gezeigt, dass das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, mit der Anzahl an Ovulationen steigt (24). So haben Frauen ohne BRCA-Mutationen ein 40-50% geringeres Lifetime-Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, wenn sie orale Kontrazeptiva eingenommen haben, als Frauen ohne Pilleneinnahme (22). Danforth et al. (2007) finden einen besonders hohen Schutz vor einem späteren Ovarialkarzinom, wenn die Frauen über 18 Monate nach Entbindung stillen (18); Beral et al. (2008) stellen in einer Re-Analyse von 45 Studien eine größere Reduzierung des Risikos fest, je länger die OC angewendet werden (21) und damit der Zyklus länger unterdrückt wird. Rennert et al. (2014) können eine protektive Wirkung in Bezug auf EOCs bei mehr als einjähriger Einnahme von Bisphosphonaten als Osteoporosetherapie nachweisen (25). Des Weiteren können protektive Auswirkungen in Bezug auf EOC für Hysterektomien (17,26) und die Tubenligatur (16,26,27) bewiesen werden. Im Mittel kann ein im Vergleich zur Normalbevölkerung um 24% geringeres Risiko, ein EOC zu entwickeln, beschrieben werden (26).

Im Gegenzug dazu haben Frauen ein erhöhtes Risiko, die viele Ovulationszyklen in ihrem Leben durchlaufen haben (24). Dazu zählen Nullipara (2,17) sowie Frauen, die eine frühe Menarche oder einen späteren Eintritt in die Menopause erleben (24). Frauen, die unter Infertilität leiden (28), sowie Patientinnen mit PCO (29,30), haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Auch die Endometriose gilt als Risikofaktor für EOCs (16,20). Sowohl Endometriose als auch Infertilität zählen also zu den Risikofaktoren. Unsicher ist aber, ob beide Erkrankungen eigene Risikofaktoren darstellen oder das eine das andere hervorruft und damit eigentlich eines als alleiniger Risikofaktor gelten müsste.

Starke körperliche Belastung ist mit einer niedrigeren Karzinom-Mortalität der Ovarialkarzinome assoziiert (19,31). Dem Body-Mass-Index (BMI) hingegen kann

keine risikoerhöhende oder protektive Eigenschaft nachgewiesen werden (31). Auch eine große Waist-to-Hip-Ratio weist protektive Eigenschaften auf (32). Diätische Faktoren können sowohl protektiv als auch risikoverstärkend sein. Gesättigte Fettsäuren und Fleisch sind mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome vergesellschaftet (14,19), eine fisch- und gemüsehaltige Ernährung mit einem verringerten Risiko (19).

Einige Prädispositionen sind in der Literatur umstritten. Dazu zählt die Hormon-Ersatz-Therapie (HRT). Einigen Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko nach Anwendung von HRT während der Menopause (33), andere nennen ein erhöhtes Risiko nur bei prolongiertem Gebrauch (34). Beral et al. (2007) schildern in einer retrospektiven Datenanalyse der „Million Women Study“ eine Zunahme von einem sporadischen Ovarialkarzinom pro ca. 2.500 HRT-Nutzerinnen (40). Wieder andere Studien können keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines ECOs bei Einnahme von HRT feststellen (17,36).

Ebenso unsicher ist der Einfluss von Intrauterinpressaren (IUDs) auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms. Tworoger et al. (2007) können ein erhöhtes Risiko durch IUD-Nutzung beschreiben (28). Ness et al. (2011) hingegen sprechen IUDs, wie allen ovulationshemmenden Verhütungsmitteln, eine protektive Wirkung zu. Sie beschreiben einen signifikanten Schutz durch IUDs für kurze Zeit (<4 Jahren), dann allerdings ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko bei längerem Gebrauch des Verhütungsmittels (27).

Tabelle 1 fasst die protektiven und Risikofaktoren übersichtlich zusammen:

| | Protective Faktoren | Risikofaktoren |
|-----------|---|---|
| Genetisch | Keine spezifischen Gene nachgewiesen | BRCA-1/-2-Mutation (4) Lynch-Syndrom (11) |
| Endokrin | Ovulationshemmend: - Stillen >18 Monate (17,18) - Schwangerschaft (2,16,17) - Orale Kontrazeptiva (2,5,17,19,20) Tubenligatur (5,16,26,27) Hysterektomie (5,17,26) Einnahme Bisphosphonat > 1 Jahr (25) | Hohe Anzahl durchlaufener Ovarialzyklen (24): - Nullipara (2,17) Infertilität (25) Endometriose (5,16,20) PCO (29,30) |
| Umwelt | Große Waist-to-Hip-Ratio (32) Große physische Aktivität (19,31) Diätische Faktoren: Fisch, Gemüse (19) | Diätische Faktoren: Fleisch, gesättigte Fettsäuren (14,19) |
| unsicher | kein Einfluss (17,36) IUDs: Protectiver Faktor (27) | Hormon-Replacement-Therapie: erhöhtes Risiko (21,33,34) erhöhtes Risiko (28), |

Tabelle 1 - Übersicht Risikofaktoren und protective Faktoren

2.5 Symptome

Die klinischen Symptome des Ovarialkarzinoms sind in den allermeisten Fällen uncharakteristisch, was die Erkrankung so gefährlich macht. Ovarialtumore sind über lange Zeit im Becken freibeweglich und schränken die Nachbarorgane erst ab einer fortgeschrittenen Tumorgröße ein. Daher werden die Tumore meist erst in späten Stadien diagnostiziert (37). Die häufigsten wegführenden Befunde sind zufällige Tastfunde von Raumforderungen im Abdomen oder Becken und neu aufgetretene Aszites (38). Des Weiteren können Schmerzen, die Zunahme des abdominellen Umfangs (durch Aszites und/oder Tumorbildung), Anorexia, Nausea und Erbrechen, Gewichtsabnahme, abnorme vaginale Blutungen, Malaise und Störungen der Darmtätigkeit beobachtet werden (Häufigkeit in absteigender Reihenfolge) (38). Auch Meteorismus, Obstipation und Atemnot, welche durch Aszites und Zwerchfellmetastasen verursacht werden, können Erstsymptome sein (6).

2.6 Ausbreitung des Ovarialkarzinoms

Die Ausdehnung der Erkrankung wird, wie für die meisten gynäkologischen Karzinome, in die sogenannten FIGO-Stadien eingeteilt.

- FIGO I: Tumor begrenzt auf Ovarien
- FIGO II: Tumorausbreitung im Becken
- FIGO III: Tumorausbreitung außerhalb des Beckens und / oder Lymphknotenmetastasen
- FIGO IV: Fernmetastasen

Die Metastasierung geschieht intraperitoneal den Druckverhältnissen des Abdomens folgend in den unteren Teil des kleinen Beckens, den Oberbauch und das Zwerchfell und den Bereich des Omentum majus. Hämatogen kann das Ovarialkarzinom in die Leber, Knochen und Lunge streuen. Lymphogene Metastasen finden sich am häufigsten im pelvinen und paraaortelen Bereich (44).

2.7 Bisherige Screening-Versuche

Seit Jahren bemühen sich Forscher darum, ein aussagekräftiges, zuverlässiges Screening-Tool zu entwickeln, da das Ovarialkarzinom auf Grund der geringen Beschwerdesymptomatik (siehe 2.5) meist erst im späten Stadium diagnostiziert wird (39–41).

2.7.1 Tumormarker CA 125

Die Bestimmung von CA 125 (Cancer Antigen 125) als etablierter Marker des Ovarialkarzinoms ist in der Klinik üblich. Dabei ist die erreichte Sensitivität und Spezifität verhältnismäßig niedrig. Bei nur etwa 50% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I ist das CA 125 erhöht. Ferner ist dieser Marker auch bei nicht-malignen Erkrankungen (z.B. Endometriose und Leberzirrhose) und zum Teil auch bei Gesunden erhöht (48).

2.7.2 Transvaginaler Ultraschall

Der Transvaginale Ultraschall (TVS) ist zwar in der Lage, das Ovar gut darzustellen, kann aber Tumore erst ab einer gewissen Größe abbilden, was zu falsch negativen Ergebnissen führen kann. Außerdem zeigte sich, dass keine verlässliche Diagnose über die tatsächliche Malignität einer Läsion gestellt werden kann. So kam es häufig zu falsch positiven Diagnosen und daraus resultierenden unnötigen Operationen oder Laparoskopien (44).

Am vielversprechendsten schien lange eine Kombination aus TVS und der Beobachtung des Verlaufs des Tumormarkers CA-125 im Serum bei den Frauen, bei denen er bereits im Frühstadium der Erkrankung erhöht war (42). Es zeigte sich allerdings, dass CA-125 nicht spezifisch genug ist, da es auch bei diversen benignen Erkrankungen wie Endometriose oder Ovarialzysten erhöht sein kann (43).

2.7.3 Andere Tumormarker

Longoria et al. (2014) testeten einen neuen Multi-Biomarker-Test OVA1™. Dieser beinhaltet neben dem Test für die Serum-CA125-Konzentration auch Tests für Transferrin, Thyroxin-bindendes Präalbumin, Apolipoprotein A1 und β -2-Mikroglobulin. Dieser Test identifiziert 85% aller Frühkarzinome (FIGO I und II), die der klinischen Einschätzung entgehen, 78% derer, die dem alleinigen CA125-Test entgehen, und 65% der Karzinome, die den Leitlinien entgehen, und bietet damit eventuell eine Möglichkeit der Früherkennung. Allerdings wurde nur bei 8,5% der Studienteilnehmerinnen ein Ovarialkarzinom im Frühstadium diagnostiziert. Damit ist der Test derzeit für eine generelle Empfehlung nicht ausreichend (45).

Das Humane Epididymis Protein 4 – kurz HE4 – wurde in den letzten Jahren als Tumormarker des epithelialen Ovarialkarzinoms identifiziert. Er zeigt eine starke Überexpression beim epithelialen Ovarialkarzinom bei nur sehr geringer Freisetzung aus normalem Ovarialgewebe (46). In Studien konnte mit 72,9 % eine deutlich höhere Sensitivität, verglichen mit dem CA 125 (43,3 %), belegt werden. Es finden sich außerdem praktisch keine positiven HE4-Werte bei benignen Erkrankungen der Ovarien. Dadurch ergibt sich eine klinische Spezifität von 96 %. HE4 erwies sich als bester Einzelmarker für ein Ovarialkarzinom im Stadium I mit einer Sensitivität von 62,4 - 82,7%. In späteren Stadien konnte sogar eine Spezifität von 74,6—92,5% bewiesen werden (47,48). Eine Steigerung der Sensitivität kann darüber hinaus durch die Kombination aus CA 125 und HE4 erreicht werden (76,4 % bei einer Spezifität von 95 %), sodass sich die Bestimmung beider Tumormarker anbietet. Mit Hilfe dieser Kombinationstest wurde der ROMA-Score entwickelt (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), der zur Triage bei unklaren Raumforderungen des Beckens angewendet werden kann (49).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Ovarialkarzinom also insgesamt eine seltene Erkrankung ist (siehe 2.1), lange keine Vorläuferläsion gefunden werden konnte und es derzeit keinen geeigneten Test zur Früherkennung gibt. Eine generelle Empfehlung für ein flächendeckendes Screening kann daher zur Zeit nicht gegeben werden (40). Auch für Frauen mit erhöhtem familiären Risiko (siehe 2.3) gibt es derzeit keine Empfehlung bezüglich eines Screening Verfahrens (50).

2.8 Therapie des Ovarialkarzinoms

Wie in 2.7. erläutert, gibt es derzeit kein effizientes Screening (40). Erschwerend kommt hinzu, dass die Erkrankung sich, wie in 2.5 erläutert, in wenigen, späten und unspezifischen Symptomen äußert. Die Erkrankung wird daher bei ca. 75% der Patientinnen erst im fortgeschrittenen Stadium (FIGO III oder IV) diagnostiziert (6).

Der Focus liegt daher derzeit auf der Therapie der fortgeschrittenen Krankheit. Diese setzt sich zusammen aus Operation und Chemotherapie (51).

In einer Primäroperation wird als erstes versucht, alle makroskopisch fassbaren Tumoraläsionen zu reseziieren. „Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein. Multiviszerale Resektionen sollen dann zum Einsatz kommen, wenn dadurch eine Komplettresektion (makroskopisch tumorfrei) erreicht werden kann oder eine Obstruktion damit beseitigt werden kann und seitens der Patientin keine Kontraindikationen bestehen.“ (S3-Leitlinien von 2013, (50))

Häufig hat sich das Karzinom bereits früh in der ganzen Peritonealhöhle ausgebreitet und die Oberflächen von Nachbarorganen, das Omentum majus und das Diaphragma besiedelt. Im Rahmen dieser oft ausgedehnten und interdisziplinären Primäroperation werden oft Darmresektionen, Appendektomien, Peritonektomien, Lymphonodektomien und Omentektomien nötig. Da das Ovarialkarzinom in der Regel aber Organgrenzen beachtet, ist eine Basis für ein radikales operatives Vorgehen gegeben (51). Große Tumore oder technisch nicht gegebene Operabilität können neoadjuvante Chemotherapie und Tumorreduktion im Intervall erfordern. Ausschlaggebend für die Erfolgsrate ist aber auch hier die vollständige Resektion (6).

Patientinnen, bei denen durch eine radikale Primäroperation eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte, haben eine deutlich günstigere 5-Jahres-Überlebenschance (50% im FIGO Stadium III) (52).

An die Primäroperation schließt sich die (adjuvante) Chemotherapie an. Die Ansprechrate und Effektivität sind dabei abhängig von der Tumorgroße, dem Zeitintervall zu einer eventuellen zytostatischen Vorbehandlung sowie der Art der vorausgegangenen Therapie und der zugrundeliegenden Tumorbilologie. Generell gilt; Je geringer der Resttumor, desto besser die Erfolgsrate. Eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ist derzeit Standard (51).

Hofstetter et al. (2013) können in einer Analyse der Behandlungsergebnisse von Patientinnen mit fortgeschrittenen EOCs erkennen, dass nicht nur die möglichst vollständige R₀-Resektion entscheidend für die weitere Prognose ist, sondern auch das Zeitintervall zwischen OP und Beginn der Chemotherapie. Sie können belegen, dass die Patientinnen von einem möglichst kurzen Intervall deutlich profitieren. So sei es prognostisch günstiger, die OP möglichst schonend für die Patientin, das heißt kurz, zu halten, wenn dafür die Chemotherapie früher begonnen werden kann. Je kürzer die Operation, desto schneller erholt sich die Patientin. Daher sei es von Vorteil, diese zu verkürzen, selbst wenn durch die schnellere Operation die Restbestände des Tumors größer sein sollten (53). Die OP sollte daher so radikal wie nötig, aber so schonend wie möglich erfolgen, um den schnellst möglichen Beginn der Chemotherapie zu ermöglichen.

2.9 Klassische Pathogenese-Theorie

Bislang galt die Lehrmeinung, dass epitheliale Ovarialkarzinome mehrere Subtypen umfassen. Weil aber der Großteil der EOCs high-grade seröse Karzinome (HGSC) sind und Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen nicht zu erkennen sind, werden die EOCs als eine einzelne Erkrankung angesehen. Außerdem involvieren Karzinome innerhalb des weiblichen Beckens häufig die Ovarien und präsentieren sich dort als dominanter Herd, sodass von einem ovariellen Ursprung ausgegangen wird (55).

Bis vor einigen Jahren war die Entstehung der EOCs unbekannt und galt als idiopathisch oder spontan. Das traditionelle Dogma lautete: Es handelt sich um ein epitheliales Karzinom auf dem Ovar, also entsteht es aus dem Oberflächenepithel

des Eierstocks. Diese Annahme beruht auf der Klassifizierung der 1930er und 1940er Jahre, die primär auf Morphologie beruhten (55). Die WHO klassifizierte die Tumore des Ovars 1973 basierend auf den mikroskopischen Charakteristika der Tumore (56). Diese histologische Klassifizierung schaffte zwar eine Struktur, die klinisch-pathologische Studien ermöglichte, konnte aber keine Hilfestellung zur Pathogeneseerforschung bringen. Das Verständnis der Erkrankung blieb weiterhin limitiert (55).

Trotz vielfacher Bemühungen konnte lange keine Vorläuferläsion des EOCs identifiziert werden (55,57–60). Lange wurde diskutiert, ob die Ovarialkarzinome de novo entstünden (61). Kurman und Shih (2010) (61) fassten die Erkenntnisse, die sich im Laufe der Zeit herausgebildet hatten und die unser heutiges Verständnis der Pathogenese maßgeblich prägen, folgendermaßen zusammen:

1. Ovarialkarzinome entstehen aus dem Oberflächenepithel des Ovars (Mesothelium). Durch Invagination in das darunterliegende Stroma bilden sich Inklusion-Zysten (CICs), welche im Zuge einer Metaplasie Müller'sches Epithel nachahmen und dann maligne entarten.
2. Ovarialkarzinome besiedeln in der Folge andere Organe des Beckens, Abdomens und weiter entfernt liegende Strukturen.

Wie unter 2.4. beschrieben, ist das Durchlaufen von viele Ovulationszyklen ein Risikofaktor für Ovarialkarzinome, wohingegen ovulationshemmende Faktoren protektiv wirken. Fathalla (15) vermutete als Erster in seiner Theorie der „ständigen Ovulation“, dass es durch die ständig wiederholte Verletzung, die durch Ovulation und die anschließende Reparaturmechanismen des Oberflächenepithels verursacht wird, zu DNA-Schäden und in der Folge zu genetischen Veränderungen kommen könnte, die schließlich zu neoplastischer Entartung dieser Stellen führen. Zwischenzeitlich wurde das sogenannte „secondary Müllerian System“, eine paraovarielle und paratubale Ansammlung von Müller'schem Epithel-gesäumten Zysten, die dann im Laufe des Wachstums das Ovar infiltrieren, als Ursprung der Ovarialkarzinome angenommen (62–64).

Keine dieser Annahmen konnte jemals bewiesen werden. Erst die molekulare Biologie und neuartige Methoden der Biopsieentnahme führten zu einem radikalen Umbruch im Verständnis der Pathogenese der Ovarialtumore.

2.10 Empirische und theoretische Probleme dieser Hypothese

2.10.1 Embryologische Überlegungen

Tumore ähneln im Allgemeinen dem Gewebe, aus dem sie ihren Ursprung nehmen. Dieses Phänomen wird in der Medizin weitläufig genutzt, um beispielsweise Metastasen einem Primärtumor zuordnen zu können. Epitheliale Ovarialkarzinome aber bestehen aus Zellen, die nicht einmal ansatzweise irgendeinem Zelltypus' des Ovars (Keimzellen, Granulosazellen, Thecazellen oder mesotheliale Oberflächenepithelzellen) ähneln. Stattdessen ähneln die Karzinome histologisch dem Müller'schem Epithel, welches in den Tuben, der Cervix und dem Endometrium vorkommt (13,62,65). Diese Strukturen entstehen embryonal aus den Müller'schen Gängen (Ducti paramesonephrici) (66). Die epithelialen Karzinome des Ovars ähneln histologisch zwar den Strukturen des weiblichen Genitaltraktes, nicht aber den ovariellen Zelltypen. Die serösen Karzinome ähneln dabei histologisch dem Tubenepithel, das hellzellige Karzinom dem Endometrium. Kein physiologischer Bestandteil des Ovars weist eine Epithelschicht auf, die den Tuben, dem Endometrium oder der Endocervix ähnelt (63). Die EOCs weisen damit einen Müller'schen Phänotyp auf, obwohl die Ovarien nicht aus den Müller'schen Gängen entstehen (siehe Abbildung 2)

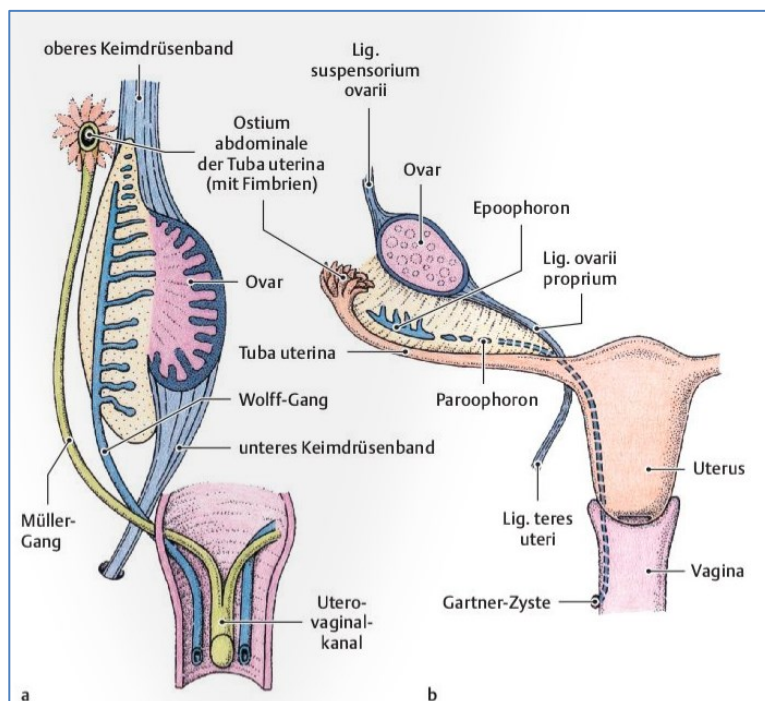


Abbildung 2 – Anlage der weiblichen Genitalwege. (a) Ende der 8. Schwangerschaftswoche, (b) beim Neugeborenen (72).

Die Oberfläche des Ovars ist mit einer serösen Haut bedeckt, dem Mesothel (67). Dieses entwickelt sich aus dem parietalen Blatt des Seitenplattenmesoderms (68). Epitheliale Ovarialkarzinome sollten also logischerweise eher den Abkömmlingen des Mesothels ähneln als denen des Müller'schen Systems.

2.10.2 Histologische und immunbiologische Überlegungen

Um diese Indifferenz zu erklären, behalf man sich mit dem Erklärungsansatz der Metaplasie. Der Schritt vom Umbau des Ovarienoberflächenepithels und/oder der Einschlusszyste zum Karzinom mit Müller'schem Phänotyp fehlte lange (13). Man ging davon aus, dass die CICs aus ovariellem Oberflächenepithel eine Metaplasie durchlaufen und dann Tubenepithel ähnelten. Metaplastischer Umbau ist zwar theoretisch denkbar, aber in der Medizin sehr selten und kommt primär in Geweben mit hoher mechanischer oder toxischer Belastung vor (69).

Ein Beweis für metaplastischen Umbau konnte nie erbracht werden (13,70).

Dubeau war der Erste, der 1999 darüber spekulierte, dass das Ovarialkarzinom direkt aus dem Müller'schen System entstehen könnte, anstatt eine durch Metaplasie hervorgerufene Ähnlichkeit aufzuweisen (62). Durch modernere Errungenschaften der Histologie und Immunbiologie war inzwischen aufgefallen, dass seröse Ovarialkarzinome dem Tubenepithel gleichen. Eine solche epitheliale Struktur kommt aber in gesunden Ovarien nirgends vor (67). Diese Erkenntnis, kombiniert mit dem Misserfolg, keine Vorläuferläsion identifizieren zu können, führten Dubeau et al. zu der neuen Theorie. Ebenso wusste man inzwischen, dass die serösen Karzinome des Ovars, der Tube und des Peritoneums histologisch und in ihrem klinischen Verhalten identisch sind. Die Namensgebung des Tumors war bisher also nur auf Grund der morphologisch auffälligsten Lokalisation erfolgt, obwohl die meisten Patienten an einer disseminierten Erkrankung leiden (70–72).

3 DAS NEUE VERSTÄNDNIS DER EPITHELIALEN OVARIALKARZINOME

3.1 Das „dualistische Modell“ der Karzinogenese

Das von Shih und Kurman 2004 (73) postulierte dualistische Modell berücksichtigt die Heterogenität der epithelialen Ovarialkarzinome. Statt auf Morphologie und Makropathologie basiert es auf Molekulargenetik und immunhistologischen Erkenntnissen sowie dem klinisch-pathologischen Verhalten der Tumore. Das dualistische Modell teilt die histologischen Typen der epithelialen Ovarialkarzinome auf zwei Gruppen auf.

Typ-I-Tumore umfassen low-grade seröse, low-grade endometrioid, muzinöse, hellzellige und Brenner-Tumore (61,74). Sie haben gemeinsam, dass sie sich bei Diagnosestellung meist noch in einem niedrigem Stadium befinden, indolent sind, aus einem Adenom (Übergang zu einem Borderline-Tumor, weitere Entartung in ein Karzinom) schrittweise hervorgehen, eine günstige Prognose aufweisen und genetisch relativ stabil sind. Typ-I-Tumore weisen generell keine p53-Mutation auf, stattdessen zeigt jeder histologische Typus eine charakteristische Veränderung des Genoms (z.B. K-Ras-, B-Raf-, PTEN-Mutationen) (4,61). Die Tumore des Typ-I haben ähnliche Genexpressions-Profile. Diese unterscheiden sich deutlich von denen des Typ-II (75–77).

Typ-II-Tumore hingegen sind aggressiv. Sie entwickeln sich sehr schnell und werden daher meist im bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Prognose ist oft schlecht. In diese Gruppe fallen high-grade-serösen Karzinome, undifferenzierte Karzinome und maligne gemischte mesodermale Tumore (auch: Karzinosarkome oder Müller'sche Mischtumore). Fast alle Typ-II-Tumore weisen eine p53-Mutation auf. Die typischen Mutationen der Typ-I-Tumore hingegen sind in dieser Gruppe selten. HGSC sind die häufigsten Ovarialkarzinome. Sie machen ca. 85% aller Ovarialkarzinome aus und sind für den Großteil der Todesfälle durch ovarielle Tumore verantwortlich (4,61). Abbildung 3 veranschaulicht die neue Einteilung der epithelialen Ovarialtumore.

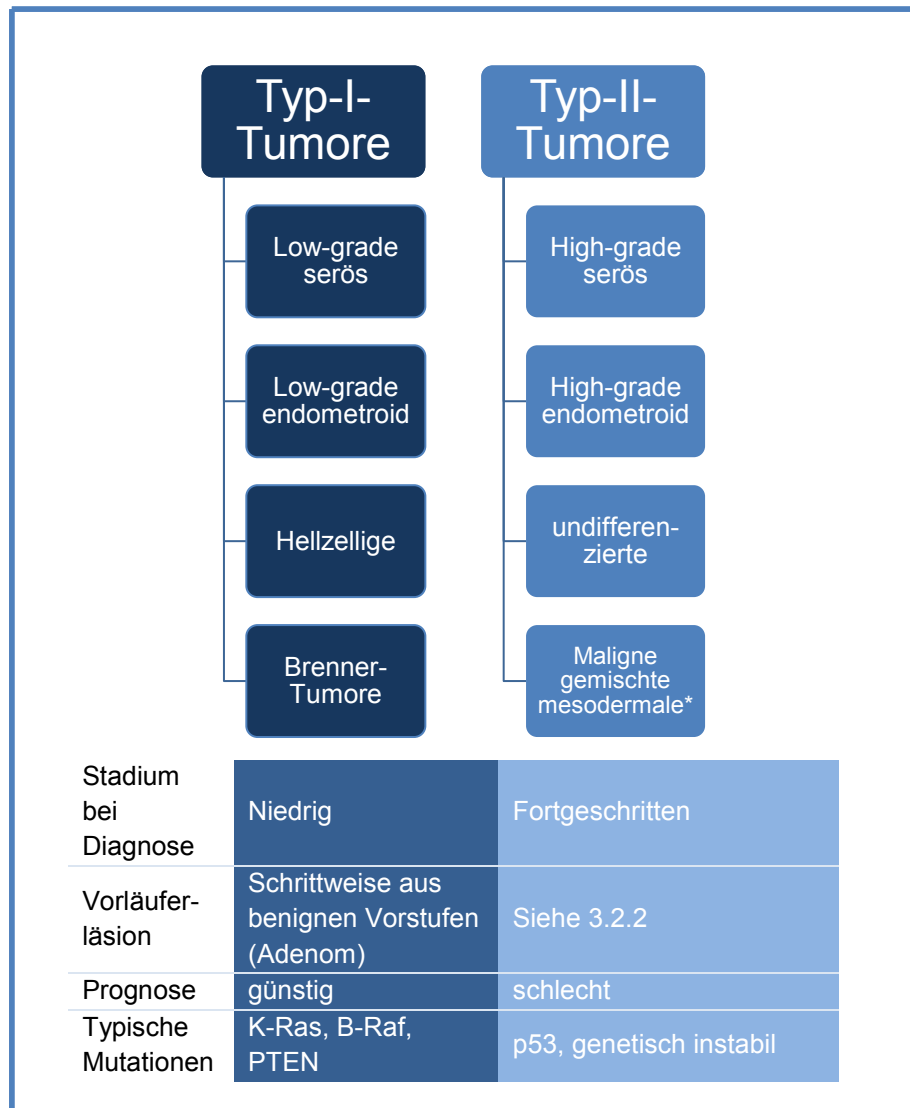


Abbildung 3 - Die neue Einteilung der histologischen Subtypen der epithelialen Ovarialtumore adaptiert nach Kurman et al. (2010) (46) und Walker et al. (2015) (74) und deren Charakteristika.

3.2 Neue Pathogenese-Hypothesen

3.2.1 Pathogenese der Typ I-Karzinome

Zu den Typ I-Tumoren zählen laut dem dualistischen Modell nach Shih und Kurman (73) die histologisch heterogenen low-grade-serösen (LGSC), low-grade-endometroiden, hellzelligen und muzinösen Karzinome (siehe Abbildung 3). Denn obwohl sie sich histologisch und morphologisch nicht besonders ähneln, so haben sie doch eines gemeinsam: Sie entstehen alle aus benignen Vorläuferläsionen. Für die Karzinome dieser Gruppe sind Vorläuferläsionen identifiziert und belegt worden, sodass sie mit hoher Sicherheit angenommen werden können.

Typ-I-Karzinome sind seltener als die Typ-II-Karzinome und verlaufen im Allgemeinen weniger häufig tödlich (74). Die Typ I-Karzinome zeichnen sich trotz ihrer histologischen Heterogenität durch eine Reihe von Gemeinsamkeiten aus. Sie sind alle weitaus seltener in ihrem Auftreten, zeigen ein weniger aggressives Verhalten und haben eine bessere Prognose als die Tumore des Typs II. Die Typ I-Karzinome werden meist bereits in einem frühen Stadium (FIGO-Stadium 1, auf das Ovar beschränkt) der Erkrankung diagnostiziert. Sie weisen spezifische Mutationen wie KRAS, BRAF, ERBB2, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A und PPP1A auf, die alle bestimmte Zellsignalwege beeinflussen (55).

3.2.1.1 Low-grade endometroide und hellzellige Typ-I-Karzinome

Die low-grade-endometroiden und hellzelligen Karzinome sind vermutlich eine mögliche Folge der Endometriose (20,78–82). Bei dieser benignen Erkrankung kommt es durch bislang nicht gesicherte Mechanismen, vermutlich aber durch retrograde Menstruation, zu Auftreten von endometrialen Gewebe außerhalb des Uterus (83). Dieses ektopische Endometrium weist häufig molekulare Anomalitäten auf. Dazu zählt auch die Aktivierung onkologischer Pathways (84). Des Weiteren spielen vermutlich oxidativer Stress, Inflammation und Hyperöstrogenisierung in der Entartung der Endometrioseherde hin zum Karzinom eine Rolle. Der genaue Mechanismus ist allerdings noch unbekannt (78). Häufige Mutationen der low-grade-endometroiden und hellzelligen Karzinome sind die somatisch inaktivierende Mutation des ARID1A-Gens und eine Deletion des PTEN-Gens (55,79,80,85). ARID1A ist ein Tumorsuppressor-Gen und kann in bis zu 50% der Fälle detektiert werden, PTEN ist ebenfalls ein Tumorsuppressor-Gen und in bis zu 20% der Fälle involviert (55).

Die schrittweise Entwicklung von benigner Endometriose über atypisch veränderte Endometriose und schließlich die Entartung zum Typ I-Karzinom konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (80,81,86–88). Die ARID1A-Mutation konnte in atypischen Endometrioseherden gefunden werden, die direkt neben einem Tumor gelegen waren, nicht aber in Endometrioseherden, die weiter entfernt lagen. Daraus kann geschlossen werden, dass die Mutation des ARID1A-

Gens ein frühes molekulares Ereignis in der Karzinogenese dieser Tumore ist (80,89). Wie in 2.4 erwähnt gibt es epidemiologische Studien, die einen protektiven Effekt der Tubenligatur auf das Entstehen eines Ovarialkarzinoms beschreiben. In einer Studie Rosenblatts et al. (1996) kann dieser Effekt jedoch nur für die low-grade-endometroiden und die hellzelligen Karzinome nachgewiesen werden (90). Daraus kann geschlossen werden, dass diese Tumore aus „atypischem endometrialem“ Gewebe entstehen, das sich sekundär auf den Ovarien implantiert. Die Ligatur der Tuben würde dabei die Absiedelung dieses Materials auf den Ovarien verhindern und so dem Karzinom protektiv entgegen wirken.

3.2.1.2 Muzinöse und Brenner Tumore der Typ-I-Tumore

Die muzinösen Karzinome sind mit einer Inzidenz von 3% die am wenigsten häufigen Typ-I-Karzinome. Im Vergleich zu den anderen Ovarialkarzinomen sind sie relativ wenig erforscht. KRAS-Mutationen sind in bis zu 75% der Fälle beschrieben worden. In mehreren Mikrodissektionsstudien konnten identische KRAS-Mutationen in muzinösen Karzinomen und benachbarten muzinösen Zystadenomen sowie Borderline-Tumoren gefunden werden, sodass auch hier von einer schrittweisen Entartung ausgegangen wird (55).

Am seltensten sind die malignen Brenner-Tumore. Der Ursprung dieser beiden Karzinome wirft Fragen auf, da sie keinen Müller'schen Phänotyp besitzen. Dass sie aus Einschlusszysten entstehen, ist unwahrscheinlich, da sich kortikale Zysten muzinöser Metaplasie unterziehen müssten. Allerdings sind Brenner-Tumore seit langem mit muzinösen Tumoren assoziiert worden. In 18% der muzinösen Zystadenomen konnten Foki von Brenner-Tumoren nachgewiesen werden. Dies lässt vermuten, dass muzinöse und Brenner-Tumore die gleiche Histogenese besitzen und aus den Zellnestern an den tubal-peritonealen Junctions entstehen, was die nicht-Müller'sche Morphologie erklären würde (55).

3.2.1.3 Low-grade seröse Karzinome des Typ-I

Die low-grade-serösen Karzinome (LGSC) weisen im Gegensatz zu den zuvor besprochenen Karzinomen KRAS-, BRAF-, ERBB2- und PIK3CA-Mutationen auf und entstehen schrittweise aus atypischen proliferativen Tumoren (APST) zu

nicht-invasiven serösen Borderline-Tumoren (SBT), bevor sie invasiv werden (55,73). May et al. (2010) vergleichen Gen-Expression-Profile von APST, nicht-invasiven mikropapillären serösen Karzinomen (MPSC, micropapillary serous carcinoma) und invasiven LGSC. Trotz einer hohen morphologischen Ähnlichkeit unterscheiden sich die APST auf molekularer Ebene deutlich von nichtinvasiven MPSC und invasiven LGSC (91). Man geht daher von einem weiteren Zwischenschritt auf dem Weg zum invasiven Karzinom aus.

KRAS und BRAF sind zentrale Elemente von Signaltransduktionswegen, die an Wachstum und Reife beteiligt sind. Sie sind in 61% der Fälle von serösen Borderline-Tumoren und zu 68% in LGSC mutiert, TP53 hingegen nur in jeweils 8% der Fälle (98).

Dehari et al. (2007) konnten im Zuge einer globalen epigenetischen Kartierung feststellen, dass die Methylierungsprofile von LGSC denen der APST und SBT ähneln, und nicht den HGSC (99). Diese Ergebnisse unterstreichen erneut die Pathogenese nach dem dualistischen Modell und sind mehrfach reproduziert worden (81–83).

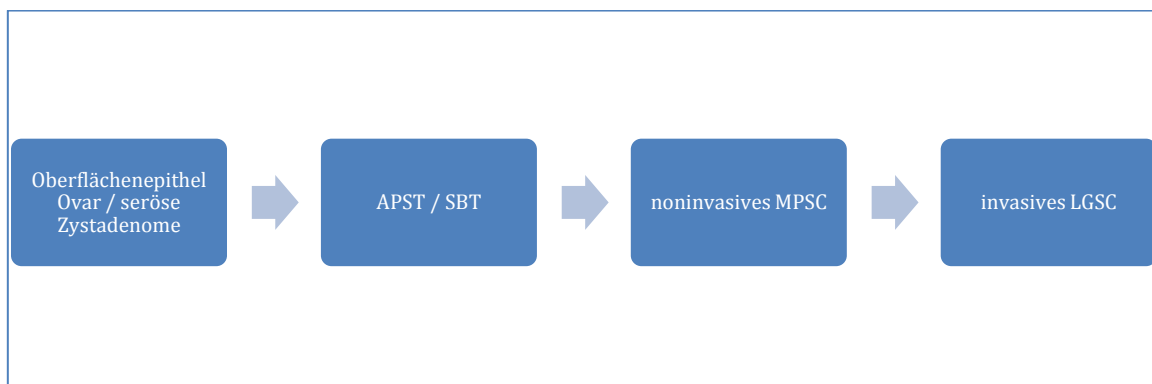


Abbildung 4 - Schrittweise Entstehung des LGSC über Vorstufen

Trotz der unterschiedlichen Mutationen von Typ-I- und Typ-II-Tumoren sind die serösen Karzinome die einzigen, bei denen bislang eine Progression eines Typ-I-Tumors in einen Typ-II-Tumor beschrieben worden ist. Einzelfälle, in denen ein LGSC in ein HGSC übergegangen ist, sind selten beschrieben worden (79).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es keine einheitliche Mutation in den Karzinomen des Typ-I gibt.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Typ-I-Tumore und ihre Vorläuferläsionen.

| Tumor | Assoziiert mit Mutation | Vorläuferläsion |
|------------------------------------|---|----------------------------------|
| Low-grade Serös, LGSC | KRAS, BRAF, ERB2, PIK3CA | Atypisch proliferierte Tumore |
| Low-grade Endometroid | Missmatch-Reperaturdefekte (MLH1 und MSH2), PTEN, ARIDA1A | Endometriose |
| Hellzellig | ARID1A, PIK3CA PTEN | Endometriose |
| Muzinös, Brenner-Tumore | KRAS | Tubal-peritoneale Junctions |

Tabelle 2 – Übersicht über die Typ-I-Tumore, ihre Mutationen und Vorläuferläsionen – eigene Darstellung.

3.2.2 Pathogenese der Typ-II-Karzinome

Um die Pathogenese-Theorie der Typ-II-Karzinome zu verstehen, muss man ein wenig in der Zeit zurückreisen und den Fokus zunächst auf eine Sondergruppe der serösen Karzinome des Ovars lenken, nämlich solchen, die durch eine BRCA1- , und solchen, die durch eine BRCA2-Mutation verursacht werden.

In den späten 1990er und frühen 2000er Jahren begannen verschiedene Forschungsgruppen, sich genauer für die neu identifizierten BRCA-Trägerinnen zu interessieren. Mit moderneren Arbeitstechniken, wie zum Beispiel der Immunhistologie, konnten Pathomechanismen dieser Erkrankungen nun besser verstanden werden. War die Mutation bekannt, so empfahl man den Frauen unter anderem – ganz ähnlich wie heute – die risiko-reduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO)(100). Man begann dann, die entnommenen Organe dieser Frauen histopathologisch und immunbiologisch genauestens zu untersuchen.

Bislang galten Tubenkarzinome als äußerst selten, nur etwa 0,3-15 Fälle pro 100.000 Patientinnen werden berichtet (101). Das liegt zum einen daran, dass per Definition die Ovarien nicht beteiligt sein dürfen bzw. weniger Tumormasse aufweisen müssen als die Tuben selbst (102). Weil nun aber die meisten Karzinome makroskopisch so erscheinen, dass sich der Hauptanteil des Tumors auf das Ovar projiziert, werden sie eigentlich immer als primäre Ovarialkarzinome diagnostiziert, häufig ohne genaue Untersuchung der Tuben (80). Zuerst beschrieben wurden Tubenkarzinome von Hu et al. bereits 1950 (102), aber es sollte noch bis in die frühen 2000er dauern, bis den Forschern bewusst wurde, wie wichtig die Tubenkarzinome für die Pathogenese des Ovarialkarzinoms sein könnten (18).

Piek et al. beschrieben 2001 hyper- oder dysplastische Veränderungen des Tubenepithels der Frauen, die sich wegen einer bekannten, aber noch nicht erkrankten BRCA-Mutation einer risiko-reduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie (RRBSO) unterzogen (103). Die entnommenen Tuben und Ovarien der noch gesunden BRCA-Trägerinnen wurden pathologisch eingehend untersucht, und unerwarteterweise fand man gehäuft high-grade-ähnliche Karzinome der Tuben in 5-9% der Fälle bei gesunden Eierstöcken (103–108).

Die ersten Tubenkarzinome bei BRCA-Trägerinnen wurden 1997 (BRCA2) (109) und 2000 (BRCA1) (104) gefunden. Dadurch und aufgrund der Theorie Dubeaus, dass die Ovarialkarzinome direkt aus dem Müller'schen System entstehen könnten, wie in 2.10.1 erläutert, rückten die Tuben erstmals in den Fokus der HGSC-Forschung. Bei Dissektionen der Tuben aus eben solchen RRSOs von BRCA-Trägerinnen konnte in 4-17% ein voll ausgeprägtes Tubenkarzinom gezeigt werden, je nachdem, ob die ganze Tube sektioniert worden war oder nur Teile davon (105,107). Bei 42-100% der BRCA-Trägerinnen mit HGSC-Diagnose konnte eine Tubenbeteiligung, das heißt ein HGSC der Tube, in mehreren Studien nachgewiesen werden (110–112).

Neben makroskopischen Tubenkarzinomen fand man bei den Untersuchungen der RRSO-Präparaten aber auch ein Carcinoma in situ der Tuben, das noch auf die muköse Oberfläche der Fimbrien beschränkt war (101,113,114). Diese

Carcinoma in situ wurden „serous tubal intraepithelial carcinoma“ genannt, oder einfach kurz „STIC“. Solche STICs wurden in 5-15% der Tuben von BRCA-Trägerinnen mit RRSO gefunden (114–116). STICs zeichnen sich dadurch aus, dass die Basalmembran nicht durchbrochen wird, sie histologisch aber ansonsten komplett identisch mit einem HGSC sind (siehe Abbildung 6). Beispielsweise färben sich STICs positiv für p53 und Ki-67, ganz genau wie die HGSCs (11,77,113,117–119). p53-Mutationen finden sich allgemein in über 96% der serösen Tumore. Im HGSC ist p53 in 70% mutiert (98,120,121), KRAS und BRAF, die typischen Typ-I-Mutationen, hingegen nur in weniger als 1% der Fälle (98). Zusätzlich haben STICs im Vergleich zum HGSC kürzere Telomere (122). Verkürzte Telomere sind eines der ersten Anzeichen für molekulare Veränderungen in der Karzinogenese und führen zu genetischer Instabilität, eines der Hauptmerkmale der HGSC. Diese Tatsachen werden als Hinweis dafür angesehen, dass die STICs Vorläuferläsionen von HGSC sind. Eine Besonderheit der STIC ist, dass sie scheinbar bereits vor dem Übergang in ein invasives Karzinom bereits Absiedelungen in der gesamten Peritonealhöhle verursachen können (112,113,123). Kindelberger et al. (2007) fanden heraus, dass STICs mit allen peritonealen, serösen Karzinomen gleichzeitig auftreten können, und postulieren STICs als möglichen Ursprung dieser Karzinome (123). Medeiros et al. (2006) fanden STICs in den Fimbrien aller okkulten Karzinome bei BRCA-Trägerinnen (113).

3.2.2.1 Das SEE-Fim Protokoll und seine Implikationen

In der in 3.2.2. erwähnten Arbeit nutzen Kindelberger et al. (2007) (123), wie viele andere auch, ein Arbeitsprotokoll, das für das Verständnis der Pathogenese der Typ-II-Karzinome besonders wichtig werden sollte: Das sogenannte SEE-FIM („Sectioning and Extensively Examining the FIMbria“) nach Lee et al. (2006) (110). Dieses Arbeitsprotokoll beschreibt die genaue histopathologische, stückweise Untersuchung der gesamten Tuben.

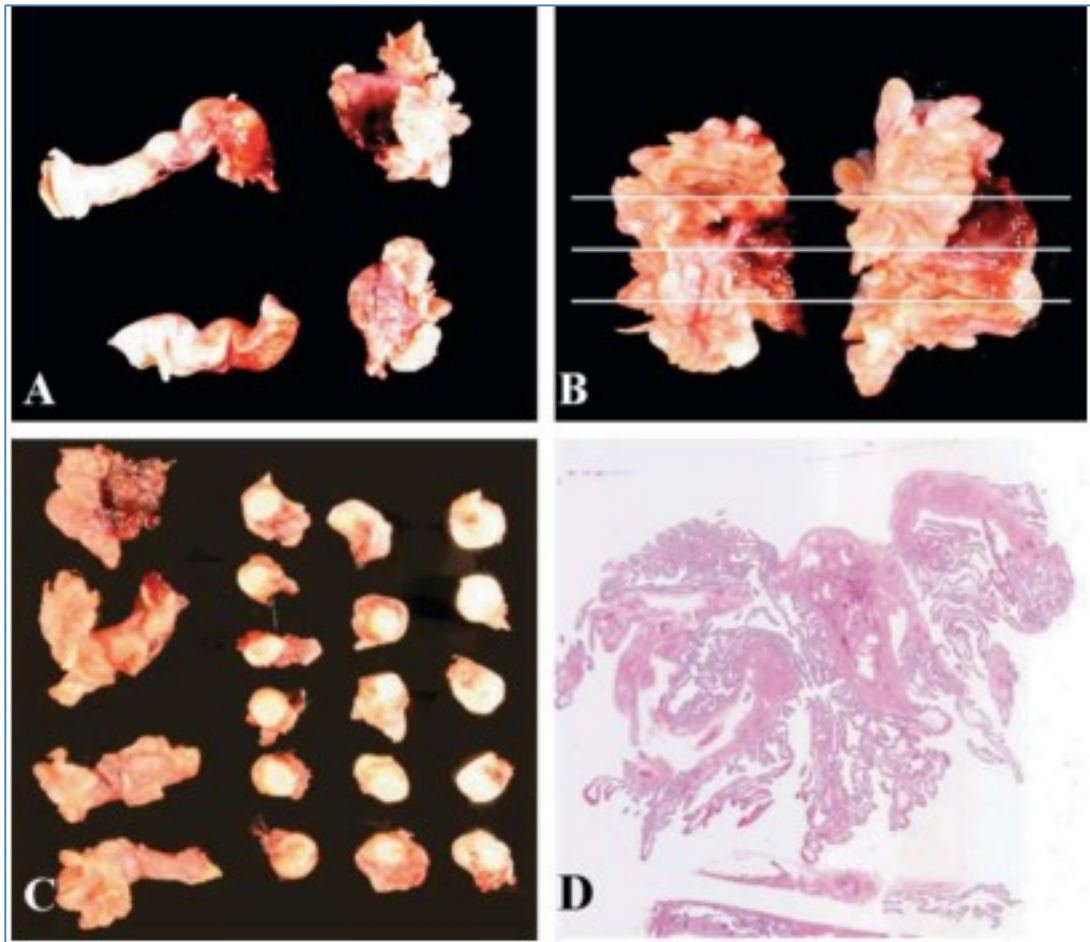


Abbildung 5 - SEE-Fim Protokoll: A Bisektion der Tuben nahe der Fimbrienden. B Longitudinalschnitte durch die Fimbrien (2-3mm). C Sektion einer einzelnen Tube in 2-3mm messende Intervalle. D Histologisches Präparat einer Fimbrie. Nach Medeiros et al. (2006) (113)

Durch dieses Verfahren stieß man ebenfalls auf die Vorläuferläsion der STICs. Diese wurde „p53-Signatur“ genannt und beschreibt jene Bereiche von ausschließlich sekretorischem Tubenepithel, die benigne aussehen, aber bereits p53-Mutationen ausweisen. Eine zelluläre Atypie ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennbar. Auch der Proliferations-Index (Ki-67) ist bei der „p53-Signatur“ normal (1,76,110,124). Diese Läsion ist nicht nur assoziiert mit dem Auftreten von STIC und HGSC von BRCA-Trägerinnen, sondern wurde auch in den Fimbrienden von Frauen der Normalbevölkerung gefunden. Jarboe et al. (2008) führten eine großangelegte Studie durch, in der sie die Tuben von HGSC-Patientinnen mit denen von Frauen, die andere, benigne gynäkologische Operationen (wie Hysterektomien etc.) hatten, verglichen. Sie konnten dabei Übergangszonen zwischen p53-Signaturen, STICs und HGSC beobachten (119).

Lee et al. (2007) beschreiben in einer ähnlichen Studie ein häufigeres Auftreten der p53-Signaturen bei Frauen mit BRCA-Mutationen (100%), aber auch bei bis zu 80% der Frauen der Kontrollgruppe (benigne Gynäkologische Operation) konnten solche Läsionen gefunden werden (125).

Das reine Auftreten von p53-Signaturen ist allerdings nicht mit disseminierten Erkrankungen assoziiert. Eine Assoziation ist erst nachweisbar, wenn STICs zeitgleich vorliegen. Man geht daher davon aus, dass die p53-Signaturen lediglich der erste Schritt auf dem Weg zum invasiven Karzinom ist (76,125). Abbildung 6 verdeutlicht die Entwicklung des gesunden Epithels hin zum HGSC.

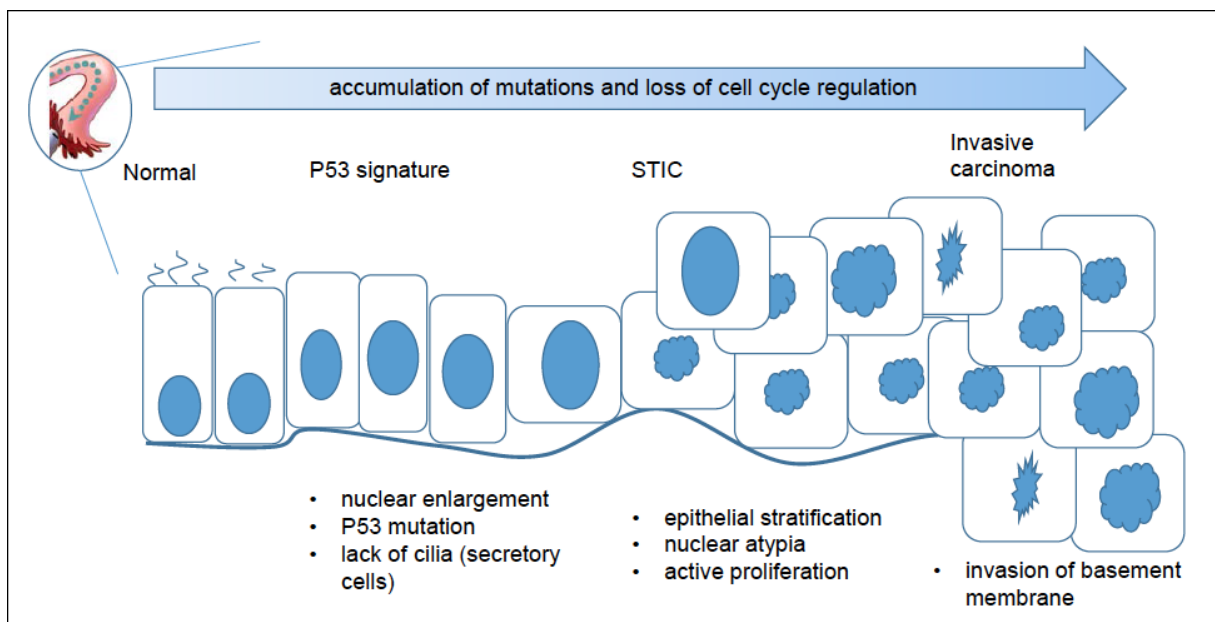


Abbildung 6 – Die Entwicklung des invasiven Karzinoms aus normalem Tubenepithel über p53-Signaturen und STICs nach Reade et al. (2014) (77).

Kindelberger et al. (2007) fanden in einer große Studie mit Patientinnen, die mit einem primären Ovarial-, Peritoneal- oder Tuben-HGSC diagnostiziert waren und auf die das SEE-FIM-Protokoll angewendet wurde, STICs oder tubale invasive Karzinome in 75% der untersuchten Fälle (123). In der gleichen Studie waren STICs in 93% der STICs in den Fimbrien der Tuben lokalisiert. Ähnliche Studien mit vergleichbaren Zahlen fanden auch Przybycin et al. (2010) (61% mit STIC) (126). Daraus kann geschlossen werden, dass die meisten sporadischen HGSC des kleinen Beckens vermutlich aus STICs entstehen. Weitere Studien konnten zusätzlich nachweisen, dass die Mutationen in STICs und HGSC in 93% identisch sind (118,123).

Gen-Expressions-Studien zeigen, dass seröse Karzinome typische Biomarker des Müller'schen Epithels expressieren, wie zum Beispiel das PAX8. PAX8 ist ein Marker für Tubenepithel, während ovarientypische Marker wie Calretinin in den meisten Ovarialkarzinomen überhaupt nicht expressiert werden. Die serösen Karzinome ähneln damit genetisch und immunhistologisch stark den Tuben, den Ovarien hingegen kaum (127). Dies kann als Indiz für einen gemeinsamen Ursprung gewertet werden (123,128).

3.2.2.2 *Wie kommt die Vorläuferläsion aus den Tuben auf das Ovar oder das Peritoneum?*

Bereits 2001 haben Piek et al. die Vermutung geäußert, dass maligne Zellen aus tubalen Karzinomen auf das Ovar oder das Peritoneum abgesiedelt werden und sich dort als Ovarialkarzinom, bzw. Peritonealkarzinom, präsentieren könnten (129). Abbildung 7 und Abbildung 8 stellen die Möglichkeit dieser Absiedelung bildlich dar.

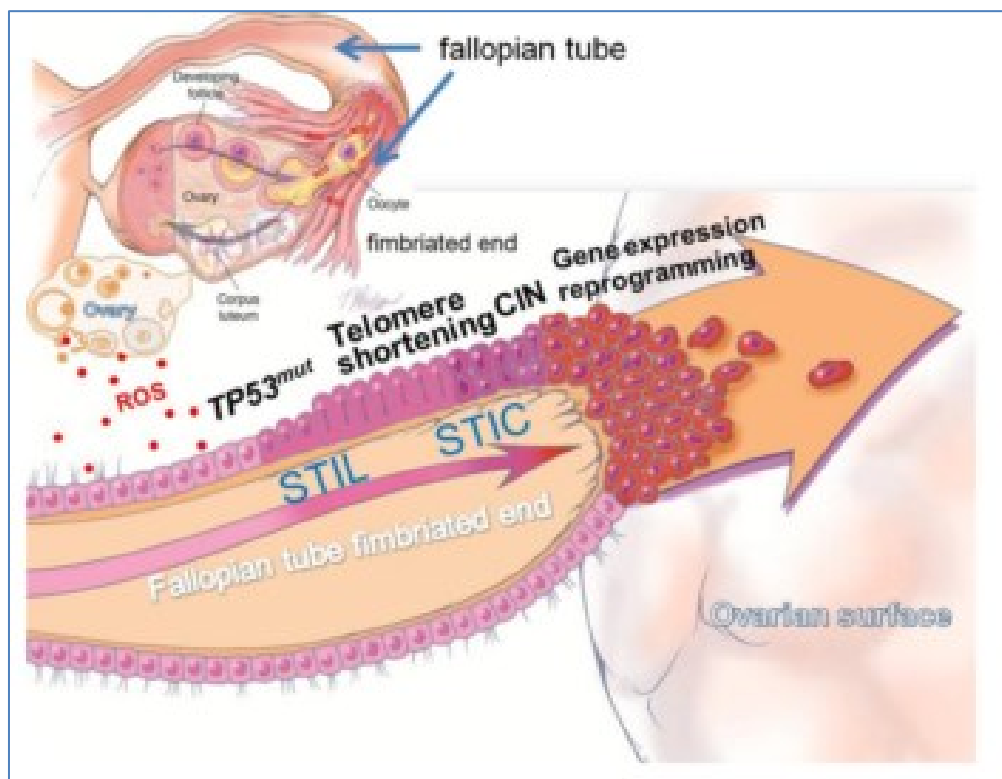


Abbildung 7 – Absiedelung der malignen Zellen der Fimbrienden auf die Oberfläche des Ovars nach Kuhn et al. (2012) (11)

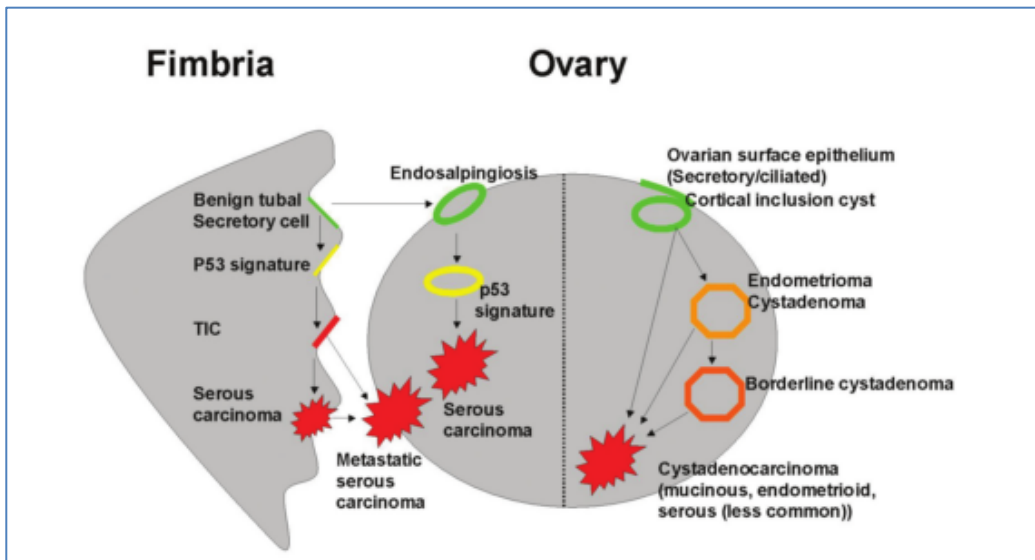


Abbildung 8 - nach Crum (2007) (101): Absiedlung der verschiedenen Vorläuferläsionen von den Tuben auf das Ovar und deren Entartungsmöglichkeiten.

Mehrere in vitro- und in vivo-Experimente unterstützen diese Theorie. Karst et al. (2011) (130) können an einer Zelllinie von normalen Tubenepithelzellen zeigen, dass diese Zellen nach genetischer Modulation (Mutation von p53) dazu in der Lage waren, in Mäusen HGSC hervorzurufen. Andere Forschungsgruppen konnten ähnliche Ergebnisse reproduzieren (131,132). Spannend an den Ergebnissen von Kim et al. (2012) (132) an PTEN-, DICER-, DKO-Mäusen ist außerdem, dass auch 100% der Mäuse, an denen eine Hysterektomie oder Oophorektomie durchgeführt worden war, ein HGSC entwickelten. Mäusen, denen zuvor die Tuben entfernt worden waren, blieben zu 100% HGSC frei. Perets et al. (2014) (133) fanden ähnliche Ergebnisse für BRCA-, TP53- und Pten-Modell-Mäuse. Diese Mäuse entwickelten HGSCs. 100% der Mäuse erkrankten an einem HGSC auch nach Oophorektomie, 50% auch nach Hysterektomie. Erneut bekam keine Maus ein HGSC nach Salpingektomie.

Daher kann man davon ausgehen, dass ein Großteil der HGSC eigentlich Metastasen eines Tubenkarzinoms sind und sich nur makroskopisch als Karzinom des Ovars präsentieren (11,80,123,128,134).

Die Beweise, die für die Tube als Entstehungsort der high-grade serösen Karzinome des Ovars sprechen, sind hier noch einmal nach Walker et al. (2015) (80) zusammen gefasst:

1. Bisher konnte keine Ovarien-eigene Vorläuferläsion gefunden werden, die mit HGSCs assoziiert ist. Berichte von „Metaplasien“ oder „Dysplasien“ in den Ovarien sind sehr selten.

2. Gewebe, das embryonal aus Müllerepithel entstehen, wie z.B. die Tuben, weist gewisse molekulare Marker auf. Die molekularen Marker, die mit HGSC des Ovars assoziiert sind, stimmen mit denen Müller'schen Ursprungs überein. Kein Gewebemarker der Ovarien ähnelt denen des HGSCs. Auch Gen-Expressions-Studien haben gezeigt, dass seröse Karzinome viel eher Tubenepithel als Ovarialepithel ähneln.

3. Vorläuferläsionen, wie STICs, und invasive Karzinome tauchen in 5-9% der Fälle von BRCA1/2-Trägerinnen bereits zum Zeitpunkt der RRSO auf.

4. STICs sind mit sogenannten „p53-Signaturen“ assoziiert, die morphologisch zwar benigne erscheinen, aber bereits eine Überexpression von p53 und einen niedrigen Proliferationsindex aufweisen.

5. Eine Entwicklung von normalen Tubenepithelzellen hin zu Zellen mit p53-Signatur über zunehmende p53-Mutationen und Expression von Ki-67 und PAX8 bis hin zur STIC-Läsion ist wahrscheinlich.

6. p53-Signaturen können nicht nur in den Tuben von BRCA-Trägerinnen, sondern auch von schätzungsweise einem Drittel der Normalbevölkerung gefunden werden. Die Assoziation von p53-Signaturen zu STICs ist in BRCA-Trägerinnen allerdings ausgeprägter.

7. Wird nach der Diagnosestellung eines HGSCs die Tube untersucht, so kann in 71% der Fälle eine Mitbeteiligung der Tuben nachgewiesen werden. STICs werden in 47% gefunden. Im Falle von peritonealen HGSCs sind die Tuben in 79% der Fälle involviert. STICs werden ebenfalls in 47% der Fälle entdeckt.

8. Die p53-Mutation von HGSC des Ovars und die der STIC-assoziierten Läsionen ist identisch.

9. Das Gen-Profil der Tubenläsionen und das der HGSC passen zusammen, was einen gemeinsamen Ursprung nahelegt. Auch Telomerstudien sprechen für einen gemeinsamen Ursprung.

10. Im Mausmodell konnte menschliches Tubenepithel in HGSC transformiert werden.

3.2.2.3 Die Tube als alleiniger Entstehungsort der High-grade Serösen Karzinome?

Wie in 3.2.2 erwähnt, können bei 50-60% der HGSCs des kleinen Beckens STICs nachgewiesen werden. Was ist aber mit den 40-50% der HGSCs, bei denen keine STICs gefunden werden konnten? Entstehen diese auch aus den Tuben oder gibt es noch einen zweiten Pathway?

Wie in 2.4 beschrieben gilt die „unaufhörliche Ovulation“ nach Fathalla, also das Durchlaufen zahlreicher Ovulationszyklen im Leben, zu den Risikofaktoren für ein Ovarialkarzinom. Weiter haben Studien zeigen können, dass Ovarialkarzinome mit häufigen Ovulationszyklen assoziiert sind. So zählen viele Schwangerschaften und zyklusunterdrückende orale Kontrazeptiva genau wie die späte Menarche und die frühe Menopause zu den protektiven Faktoren, während Nulliparität, frühe Menarche und späte Menopause das Risiko für ein Ovarialkarzinom erhöhen (siehe 2.4).

Denkbar ist nun, dass aufgrund der nahen Lagebeziehung von Ovar und Tube Zellen von der Oberfläche des einen Organs auf das andere übertragen werden können. Ist nun die Oberfläche des Ovars durch die Ovulation aufgerissen, könnten Oberflächenzellen des gesunden Tubenepithels dort abgeschilfert werden und in Inklusionszysten (sogenannte Cortical Inclusion Cysts = CICs) eingeschlossen werden.

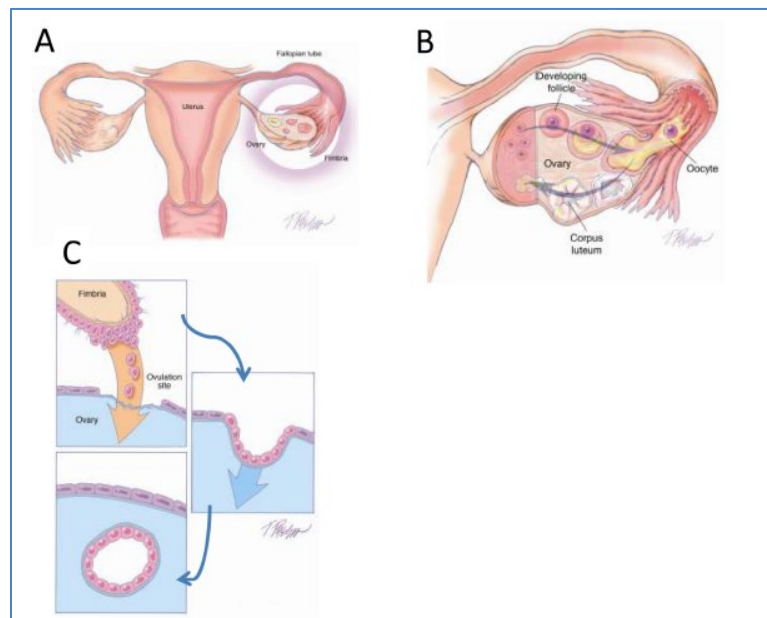


Abbildung 9 - A Normale Lagebeziehung zwischen Ovar, Tube, Fimbrien und Uterus. B Ovar während der Ovulation. C Mögliche Implantation von normalen Tubenepithelzellen auf der Ovulationsstelle mit schrittweiser Invagination und Einschlusszystenbildung (nach Kurman und Shih (66)).

Grundsätzlich sind dabei drei Arten von Einschlusszysten denkbar (siehe Abbildung 10: A) Zysten mit reinem Tubenepithelzellen, B) Zysten mit veränderten Tubenepithelzellen, wie Verlust der Vili und Abflachung der Epithelzellen, und C) Einschlusszysten aus dem Oberflächenepithel des Ovars selbst.

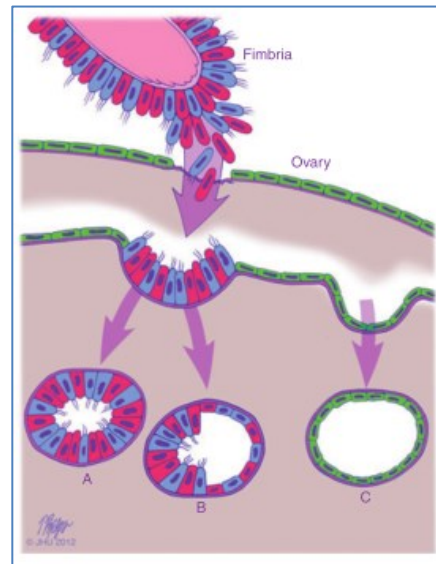


Abbildung 10 - Möglichkeiten der Einschlusszysten des Ovars nach Vang (135)

Die ovariellen CICs (C) sind vermutlich nicht für den Ursprung der HGSC verantwortlich, denkbar ist aber, dass aus solchen Einschlusszysten, die einen Saum aus Tubenepithelzellen aufweisen (A und B), HGSC nach dem Pathway der Typ-II-Karzinome entstehen. Diese These wird zusätzlich durch die Ergebnisse von Bahar-Shany et al. (2014) unterstützt. Sie fanden heraus, dass Tubenepithelzellen, die Follikelflüssigkeit ausgesetzt waren, eher dazu neigen, p53-Mutationen aufzuweisen als solche ohne Kontakt mit Follikelflüssigkeit (136). Eine vermehrte Tumorgenese in solchen durch Ovulation bedingten CICs wäre also wahrscheinlich.

Ein zweiter Pathway zur Entstehung von HGSC ist also denkbar und würde erklären, warum HGSC auch ohne nachweisbare STICs bestehen können (126). Eine Implantation von solchem Tubenmaterial auf dem Peritoneum könnte analog erfolgen.

4 KLINISCHE IMPLIKATIONEN DES DUALISTISCHEN MODELLS

Die Einführung des dualistischen Modells ist mehrfach als „Paradigmen-Wechsel“ (2,77) betitelt worden. Doch wie kann eine neue Sichtweise auf eine Erkrankung den klinischen Alltag verändern? Es ist eher unwahrscheinlich, dass aufgrund dieser neuen Einteilung der Ovarialkarzinome Operationstechniken verändert oder verbessert werden können. Auch Chemotherapien werden nicht erfolgreicher werden. Allerdings bietet das neue Paradigma diverse Ansätze zur Risikoreduzierung, Früherkennung und Prävention.

4.1 Überlegung der Neuordnung der Ovarialkarzinome

Betrachtet man die klassische Einteilung der Ovarialkarzinome im Licht der Erkenntnisse aus Mikrobiologie, Histopathologie und Immunhistologie der letzten 20 Jahre, wie sie in 2.2 und Abbildung 1 dargestellt ist, so steht man vor der Frage, ob die epithelialen Ovarialtumore überhaupt als primäre Ovarialkarzinome gewertet werden können oder ob die Typ-I- und Typ-II-Karzinome eigentlich als sekundäre Ovarialkarzinome gewertet werden müssen. Die **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** stellt eine mögliche neue Einteilung der Tumore des Ovars dar.

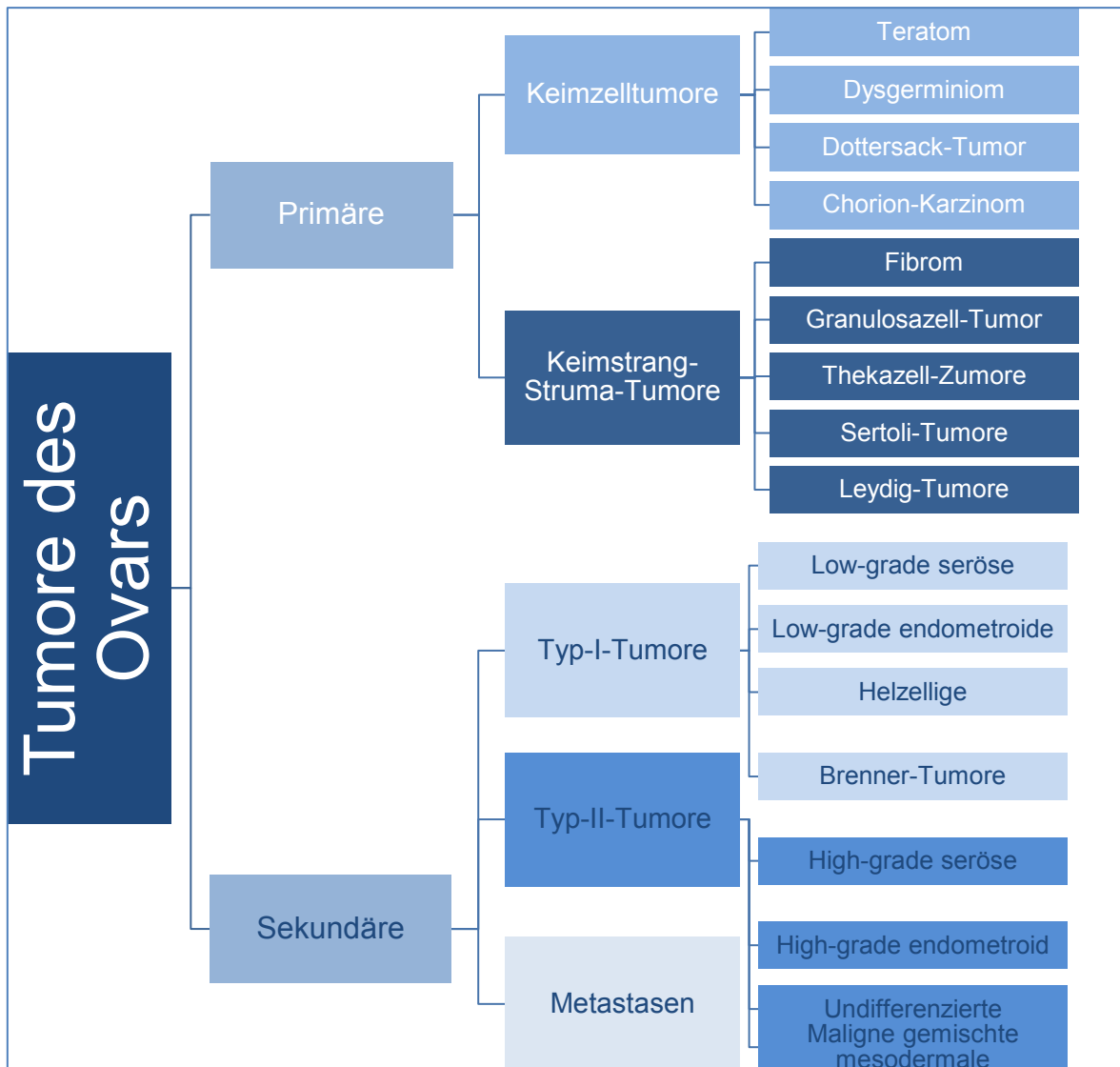


Abbildung 11 - Neuordnung der Tumore des Ovars nach den neuesten Forschungsergebnissen von Kurman et al. (2010)(116) und Walker et al. (2015) (80) - eigene Darstellung

4.2 Neue Screening-Methoden

Das Wissen über Vorläuferläsionen der Ovarialkarzinome eröffnet neue Wege der Screening Methoden. Für die Typ-I-Karzinome könnte das bedeuten, dass Patientinnen mit bekannter Endometriose als Risikopatientinnen für ein späteres Typ-I-Karzinom gewertet werden und daher häufiger und früher für low-grade-endometroide und hellzellige Karzinome gescreent werden. Es hängt aber noch viel davon ab, ob neue Detektionsmethoden entwickelt werden, die zum Beispiel extrafoliative Zytologie oder Formen der Bildgebung nutzen können, um die

Vorläuferläsionen der EOCs nachweisen zu können. Auch der Ansatz, neue Tumormarker zu entwickeln, wird derzeit noch vielfach erforscht. Dabei sind technische Fortschritte in der Genanalyse und Sequenzierungstechniken ebenso zielführend wie das Wissen um die Gene und Mutationen, nach denen gesucht werden muss (137).

Kinde et al. (2013) publizierten einen vielversprechenden Ansatz eines Screeningtools. Sie entwickelten eine Abwandlung des Pap-Smear-Tests, mit dem sich 12 bestimmte Mutationen in der Cervix-Zytologie nachweisen lassen. Mit Hilfe der bekannten Mutationen konnten 100% der Endometriuskarzinome und 41% der Ovarialkarzinome im Zervixabstrich nachgewiesen werden (51). Bislang ist dieser Test allerdings nur bei Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium angewendet worden. Er zeigt aber, dass Tumor-DNA in einer Standard-Cervix-Zytologie, wie sie täglich in unzähligen gynäkologischen Routineuntersuchungen verwendet wird, nachgewiesen werden kann. Die Hoffnung ist nun, dass das Gene-Panel um weitere Gene erweitert werden und somit die Sensitivität weiter erhöht werden kann. Auch eine Weiterentwicklung des Biopsie-Instruments, eine kleine Kanüle ähnlich der Pipelle, statt einem Bürstchen, könnte eine Verbesserung der Probenqualität mit sich bringen (137).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Bedeutung der Algorithmen wie dem Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in der Verbesserung der Aussagekraft von Biomarkern. Bislang hat sich die Mortalität durch Screeningansätze zwar noch nicht verbessern können, aber der Algorithmus des ROMA hat vielversprechende Ergebnisse bezüglich Prävalenz und Inzidenz-Screening gezeigt. Vorläufige Daten aus der Studie von Menon et al. (2015) legen nahe, dass ein CA125-Anstieg im normalen Bereich durch die ROMA gut erkannt werden kann, noch bevor irgendwelche Anomalien auf transvaginaler Bildgebung nachgewiesen werden können. Der ROMA kann in Studien 87,1% der primären, invasiven EOCs oder Tubenkarzinome detektieren. Das Screening mit CA-125-Cutoffs allein hätte nur 41,3% identifiziert. Das Screening mit dem ROMA-Algorithmus kann daher die Anzahl der neuentdeckten Ovarialkarzinome verdoppeln (138). Ob dies die Sterblichkeit senken kann, werden erst Langzeitstudien zeigen.

Auch im Bereich der Bildgebung von EOCs wird weiter geforscht. Das „targeted contrast-enhanced ultrasound imaging“ ist beispielsweise ein vielversprechender Ansatz, Tumor-Angiogenese auf dem molekularen Level darstellen zu können. Im Mausmodell konnte Tumorwachstum durch die vermehrte Aufnahme markierter Antikörper im Ultraschall sichtbar gemacht werden. Dies eröffnet ein neues Feld der nichtinvasiven in vivo-Diagnostik (139).

Ein weiterer vielversprechender Ansatz der Screening-Methoden ist es, die Autofluoreszenz um STICs bereits während endoskopischer Operationen nachweisen zu können (140).

4.3 Prävention der EOC

4.3.1 Gebrauch von Oralen Antikontrazeptiva

Wie in 2.4 erwähnt verringert der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, um 40 – 50%. Dieser Effekt stellt sich bei allen Formen der OAKs ein und trifft auf alle Subtypen der Ovarialkarzinome außer den serösen zu (24). Ob die hormonelle Verhütung auch einen Einfluss auf das Entstehen der Vorläuferläsionen an sich hat oder sogar in der Lage ist, diese Vorstufen aktiv rückgängig zu machen, ist noch nicht geklärt (80).

Frauen mit einem erhöhten Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, wie beispielsweise BRCA-Trägerinnen, sollte daher zur oralen Antikontrazeptiva-Einnahme geraten werden, solange kein Kinderwunsch besteht. Die Patientinnen sollten über den verstärkten protektiven Effekt der Dauer der Einnahme aufgeklärt werden.

Auch für die Allgemeinbevölkerung wird das Erkrankungsrisiko gesenkt und kann beim Beratungsgespräch bezüglich Verhütungsmethoden mit in Betracht gezogen werden. Es bleibt hier aber eine Kosten-Nutzen-Abwägung mit der Patientin zu treffen, da die Einnahme von oralen Kontrazeptiva beispielsweise mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht.

4.3.2 Bilaterale Tubenligatur

Auch für die bilaterale Tubenligatur konnte ein geringeres Risiko für Ovarialkarzinome beobachtet werden (siehe 5)(141). Man geht davon aus, dass

durch die Ligatur das retrograde Absiedeln von Endometrioseherden durch die Tuben in die Bauchhöhle verhindert werden könnte (96). Antoniou et al. (2009) beschreiben eine 57%-ige Risikoverminderung durch Tubenligatur bei BRCA1-Trägerinnen (138). Die größte protektive Wirkung zeigen aber die Kombination von oralen Antikontrazeptiva und einer bilateralen Tubenligatur (72% Abnahme des Risikos) (75,139).

4.3.3 Hoch-Risiko-Patientinnen identifizieren

Um Patientinnen mit einem hohen Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, die richtigen Präventionsmaßnahmen zukommen zu lassen, müssen sie erst einmal identifiziert werden. Als Hoch-Risiko-Patientinnen gelten solche, die an einer BRCA-Mutation, am Lynch-Syndrom oder dem Peutz-Jeghers-Syndrom erkrankt sind.

Es gibt die Empfehlung des National Comprehensive Cancer Network und der Society of Gynecologic Oncology, dass sich alle Patientinnen, die an einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums oder der Tube erkrankt sind, einem Gentest unterziehen sollten, um eine solche Mutation auszuschließen (80). Die gründliche Familienanamnese bildet aber in jedem Fall das Fundament für die Identifizierung von Hochrisikopatientinnen. Frauen, die anamnestisch verdächtig für eine BRCA-Mutation sind, sollten genetische Untersuchungen zur Verfügung stehen (80).

4.3.4 Besonderheiten für BRCA-Mutations-Trägerinnern

Die am besten erforschte Präventionsmethode bezüglich Ovarialkarzinome für Trägerinnen einer BRCA-Mutation ist die risiko-reduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO). Prospektive Studien können eine Verminderung des Risikos, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, um 80% beschreiben (140–142). Die Entfernung der Ovarien und Tuben wird daher zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr empfohlen. Der entscheidende Unterschied zwischen BRCA-Trägerinnen und Frauen mit durchschnittlichem Risiko ist, dass bei den BRCA-Trägerinnen die Ovarien ebenfalls frühzeitig entfernt werden sollen. Dies führt zwar zu einer Reihe von Komplikationen wie dem erhöhtem Risiko, an

kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, ist aber die einzige Möglichkeit, das Risiko eines Karzinoms nachweislich zu mindern. Eine angemessene Hormonersatztherapie ist für solche Patientinnen wichtig (75).

In 5% der Frauen, die sich einer RRSO unterzogen, wurde eine Neoplasie entdeckt, obwohl sie bislang symptomfrei waren. 70% dieser Neoplasien involvierten die Tuben. Die Häufigkeit solcher „unerwarteter Neoplasien“ nahm mit dem Alter der Patientin zu und war bei BRCA1-Trägerinnen häufiger als bei BRCA2 (144). Conner et al. (2014) beschreiben die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach RRSO in BRCA-Trägerinnen. 4-5% der Patientinnen, die zum Zeitpunkt der RRSO karzinomfrei waren, erkrankten in den nächsten Jahren an einem HGSC. 11% der Patientinnen, bei denen ein STIC gefunden wurde, erkrankten innerhalb der nächsten 4 Jahre und 17% der Patientinnen mit einem invasiven Karzinom zum Zeitpunkt der RRSO erkrankten in den nächsten 5,5 Jahren (147).

Diesen Frauen sollten daher auch nach einer RRSO besonders engmaschig kontrolliert und die Möglichkeit einer totale Hysterektomie bei Verdacht auf Rezidiv angestrebt werden (145).

4.3.5 Die inzidentelle Salpingektomie

Wie in 3.2.2 erläutert haben die meisten Typ-II-Karzinome des Ovars ihren Ursprung in den Tuben. Es erscheint daher nur logisch, dass die Idee aufkam, die Tuben prophylaktisch zu entfernen, um ein Einnisten der malignen Fimbrienzellen auf den Ovarien zu verhindern. EOCs treten meist ab dem 60. Lebensjahr auf. Da bei den meisten Frauen die Familienplanung ab dem 45. Lebensjahr abgeschlossen ist, sind die Tuben danach funktionslos. Dietl et al. (149,150) schlugen daher schon Anfang der 2000er Jahre vor, im Zuge von benignen Operationen die Tuben prophylaktisch zu entfernen.

2013 folgten die ersten offiziellen Empfehlungen. Als erstes empfahl die SGO, die inzidentelle Salpingektomie im Rahmen benigner gynäkologischer Operationen in Betracht zu ziehen (151). In den folgenden Monaten sprachen sich weitere internationale Gesellschaften für die prophylaktische Entfernung der Tuben aus. Die RANZCOG rät, die BLS bei gynäkologischen Eingriffen und als Sterilisationsmethode in Betracht zu ziehen. Es müsse aber immer eine

individuelle Entscheidung mit der Patientin getroffen werden (152). Die RCOG (153) und ACOG (154) fordern ebenfalls, die Salpingektomie im Rahmen von benignen Operationen zu erwägen. Im März 2015 veröffentlichte die Society of Gynecologic Oncology (80) eine offizielle Empfehlung für die prophylaktische (auch risiko-reduzierende, inzidentelle genannte) Salpingektomie. Auch die österreichischen Gesellschaften OEGGG, ÖGP und die österreichische AGO haben 2015 eine gemeinsame Stellungnahme veröffentlicht, in der sie fordern, dass „entsprechenden Frauen mit abgeschlossener Familienplanung vor einer entsprechenden gynäkologischen Operation, einem Kaiserschnitt oder einer Tubensterilisation die Möglichkeit der prophylaktischen Salpingektomie angeboten wird“ (155).

Alle Gesellschaften begründen die Empfehlung damit, dass durch die Salpingektomie ein Großteil der Typ-II-Karzinome und eventuell auch einige der Typ-I verhindert werden können.

4.3.5.1 Die inzidentelle Salpingektomie im Rahmen benigner Hysterektomien

Bislang wurden im Zuge einer benignen Hysterektomie bei prämenopausalen Frauen die Ovarien in situ belassen, um den Hormonhaushalt der Patientinnen nicht zu verändern, und es ist der Einfachheit geschuldet, dass häufig auch die Tuben in situ belassen worden sind. Es gibt aber keinen konkreten Vorteil für die Patientinnen, wenn die Tuben in situ belassen werden (146). Lehrbücher der operativen Gynäkologie unterscheiden lediglich die Hysterektomie mit oder ohne Adnexen, nicht aber die Hysterektomie mit oder ohne Salpingektomie. Einen Vorteil des Erhalts der Tuben nennt dabei keines (156–160). Ganz im Gegenteil muss in 7,8-12% der Fälle nach einer Hysterektomie erneut operiert werden, da es postoperative Probleme mit den Tuben wie zum Beispiel eine Hydrosalpinx gibt (80,149) (siehe Abbildung 12).

In einer großen Kohortenstudie aus Dänemark konnten Guldberg et al. (2013) feststellen, dass bei Frauen, bei denen eine Hysterektomie oder Sterilisation mit erhaltenen Eileiter durchgeführt wurde, ein mindestens verdoppeltes Risiko einer späteren Salpingektomie besteht als bei Frauen ohne Hysterektomie oder Sterilisation (161) (siehe Abbildung 12).

Die Blutversorgung des Ovars findet zum einen über die Arteria ovarica und zum anderen über den Ramus ascendens der Arteria uterina statt. Der Ramus ascendens wird nach den klassischen Operationstechniken dabei ligiert. Die Arteria ovarica bleibt aber im komplikationslosen Verlauf unberührt (156,162). Vielfach wurde Bedenken geäußert, dass die Entfernung der Tuben die Blutversorgung des Ovars gefährden und damit zum Versagen der Ovarien und letztlich zur verfrühten Menopause führen könnte. Tatsächlich gibt es aber nur eine einzige Studie von Repasy et al. (2009), die solche Ergebnisse publiziert, die aber nie reproduziert worden ist (163). Im Gegenteil gibt es viele Studien, die keinen nennenswerten Einfluss der Salpingektomie auf den Hormonhaushalt der Ovarien selbst Monate nach der Salpingektomie feststellen (149,150,162,164–167). Eine anatomische Variation, bei der die A. ovarica kleiner ist, ist aber theoretisch denkbar, was die Ergebnisse von frühzeitiger Menopause von Repasy et al. (2009) erklären könnte.

Es fehlen allerdings noch Langzeitstudien, die das Eintreten in die Menopause von Patientinnen nach Hysterektomie mit Patientinnen von Hysterektomie mit gleichzeitiger Salpingektomie vergleichen.

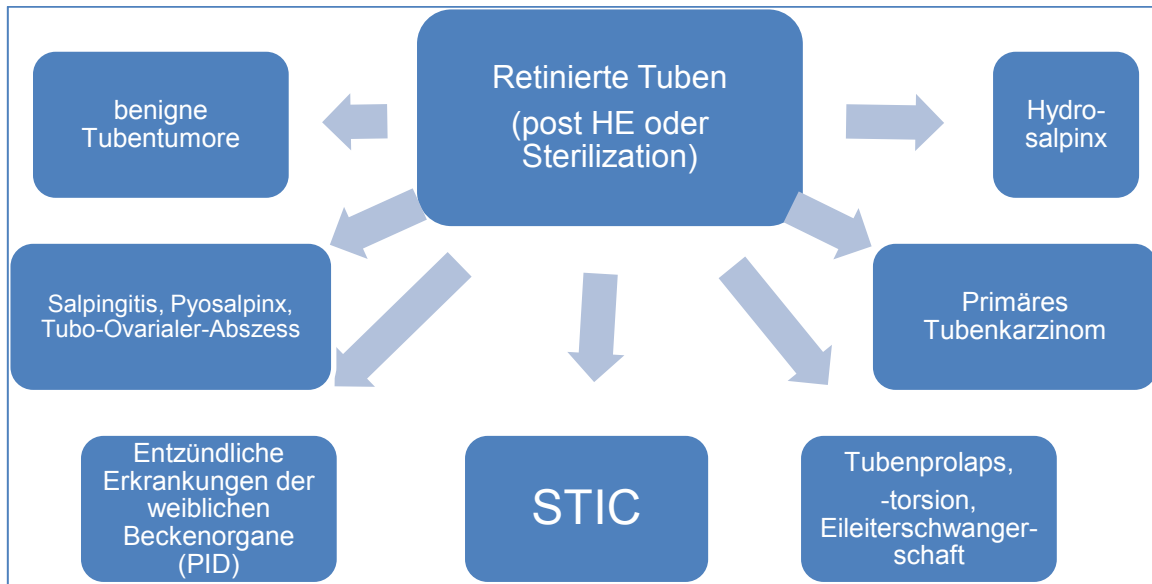


Abbildung 12 - Überblick über mögliche Pathologien von erhaltenen Tuben nach Dietl et al. (2011) (149)

McAlpine et al. (2014) bewiesen kürzlich, dass der perioperative Outcome von Hysterektomien mit zeitgleicher Salpingektomie dem von Hysterektomien mit Tubenligatur gleicht. Die Operationszeit verlängert sich durch eine zusätzliche

Salpingektomie um 16 - 22 Minuten und es kann kein erhöhter Bluttransfusionsbedarf nachgewiesen werden (168). Mehrere Studien zeigen, dass die prophylaktische Salpingektomien während vaginaler und abdomineller Hysterektomien sicher und in den allermeisten Fällen komplikationslos sind (169–171).

Grundsätzlich wäre eine Fimbriektomie vermutlich ausreichend, um einem EOC vorzubeugen, da die Fimbrienden der Ursprungsort der STICs zu sein scheinen. Allerdings würde eine reine Fimbriektomie nicht vor späteren tubalen Pathologien schützen, wie in Abbildung 12 dargestellt wird. Eine kombinierte Salpingo-Hysterektomie sollte daher immer durchgeführt werden, wenn die Indikation für eine Hysterektomie gestellt werden kann (149).

Derzeit ist der vaginale Zugangsweg für die benigne Hysterektomie empfohlen. Häufig wird die Operation laparoskopisch unterstützt. Diese Techniken sind der abdominalen Hysterektomie überlegen, weisen weniger häufig Komplikationen auf, benötigen kürzere Verweildauern im Krankenhaus und sind für die Patientinnen verträglicher (158). Die bilaterale Salpingektomie sollte daher keine Kontraindikation für eine vaginale Hysterektomie sein. Kho et al. (2015) publizierten vor kurzem die sogenannte „round ligament technique“, die die Entfernung der gesamten Tube während einer vaginalen Hysterektomie erleichtert (172).

4.3.5.2 Die inzidentelle Salpingektomie als Sterilisationsmethode

Die Sterilisation hat von allen Verhütungsmethoden den höchsten Pearl-Index und ist damit die sicherste (173). Sie ist außerdem weltweit die am häufigsten angewendete Verhütungsmethode und wird häufig während eines Kaiserschnittes, nach natürlichen Geburten oder bei Schwangerschaftsabbrüchen durchgeführt (149). Am häufigsten wird dabei am isthmischen Tubensegment, ca. 2-3 cm vom Tubenabgang, die Tube unterbrochen. Methoden zur Unterbrechung sind die Koagulation (bi- oder monopolar oder endothermal), die Unterbrechung mittels Clips, Ligatur (auch: Ringtechnik) oder die Salpingektomie (174). Bei allen Methoden außer der Salpingektomie bleiben die Fimbrienden der Tuben intakt (149). Mehrere Studien haben zeigen können, dass die meisten Frauen die

Entscheidung einer Sterilisation nicht bereuen. Eine Umkehrung der Sterilisation wird allerdings doch in 1-3% der Fälle im späteren Leben gewünscht (149,175). Grundsätzlich ist zu beobachten, dass die Sterilisation häufiger bei jüngeren Frauen wieder rückgängig gemacht werden soll. Daher sollten Frauen mit Sterilisationswunsch mindestens 35 Jahre alt sein und ihre Familienplanung sicher abgeschlossen haben (149). Außerdem sind Frauen ausführlich über die (Un-)Möglichkeit eines späteren Kinderwunsches, z.B. bei Partnerwechsel, zu informieren (174).

Eine weitere Möglichkeit der Prävention mittels Salpingektomie wäre auch, Allgemeinchirurgen für die Durchführung einer Salpingektomie anzuleiten. Diese könnten die Salpingektomie im Rahmen anderer abdomineller Operationen anbieten (149).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die bilaterale, prophylaktische Salpingektomie im Zuge von benignen Operationen wie Hysterektomien oder Sterilisationen keine bekannten Auswirkungen auf die Physiologie des Ovars hat, aber gleichzeitig das Risiko für ein späteres EOC und post-operative Tubenpathologien vermutlich erheblich senkt.

4.3.5.3 Potentiell verhinderbare Neuerkrankungen durch inzidentelle Salpingektomien

In Österreich werden jährlich ca. 8500 Hysterektomien auf Grund benigner Indikationen durchgeführt (176). Wenn man das Erkrankungsrisiko für Ovarialkarzinome für 4 Millionen österreichische Frauen in Betracht zieht, kann man damit rechnen, dass 20 von 100.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom erkranken werden (erblich bedingte Karzinome mit eingeschlossen). Demnach gibt es in Österreich rein rechnerisch 800 Neuerkrankungen pro Jahr. Davon sind 70% HGSCs, die durch eine prophylaktische Salpingektomie vermutlich verhindert werden könnten. Wenn bei allen Frauen während einer Hysterektomie auch eine bilaterale Salpingektomie durchgeführt würde, könnte die Anzahl der Neuerkrankungen abschätzbar verringert werden.

Pölcher et al. (2015) (177) rechnen aus, dass in Deutschland 3675 Neuerkrankungen in 20 Jahren (40 Millionen Frauen, 125.000 HEs/Jahr) verhindert werden könnten. Führt man eine vergleichbare Rechnung für Österreich durch, so kommt man zu folgenden Ergebnissen: Von den 4 Millionen Frauen

unterziehen sich 8.500 jährlich einer Hysterektomie. Bei 3.991.500 Österreicherinnen wird also keine Hysterektomie durchgeführt. Bei einer Inzidenz von 20/100.000 führt dies zu 798,3 Neuerkrankungen statt 800 pro Jahr. Damit lassen sich pro Jahr 1,7 Neuerkrankungen nur durch gleichzeitige BLS bei Hysterektomien in Österreich verhindern. Über 20 Jahre gerechnet sind das 34 Neuerkrankungen.

Obwohl diese Zahlen auf die Gesamtbevölkerung nicht sehr groß erscheinen, so ist doch zu bedenken, dass diese Rechnung nur auf der Inzidenz von Hysterektomien für benigne Indikationen beruht und die Hysterektomie-Rate in Österreich zu den niedrigsten Raten weltweit gehören dürfte (176). Bezöge man auch noch die im Rahmen einer Sterilisation durchgeführten Salpingektomien mit ein, die in Österreich, wie in der Studie erhoben werden konnte, in 64% bzw. 71% der Fälle als Methode gewählt wird, so kann von deutlich mehr verhinderten Neuerkrankungen ausgegangen werden.

5 EMPIRISCHE ERHEBUNG: „WAS MACHEN MIT DEN TUBEN? VORGEHENSWEISEN BEZÜGLICH INZIDENTELLER (PROPHYLAKTISCHER) SALPINGEKTOMIE BEI GYNÄKOLOGISCH-GEBURTSHILFLICHEN OPERATIONEN IN ÖSTERREICH IM JAHR 2014“

5.1 Fragestellung

Die Tuben werden seit den 2000er Jahren als möglicher Entstehungsort für epitheliale Ovarialkarzinome postuliert. Mehr und mehr Studien aus den verschiedensten Forschungsbereichen unterstützen diese These. Aus diesen neuen Erkenntnissen entstanden mehrere neue Ansätze mit klinischer Relevanz. So wurde die prophylaktische (auch: risiko-reduzierende, inzidentelle) Salpingektomie im Zuge benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Operationen vielfach diskutiert.

Erste vorsichtige Empfehlungen, die prophylaktische Salpingektomie in Betracht zu ziehen, wurden, wie in Kapitel 4.3.5 beschrieben, bereits 2013 veröffentlicht (SGO). Die österreichische AGO, OEGGG und ÖGP veröffentlichten erst im September 2015 ein offizielles Empfehlungsschreiben (155).

Wir führten Ende 2014, ein Jahr vor der Veröffentlichung dieser Empfehlung, eine Umfrage über das derzeitige Vorgehen bezüglich inzidenteller (prophylaktischer) Salpingektomie in österreichischen Krankenhäusern durch.

Ziel war es, zu erheben, wie viele Abteilungen die prophylaktische Salpingektomie ihren Patientinnen mit welcher Begründung empfehlen oder welche Bedenken gegen eine solche Empfehlung sprechen. Weiter erhoben wir, welche Methoden zur Durchführung von Sterilisationen angewendet wurden.

5.2 Material und Methoden

Ende 2014 gab es in Österreich 75 öffentliche Abteilungen für Gynäkologie und/oder Geburtshilfe. Privatkliniken wurden von der Umfrage gänzlich ausgenommen. Alle 75 Primarii dieser Abteilungen in Österreich erhielten per E-

Mail einen elektronischen Zugang zu einem Umfragebogen, der mit dem Online-Tool SurveyMonkey (www.survey-monkey.com) erstellt wurde. Der Zugang zum Fragebogen war unumgänglich an die E-Mail-Adresse gebunden, sodass die Bearbeitung der Umfrage durch Dritte fast gänzlich ausgeschlossen wurde. Die Bearbeitung war über den Zeitraum von 2 Monaten möglich. Vor Ablauf der Frist erhielten die Teilnehmer und Teilnehmerinnen² in regelmäßigen Abständen Erinnerungsmails mit der erneuten Aufforderung zur Bearbeitung.

Der Fragebogen umfasst sechs Fragen im Multiple- oder Single-Choice-Design, die mit Filtern und Zwangsanwort spezifiziert wurden. Jede Frage konnte zusätzlich in einem Freitextfeld kommentiert und erläutert werden³. Der gesamte Fragebogen kann im Anhang 8.1 eingesehen werden.

Erfragt wurden die Vorgehensweisen bezüglich inzidenteller Salpingektomie bei benignen gynäkologischen Eingriffen inkl. Tubensterilisation sowie bei der Sectio caesarea mit Sterilisationswunsch.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Rücklaufquote

66 von 75 Abteilungen beantworteten die Umfrage vollständig. Ein Teilnehmer gab an, die Umfrage nicht beantworten zu wollen. 8 reagierten auf die Aufforderung zur Teilnahme nicht. Wir können daher eine gute Rücklaufquote von 88% verzeichnen.

² Nachfolgend nur „Teilnehmer“ genannt. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht, bei Geschlechterspezifik (z.B. „Patientinnen“) wird darauf hingewiesen.)

³ Die Kommentare wurden im Original aus den beantworteten Fragebögen ohne Veränderung übernommen.

5.3.2 Frage 1

„Wie viele gynäkologische Operationen werden jährlich in Ihrer Abteilung durchgeführt (exkl. geburtshilflicher Operationen, Curettagen und Konisationen)?“

- < 500
- 500 – 1.000
- > 1.000

Beantwortet: 66

Übersprungen: 0

| Antwortmöglichkeit | Absolut | Relativ | Gruppenbezeichnung |
|------------------------------|-----------|-------------|--------------------|
| < 500 Operationen / Jahr | 9 | 14% | Kleine Abteilung |
| 500-1.000 Operationen / Jahr | 35 | 53% | Mittlere Abteilung |
| > 1.000 Operationen / Jahr | 22 | 33% | Große Abteilung |
| Gesamt | 66 | 100% | |

Tabelle 3 - Frage 1: Antworten

Kommentare: 0

Die Frage 1 wurde von allen 66 Teilnehmern beantwortet. Anhand der jährlich durchgeführten Operationen wurden die Kliniken in drei Gruppen eingeteilt, was eine spätere Differenzierung der Ergebnisse möglich macht.

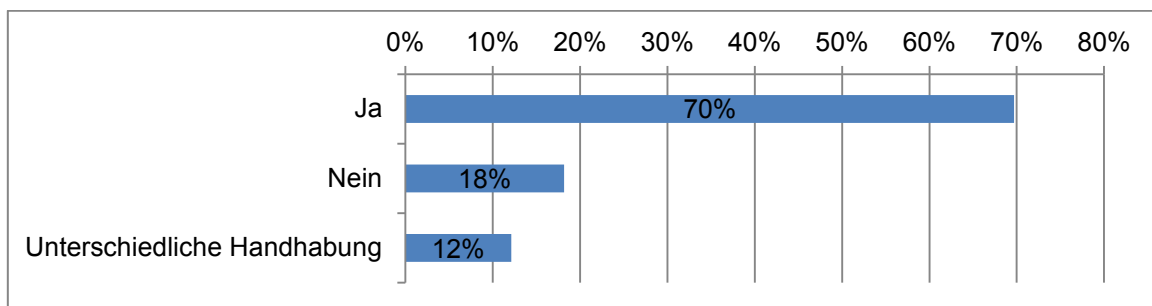
5.3.3 Frage 2

Wird an Ihrer Abteilung Frauen ohne Kinderwunsch die prophylaktische Salpingektomie oder Fimbriektomie bei benignen gynäkologischen Eingriffen (Laparoskopien, Laparotomien, Hysterektomien, Adnexoperationen) routinemäßig angeboten / empfohlen?

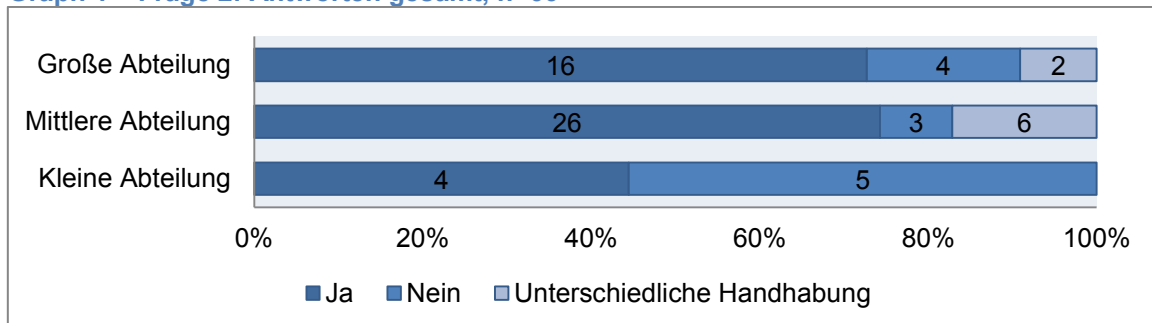
- Ja
- Nein
- Wird von unterschiedlichen ÄrztInnen an unserer Abteilung unterschiedlich gehandhabt.

Beantwortet: 66

Übersprungen: 0



Graph 1 – Frage 2: Antworten gesamt, n=66



Graph 2 – Frage 2: Antworten in Abhängigkeit der Gruppenzugeilug

Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse findet sich im Anhang 8.2.

Kommentare: 4

| Gewählte Antwortmöglichkeit | Gruppe | Freitext |
|-----------------------------|--------------------|--|
| Ja | Mittlere Abteilung | Nicht bei jungen Frauen, wenn anamnestisch zwar kein Kinderwunsch besteht, aber trotzdem aus Sicht des Arztes möglich ist (auch Einschätzung des Arztes ist für die Entscheidungsfindung relevant) |
| Ja | Große Abteilung | Ab PMP |
| Ja | Große Abteilung | Nur bei Hysterektomien |
| Nein | Große Abteilung | Abhängig von Alter |

Tabelle 4 - Frage 2: Kommentare

70% der Befragten gaben an, ihren Patientinnen die prophylaktische Salpingektomie zu empfehlen. 12 weitere Prozent beschrieben, die verschiedenen Ärzte ihrer Abteilung würden unterschiedliche Empfehlungen aussprechen, und 18% empfehlen die prophylaktische Salpingektomie im Rahmen benigner gynäkologischer oder geburtshilflicher Operationen nicht.

3 Abteilungen schränkten ihre Antworten mittels des Kommentarfelds ein und gaben an, die Salpingektomie-Empfehlung sei nicht nur abhängig vom Kinderwunsch (wie in der Frage gestellt), sondern auch von der Prozedur („nur Hysterektomien“) oder vom Alter der Patientin („ab Postmenopause“, „abhängig vom Alter“). Diese drei Kliniken, die Anmerkungen vornahmen, gehören alle der Gruppe der großen Abteilungen an (siehe Tabelle 4).

Die großen und mittleren Abteilungen unterscheiden sich in ihren Antworten kaum voneinander, die kleinen Abteilungen zeigen sich deutlich zurückhaltender mit ihren Empfehlungen für eine Salpingektomie (44%), haben dafür aber immer eine einheitliche Regelung (0%: Wird von den verschiedenen Ärzten unserer Abteilung unterschiedlich gehandhabt).

Sowohl die großen als auch die mittelgroßen Abteilungen empfehlen die prophylaktische Salpingektomie zu etwa 75%. Große Kliniken haben in der Regel eine einheitlichere Regelung bezüglich der Empfehlung (73/% Empfehlung, 18% keine Empfehlung, nur 9% Entscheidung bei den beratenden Ärzten). Mittlere Abteilungen überlassen ein wenig häufiger den Ärzten die Entscheidung über die Empfehlung (17%).

5.3.4 Frage 3

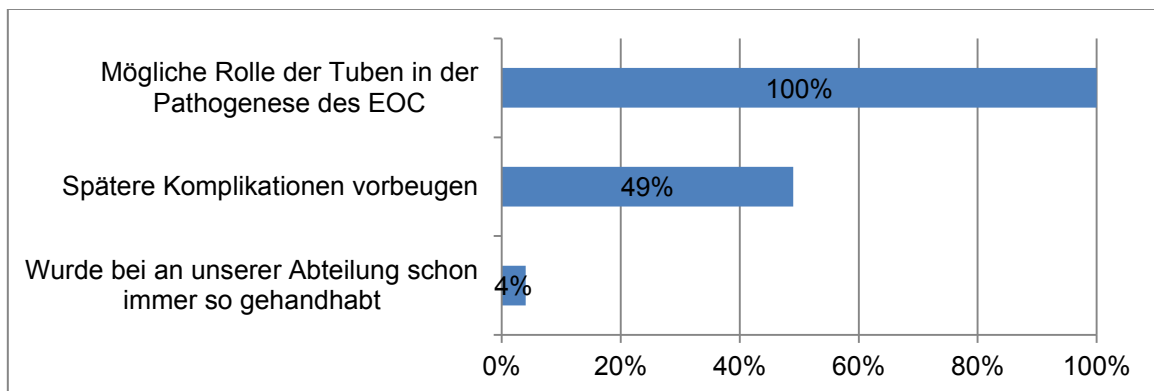
Falls Sie Frage 2 mit "Ja" beantwortet haben: Warum?

Mehrfachnennungen sind möglich. (Wenn Sie nicht mit "Ja" geantwortet haben, überspringen Sie diese Frage bitte.)

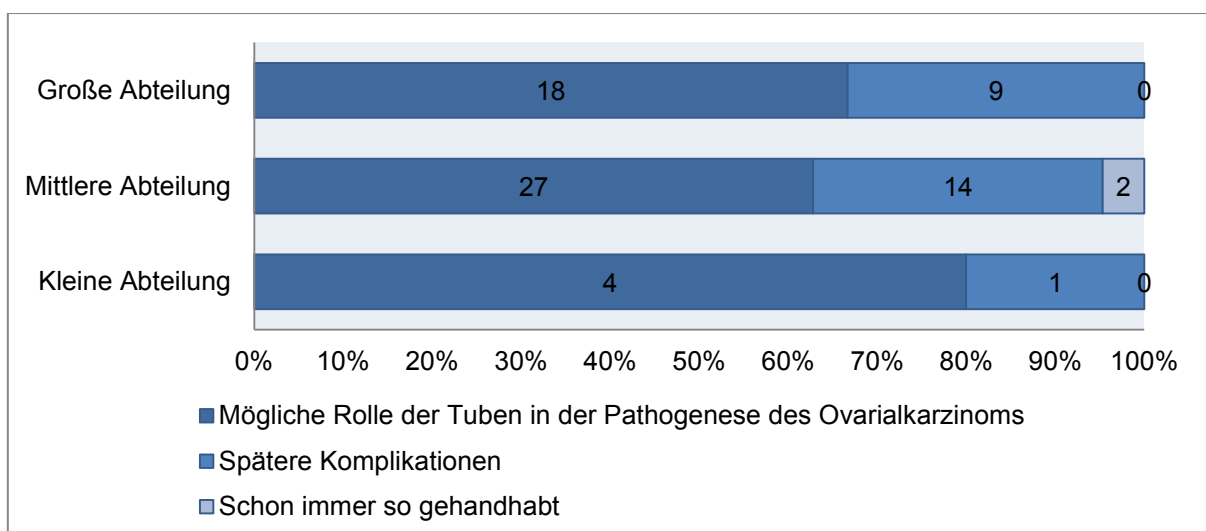
- Wegen der möglichen Rolle der Tuben in der Entstehung des Ovarialkarzinoms.
- Um spätere Komplikationen wie Hydrosalpinx, Tubaria, Adnexitis, Tubenkarzinom etc. zu vermeiden.
- Wurde an unserer Abteilung schon immer so gehandhabt.

Beantwortet: 49

Übersprungen: 17



Graph 3 – Frage 3: n=49, relative Gesamtergebnisse



Graph 4 – Frage 3: Antworten in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit (absolute Zahlen auf den Balken), n=49

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse findet sich im Anhang 8.2.

Kommentare: 1

| Gewählte Antwortmöglichkeit | Gruppe | Freitext |
|---|-----------------|------------------|
| Mögliche Rolle der Tuben in der Pathogenese des Ovarialkarzinoms | Große Abteilung | Erst seit Kurzem |

Tabelle 5 - Frage 3: Kommentare

Diese Frage richtete sich an alle jene Teilnehmer, die Frage 2 mit „Ja“ beantwortet hatten. Alle, die die prophylaktische Salpingektomie empfehlen, gaben an, die prophylaktische Salpingektomie zu empfehlen, weil sie sich der möglichen Rolle der Tuben bei der Pathogenese des Ovarialkarzinoms bewusst sind. Knapp die Hälfte derjenigen, die Frage 3 beantworteten, gab an, mit dieser Empfehlung zusätzlich spätere Tubenpathologien verhindern zu wollen. Nur 2 Abteilungen gaben an, dass diese Empfehlung schon immer bei ihnen Standard sei. Hierbei ist aber zu beachten, dass es sich durch die Mehrfachnennung nur um eine weitere und nicht um die einzige Begründung der Maßnahme handelt.

Zwischen den Abteilungsgrößen gibt es keine relevanten Unterschiede, wie in Graph 4 aufgezeigt wird.

Eine große Abteilung kommentierte, dass sie diese Empfehlung „erst seit Kurzem“ ausspreche. Dieser Kommentar unterstreicht, dass es sich bei dieser Empfehlung um eine relativ neue Denkweise handelt.

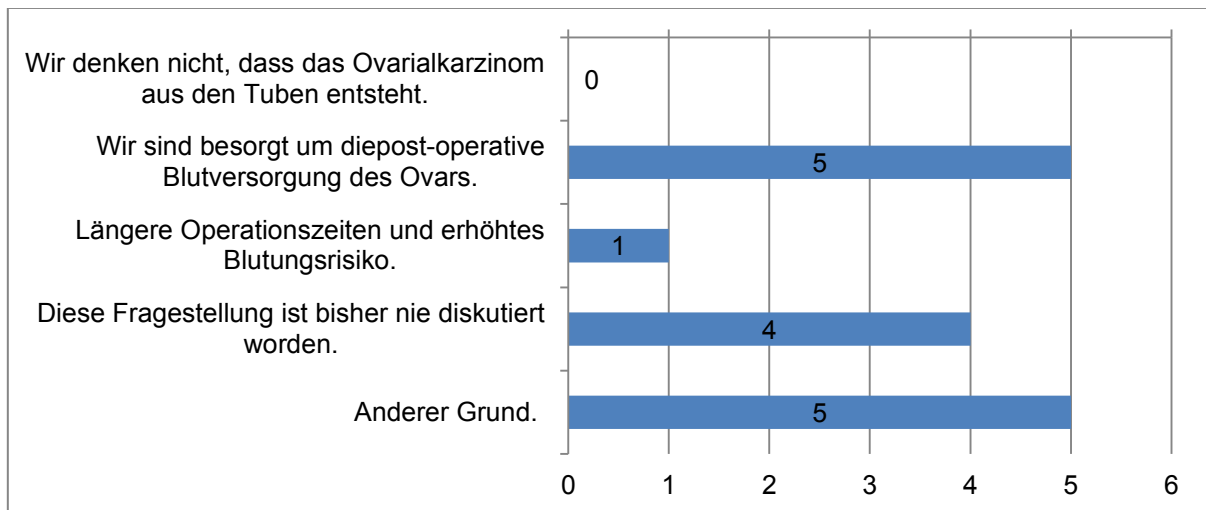
5.3.5 Frage 4

Falls Sie bei Frage 2 "Nein" geantwortet haben: Warum nicht? Mehrfachnennungen sind möglich. (Wenn Sie nicht mit "Nein" geantwortet haben, überspringen Sie diese Frage bitte.)

- Wir denken nicht, dass das Ovarialkarzinom aus den Tuben entsteht.
- Wir sorgen uns um die Blutversorgung des Ovars im Falle einer Entfernung der Tuben.
- Die Tubektomie resultiert in längeren Operationszeiten und erhöht das Risiko einer Blutung.
- Die Fragestellung ist in unserer Abteilung bisher nicht diskutiert worden.
- Anderer Grund (bitte nutzen Sie das untenstehende Kommentarfeld für eine kurze Erläuterung).

Beantwortet: 14

Übersprungen: 52



Graph 5 – Frage 4: Antworten gesamt, n=14, absolute Zahlen

| | Gesamt | | Kleine Abteilung | | Mittlere Abteilung | | Große Abteilung | |
|--|--------|-----------|------------------|----------|--------------------|----------|-----------------|----------|
| | Rel. | Abs. | Rel. | Abs. | Rel. | Abs. | Rel. | Abs. |
| Wir denken nicht, dass das Ovarialkarzinom aus den Tuben entsteht. | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 |
| Wir sind besorgt um die post-operative Blutversorgung des Ovars. | 36% | 5 | 67% | 2 | 40% | 2 | 33% | 1 |
| Längere Operationszeiten und erhöhtes Blutungsrisiko. | 7% | 1 | 33% | 1 | 0% | 0 | 0% | 0 |
| Diese Fragestellung ist bisher nie diskutiert worden. | 29% | 4 | 33% | 1 | 60% | 3 | 0% | 0 |
| Anderer Grund. | 36% | 5 | 0% | 2 | 20% | 1 | 67% | 3 |
| Gesamt | | 14 | | 5 | | 5 | | 4 |

Tabelle 6 - Frage 4: Antworten tabellarisch

Eine Darstellung der Ergebnisse nach Gruppenzugehörigkeit findet sich im Anhang 8.2.

Kommentare: 8

| Gewählte Antwortmöglichkeit | Gruppe | Freitext |
|---------------------------------------|--------------------|---|
| Anderer Grund | Kleine Abteilung | Empfehlung nur dann, wenn ausdrücklich eine "Unterbindung" gewünscht ist |
| Anderer Grund | Kleine Abteilung | Wir warten bis es als Standardtherapie empfohlen wird |
| Anderer Grund | Große Abteilung | Es gibt noch keine Medical evidence dazu. |
| Blutversorgung | Große Abteilung | Eine klare Empfehlung zur routinemäßigen Salpingektomie, (sic!) kann aufgrund der noch nicht bestätigten Hypothese bisher nicht gegeben werden. |
| Blutversorgung + Anderer Grund | Mittlere Abteilung | Datenlage noch nicht konsistent genug. |
| Anderer Grund | Große Abteilung | Es gibt noch keine Medical Evidenz (sic!) dazu. |
| Blutversorgung | Kleine Abteilung | Noch nicht etabliert wenn auch diskutiert |
| Anderer Grund | Große Abteilung | Evtl. später Kinderwunsch |

Tabelle 7 - Frage 4: Kommentare

Diese Frage richtete sich an alle die Teilnehmer, die Frage 2 mit „Nein“ beantwortet hatten. 14 Teilnehmer beantworteten diese Frage. Kein Teilnehmer

gab an, die prophylaktische Salpingektomie nicht zu empfehlen, weil sie nicht an die Vorläuferläsion aus den Tuben glauben. Jeweils 36% gaben an, um die Blutversorgung der Ovarien nach Salpingektomie besorgt zu sein oder andere Gründe zu haben. 29% gaben an, diese Fragestellung sei bislang nicht diskutiert worden. Diese Antwort wurde nur von kleinen und mittelgroßen Abteilungen gegeben. Fünf Primarii gaben im Kommentarfeld an, noch keine Empfehlung auszusprechen, da es bislang noch keine ausreichende Datenlage bzw. Medical Evidence gäbe (Tabelle 7). Insgesamt kann kein einheitlicher Grund für die Nicht-Empfehlung der Salpingektomie festgestellt werden. Die Gründe für die Ablehnung sind vielfältig und unabhängig von der Größe der Abteilung.

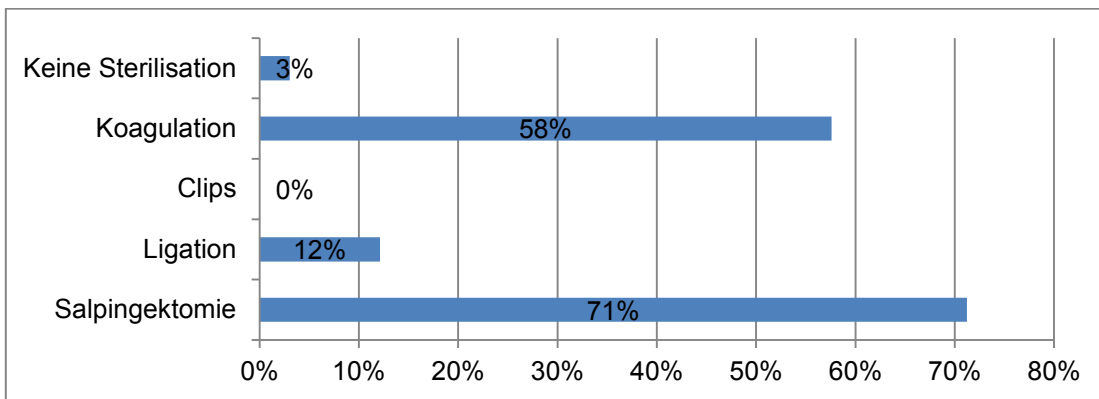
5.3.6 Frage 5

Im Falle einer Sterilisation (ohne gleichzeitigen Kaiserschnitt): Wie wird die Tubensterilisation an Ihrer Abteilung durchgeführt?

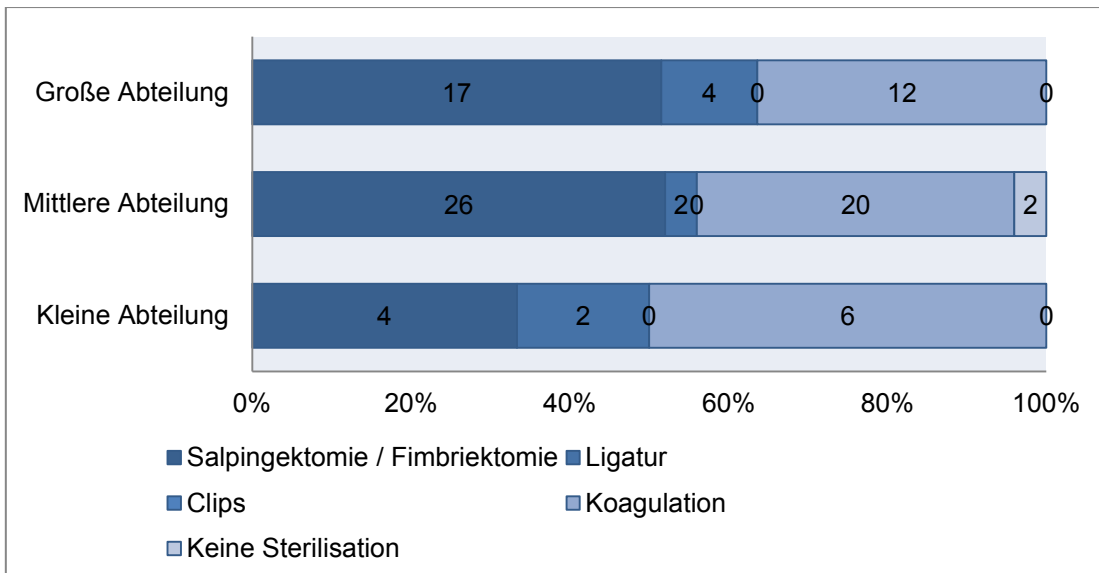
- Salpingektomie oder Fimbriektomie
- Ligatur
- Clips
- Koagulation
- Wir führen an unserer Abteilung keine Sterilisationen durch.

Beantwortet: 66

Übersprungen: 0



Graph 6 – Frage 5: Antworten gesamt, n=66, relative Zahlen



Graph 7 – Frage 5: Antworten in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit, Mehrfachnennungen möglich, n=66, Absolute Zahlen auf den Balken.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse findet sich im Anhang 8.2.

Kommentare: 8

| Gewählte Antwortmöglichkeit | Gruppe | Freitext |
|---|--------------------|---|
| Koagulation | Große Abteilung | Bei uns wird die Tube koaguliert und durchtrennt |
| Koagulation | Große Abteilung | Koagulation und Durchtrennung |
| Koagulation | Kleine Abteilung | Koagulation und Durchtrennung |
| Salpingektomie / Fimbriektomie | Große Abteilung | Aber erst seit einiger Zeit |
| Salpingektomie / Fimbriektomie + Koagulation | Mittlere Abteilung | Mit Einverständnis der Pat. Salpingektomie (das ist fast immer so), sonst Koagulation |
| Salpingektomie / Fimbriektomie + Koagulation | Mittlere Abteilung | Den Frauen wird die prophylaktische Salpingektomie angeboten, bei negativer onkologischer Familienanamnese oder Ablehnung der Patientin wird eine Tubenkoagulation durchgeführt |
| Salpingektomie / Fimbriektomie + Koagulation | Mittlere Abteilung | Koagulation und Durchtrennung |
| Salpingektomie / Fimbriektomie + Koagulation | Mittlere Abteilung | Üblicherweise spätestens ab 35j Salpingektomie (operative Refertilationschancen schlechter als bis 35 J.) |

Tabelle 8 - Frage 5: Kommentare

Die Frage wurde von allen 66 Teilnehmern beantwortet. Mit 71% ist die Salpingektomie die an den meisten Kliniken verwendete Sterilisationsmethode (nicht im Rahmen des Kaiserschnittes), gefolgt von der Koagulation mit 58%. Clips werden von den befragten Kliniken gar nicht mehr verwendet und auch die Ligatur ist mit nur 12% selten an Kliniken in Österreich. Die kleinen Abteilungen koagulieren die Tuben häufiger als dass sie eine Salpingektomie durchführen (Graph 7).

Das Kommentarfeld wurde 8 mal genutzt. Vier mal wurde erläutert, dass im Rahmen der Koagulation die Tube zusätzlich durchtrennt werde, wie in Tabelle 8 angeführt wird.

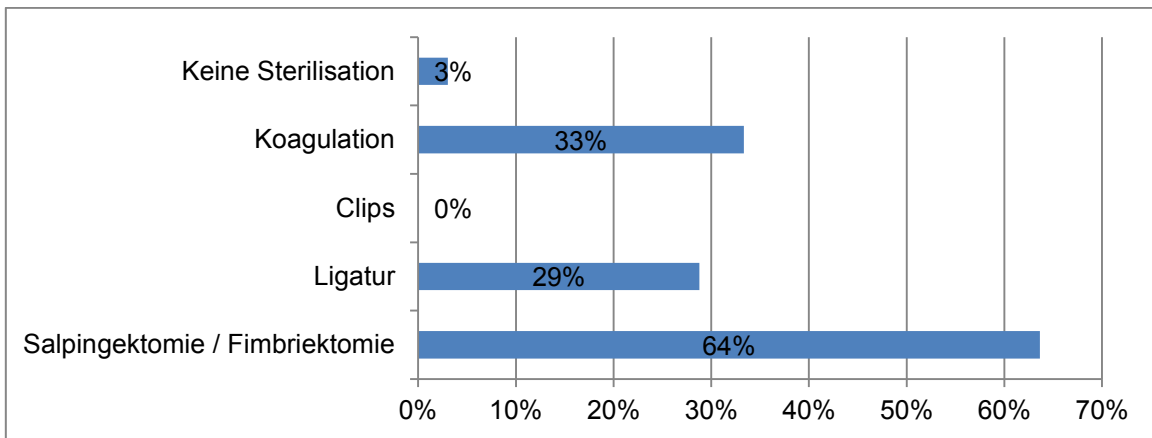
5.3.7 Frage 6

Im Falle einer Sterilisation im Rahmen eines Kaiserschnittes: Wie wird die Tubensterilisation an Ihrer Abteilung durchgeführt?

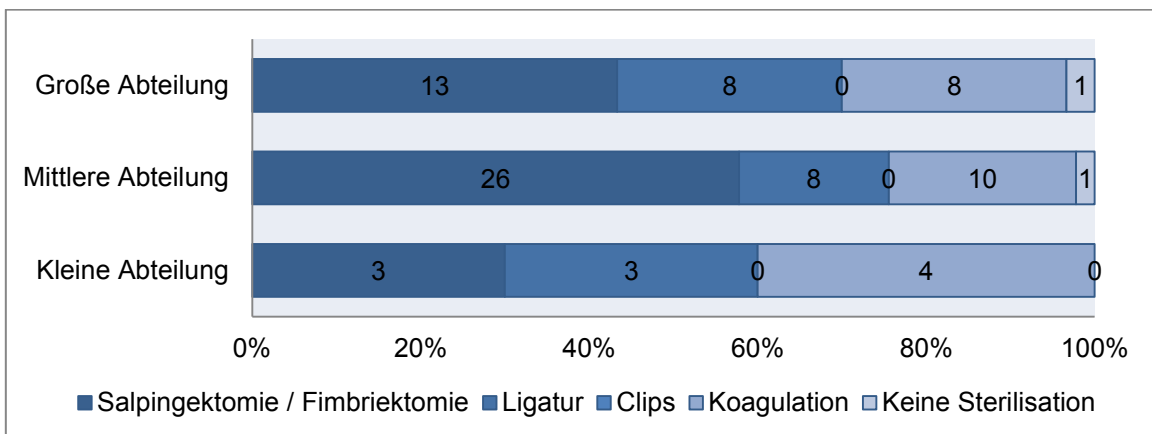
- Salpingektomie oder Fimbriektomie
- Ligatur
- Clips
- Koagulation
- Wir führen an unserer Abteilung keine Sterilisationen durch.

Beantwortet: 66

Übersprungen: 0



Graph 8 – Frage 6: Antworten gesamt, n=66



Graph 9 – Frage 6: Antworten in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit, Mehrfachnennungen möglich, n=66, absolute Zahlen auf den Balken.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse findet sich im Anhang 8.2.

Kommentare: 9

| Gewählte Antwortmöglichkeit | Gruppe | Freitext |
|---|--------------------|---|
| Koagulation | Große Abteilung | Koagulation und Durchtrennung |
| Koagulation | Kleine Abteilung | Koagulation und Durchtrennung |
| Ligatur | Mittlere Abteilung | Gewinnung einer Histologie aus forensischen Gründen |
| Ligatur + Koagulation | Große Abteilung | Partielle Tubektomie mit Ligatur |
| Salpingektomie / Fimbriektomie | Große Abteilung | Aber erst seit einiger Zeit |
| Salpingektomie / Fimbriektomie + Ligatur + Koagulation | Mittlere Abteilung | Nur bei St.p. wiederholten Sectios bei medizinischer Indikation |
| Salpingektomie / Fimbriektomie + Koagulation | Mittlere Abteilung | Den Frauen wird die prophylaktische Salpingektomie angeboten, bei negativer onkologischer Familienanamnese oder Ablehnung der Patientin wird eine Tubenkoagulation durchgeführt |
| Salpingektomie / Fimbriektomie + Koagulation | Mittlere Abteilung | Koagulation und Durchtrennung |
| Salpingektomie / Fimbriektomie + Ligatur | Mittlere Abteilung | Üblicherweise spätestens ab 35j (sic!) Salpingektomie. (operativ. Refertilitätschancen schlechter als bis 35) |

Tabelle 9 - Frage 6: Kommentare

Auch diese Frage wurde von allen 66 Teilnehmern bearbeitet. Mehrfachnennungen waren möglich.

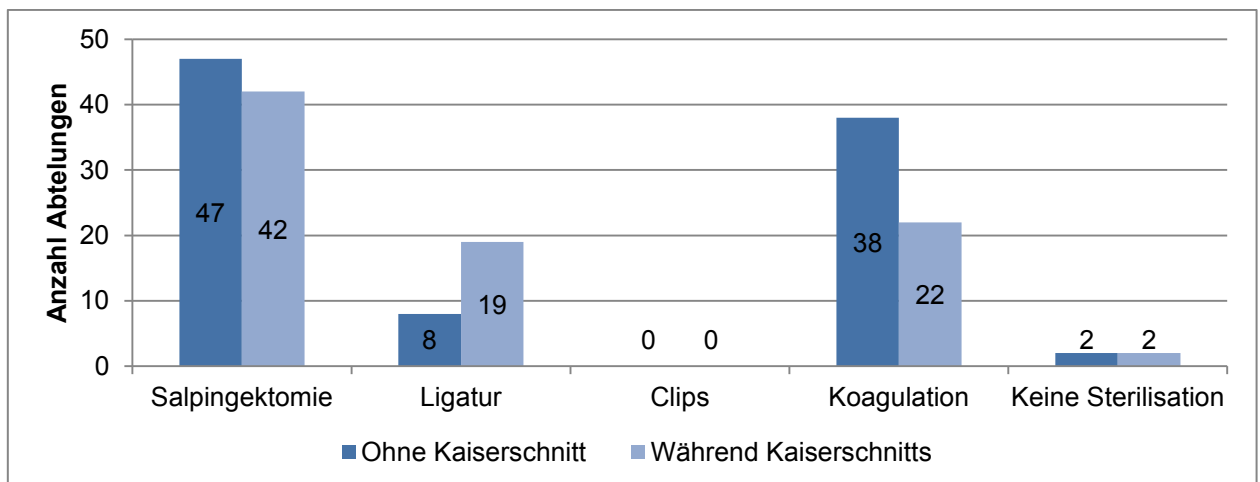
Die Salpingektomie wurde mit 64% auch im Rahmen eines Kaiserschnittes als häufigste Sterilisationsmethode in Österreich angegeben. Die Koagulation (33%) und die Ligatur (29%) sind die nächst häufigen. Clips werden nirgends verwendet. 3% der befragten Kliniken führen keine Sterilisationen durch.

Die mittelgroßen Kliniken führen in 74% der Fälle eine Salpingektomie durch, die kleinen in 64% und die großen in 59%. Besonders die mittleren Abteilungen gaben an, die Salpingektomie in Kombination mit Koagulation oder Ligatur anzuwenden. Eine große Abteilung führte an, die Politik bezüglich einer Empfehlung für die prophylaktische Salpingektomie erst vor Kurzem eingeführt zu haben (siehe Tabelle 9).

Die kleinen Abteilungen führen in etwa zu gleichen Teilen Salpingektomie, Koagulation oder Ligaturen zur Sterilisation während eines Kaiserschnittes durch, wie Graph 9 entnommen werden kann.

Stellt man die Ergebnisse der Fragen 5 und 6 gegenüber, wie in Graph 10 dargestellt, so fällt auf, dass die Salpingektomie in etwa gleich häufig zu Sterilisationszwecken durchgeführt wird. Die Ligatur ist aber während eines Kaiserschnittes sehr viel häufiger als bei einer reinen Sterilisation (29% während Kaiserschnitt, 12% reine Sterilisation). Bei reinen Sterilisationen wird dafür fast doppelt so häufig koaguliert, wie bei einem gleichzeitigen Kaiserschnitt (58% reine Sterilisation, 33% während Kaiserschnitt).

Insgesamt werden bei der Sterilisation während eines Kaiserschnitts verschiedene Techniken und in größeren Kombinationen angewandt als bei der reinen Sterilisation.



Graph 10 - Antworten Frage 5 und Frage 6 in der Gegenüberstellung.

5.3.8 Internationaler Vergleich

2013 führten Gill et al. (178) eine vergleichbare Studie unter Gynäkologen in den USA durch. 54% der Antwortgeber sagten aus, dass sie im Zuge von Hysterektomien auch eine bilaterale Salpingektomie durchführen. 75% davon gaben an, dieses mit der Absicht der Risikoreduktion für ein späteres Ovarialkarzinom zu tun. Von den 45,5%, die keine BLS durchführen, gaben 69,4% an, keinen Vorteil für die Patientin darin zu sehen. 58% der Befragten gaben weiter an, die BLS für die beste Sterilisationsmethode für Frauen über 35 Jahren zu halten. Dennoch nutzen nur 7,2% sie als reine Sterilisationsmethode.

Venturella et al. (179) erhoben vergleichbare Daten 2015 in Italien. Dort gaben 80% der Befragten an, eine BLS während einer Hysterektomie durchzuführen. Von den 20%, die dies nicht tun, gab die Hälfte an, darin keinen Nutzen für die Patientinnen zu sehen. Nur 4,5% der Gynäkologen, die an der Umfrage teilnahmen, haben noch nie von der BLS gehört. Die Autoren räumen aber selber ein, dass die Verteilung ihrer Studienteilnehmer nicht repräsentativ gewesen sei. Reade et al. (180) führten 2013 eine Erhebung unter kanadischen Gynäkologen durch. Auch sie bemängeln die nicht-repräsentative Rücklaufquote von nur 25%. Von ihren Befragten gaben 90% an bereits von der BPS gehört zu haben. 38% sind aber skeptisch, ob Patientinnen einen Vorteil von dieser Prozedur haben. 37% gaben an, dass sie nicht wüssten, ob es Hinweise dafür gibt, dass das HGSC aus den Tuben entsteht.

| | Potz et al. (unveröffentlicht) | Gill et al. (2013) (178) | Venturella et al. (2015) (179) | Reade et al. (2013) (180) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Jahr der Erhebung | 2014 | 2013 | 2015 | 2013 |
| Anzahl der Befragten | 66 | 234 | 479 | 192 |
| BLS während benigner gyn. Operationen | 70% | 54% | 80% | 45% |
| Zweifel an Nutzen der BLS für die Patientin | 13,6% ⁴ | 31,6% | 10% | 38% |
| Noch nie von BLS gehört | k.A. | k.A. | 4,5% | 10% |

Tabelle 10 - Gegenüberstellung vergleichbarer, internationaler Studien – eigene Darstellung

5.4 Interpretation

66 der 75 kontaktierten Abteilungen beantworteten die Umfrage innerhalb des vorgegebenen zeitlichen Rahmens vollständig. Die Rücklaufquote beträgt damit 88%. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch Nicht-Teilnahme konnten wir nicht erkennen, da sowohl Kliniken aus der Peripherie als auch dem städtischen

⁴ Antworten „Wir sorgen uns um die Blutversorgung des Ovars im Falle eine Entfernung der Tuben.“, „Die Tubektomie resultiert in längeren Operationszeiten und erhöht das Risiko einer Blutung.“ Und / oder „Die Fragestellung ist in unserer Abteilung bisher nicht diskutiert worden.“, n=9

Bereich aller drei Größengruppen nicht teilnahmen. Damit ist eine hohe Validität, wenn auch nicht zwangsläufig eine Repräsentativität, der Aussagen gegeben.

Von den teilnehmenden Abteilungen empfahlen 70% (46/66) die prophylaktische Salpingektomie bereits Ende 2014. Warum die kleineren Abteilungen einer prophylaktischen Salpingektomie eher zurückhaltend gegenüberstehen, ist rein spekulativ und kann nur durch eine genauere Befragung eruiert werden. Möglich wäre, dass die kleineren Kliniken eher konservative Einstellungen vertreten und weniger Zugang zu neuen Studien und Forschungsergebnissen haben. Dafür spräche, dass zwei kleine Abteilungen in Frage 4 kommentierten, sie warteten auf eine offizielle Empfehlung, während eine angab, die Fragestellung sei bisher nie aufgekommen, und 2 weitere sich besorgt um die Blutversorgung der Ovarien nach einer Salpingektomie zeigten. Dieses konnte bisher, wie in 4.3.5 erläutert, aber nicht nachgewiesen werden. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass nur 3 Primarii kleiner Abteilungen Frage 4 beantworteten und die Stichprobe damit sehr klein und kaum aussagekräftig ist.

Außerdem bleibt zu bedenken, dass 12% der Primarii die Umfrage überhaupt nicht beantwortet haben. Wenn man dieses auf ein möglicherweise mangelndes Interesse an der Thematik der prophylaktischen Salpingektomie zurückführt, so muss insgesamt von mehr Kliniken, die vermutlich keine Empfehlung aussprechen, ausgegangen werden.

Frage 4 wurde von nur 14 Teilnehmern beantwortet und achtmal kommentiert. Dies zeigt die Kontroversität dieser Thematik. Auffallend ist, dass keiner der Befragten (0%) angibt, nicht zu glauben, „dass das Ovarialkarzinom aus den Tuben entsteht“. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass zumindest alle Befragten bereits von der neuen Pathogenesetheorie gehört haben.

Weshalb die Umfrageteilnehmer von einer Empfehlung für die prophylaktische Salpingektomie Abstand nehmen, ist weniger einheitlich. Fünf gaben an, um die Blutversorgung des Ovars nach Entfernung der Tuben besorgt zu sein. Diese Aussage wurde von Abteilungen aus allen drei Gruppen gegeben (je 2 kleine und mittlere Abteilungen, einmal von einer großen). Vier sagten aus, diese Fragestellung sei innerhalb der Abteilung nie thematisiert worden. Diese Angabe

wurde nur von drei mittleren Abteilungen (4,5% der Gesamtbefragten) und einer kleinen (1,5% der Gesamtbefragten) gemacht. Größere Abteilungen scheinen diese Fragestellung bereits thematisiert zu haben. Eine kleine Klinik gibt an, um ein erhöhtes Blutungsrisiko und längere Operationszeiten besorgt zu sein und deshalb keine Empfehlung auszusprechen. Diese Antwort wurde zusätzlich zur Sorge um die ovarielle Blutversorgung ausgewählt.

Drei weitere Abteilungen wählten keine der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten der Frage 4 aus, kommentierten die Frage allerdings im Freitextfeld. Als weitere Gründe gegen eine Empfehlung wurde viermal die mangelnde „Medical evidence“ zum Zeitpunkt der Umfrage genannt. Drei dieser Kliniken gehören der Gruppe der großen Abteilungen an, eine der mittleren. Eine kleine Abteilung gab an, zu „warten, bis es als Standardtherapie empfohlen wird“. Dies kann als Zeichen dafür zu werten sein, dass die Abteilungen sich der Thematik zwar bewusst sind, aber ohne offizielle Empfehlung keine eigenmächtige Änderung der geltenden Regelungen vornehmen wollen.

Die Antworten zur Frage 4 fallen im Vergleich zur Frage 3 recht heterogen aus. Die Befragten, die eine Empfehlung aussprechen, sind sicher, warum sie das tun. Anders die Kliniken, die keinen einheitlichen Grund gegen die Empfehlung angeben: Sie äußern eher generelle Bedenken, haben diese Thematik schlichtweg noch nie erörtert oder ziehen es vor, auf eine offizielle Empfehlung zu warten.

Ein Schwachpunkt dieses Fragebogens ist, dass nicht elektronisch vorgegeben wurde, ob Frage 3 oder 4 beantwortet werden sollte, oder vorgegeben wurde, welche Frage im Falle einer uneinheitlichen Politik beantwortet werden sollte. Dadurch kam es zu einer unterschiedlichen Anzahl von Angaben bezüglich einer Nicht-Empfehlung (n=12) und der Bearbeitung der Frage 4 (n=14). Auch die Teilnehmer, die in Frage 2 angaben, die Entscheidungen für oder gegen eine Empfehlung ihren Ärzten zu überlassen, beantworteten teilweise Frage 3 oder 4, was zu Unstimmigkeiten in der Anzahl der Befragten führte.

Die Fragen 5 und 6 wenden sich einer etwas anderen Thematik zu. Sie erfassen die Operationsmethode der Sterilisation ohne bzw. im Zusammenhang mit Kaiserschnitt. Es macht daher Sinn, die beiden Fragen parallel zu betrachten.

Grundsätzlich werden bei beiden Eingriffen die gleichen Methoden angewendet. Da 70% der Befragten die prophylaktische Salpingektomie empfehlen, ist es nicht verwunderlich, dass die Salpingektomie und Fimbriektomie die am häufigsten verwendete Methode zur Sterilisation in Österreich ist (71% während eines Kaiserschnitts, 64% ohne Kaiserschnitt). Unterschiede gibt es lediglich in der Verteilung der Alternativmethoden (siehe Graph 10). Während beim Kaiserschnitt mit gleichzeitiger Sterilisation je ein Drittel der Befragten Koagulation oder eine Tubenligatur anwendet, nutzen im Falle einer reinen Sterilisation die Befragten die Koagulation mit 58% deutlich häufiger als die Ligatur (12%).

Erneut fällt außerdem auf, dass die kleinen Abteilungen sich in ihren Angaben von den mittleren und großen Abteilungen unterscheiden. Die Koagulation ist in kleinen Kliniken bei beiden Eingriffen die häufigste Sterilisationsmethode (4 bzw. 3 /9), die Salpingektomie und Ligatur sind während eines Kaiserschnitts gleich häufig, bei einer reinen Sterilisation sogar seltener.

Außerdem zeigt sich, dass Clips gar nicht mehr verwendet werden. Warum das so ist, ist durch diese Befragung nicht zu beantworten und müsste in einer gesonderten Befragung erhoben werden.

Auch die Gründe für die unterschiedlichen Sterilisationsmethoden während eines Kaiserschnittes und zur Durchführung eines Eingriffes zur Sterilisation allein sind rein spekulativ. Denkbar ist aber, dass aufgrund des verschiedenen Zugangswegs (Laparotomie beim Kaiserschnitt versus meist laparoskopisch durchgeführte Sterilisation) anderen Methoden der Vorzug gegeben wird. Eine klare Aussage kann aber auch hier nur die Durchführung weiterer Befragungen bringen.

Zwei mittlere Kliniken gaben an, keine reinen Sterilisationen durchzuführen. Eine große Abteilung gab an, keine Sterilisationen im Rahmen von Kaiserschnitten durchzuführen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Universitätskliniken für Gynäkologie und Geburtshilfe jeweils einzeln befragt wurden.

Das Kommentarfeld wurde bei beiden Fragen bezüglich der Sterilisationsmethode mehrfach genutzt. Die häufigste Anmerkung ist, dass bei einer Koagulation zusätzlich die Tuben durchtrennt würden. Außerdem bemerkten einige Kliniken, dass die Salpingektomie an medizinische Indikation gebunden sei und ansonsten zur herkömmlichen Methode der Koagulation oder Ligatur gegriffen werde. Interessant wäre, zu erheben, wie die jeweiligen Kliniken die Indikation definieren.

Im internationalen Vergleich besitzt die Erhebung trotz ihrer geringen Fallzahl eine deutlich Stärke in der hohen Antwortrate. 66 Teilnehmer entsprechen beinahe der Grundgesamtheit (zu 88%). Damit ist eine hohe Validität, wenn auch nicht zwangsläufig eine Repräsentativität, der Aussagen gegeben.

Da 70% der befragten österreichischen Abteilungen die inzidentelle Salpingektomie im Rahmen benigner gynäkologischer Operationen empfehlen, liegt Österreich im internationalen Vergleich hinter Italien (80%), aber vor den USA und Kanada. Im Gegenzug zur italienischen Studie waren die Teilnehmer der österreichischen Erhebung gleichmäßig über das ganze Land verteilt und beinhalteten sowohl große als auch kleine Abteilungen.

In der Frage des Nutzen einer prophylaktischen Salpingektomie für die Patientin sind erneut die Italiener und Österreicher davon überzeugt, während die Amerikaner und Kanadier eher kritisch eingestellt sind.

Zu den Schwächen dieser Studie zählt, dass es sich um eigene Angaben der Befragten und nicht um statistische Daten der jeweiligen Kliniken handelt. Die Fragebögen wurden zwar an die jeweiligen Dienst-Mail-Adressen der Primarii verschickt, jedoch gab es keine Kontrolle zur Identifizierung der Personen, um zu verhindern, dass Dritte den Bogen ausfüllen, .

Zu den Stärken der Studie zählen die einheitliche Stichprobe, also alle öffentlichen gynäkologischen und geburtshilflichen Abteilungen Österreichs, die klare Rückschlüsse auf eine bestimmte Probenpopulation innerhalb der in der Umfrage gestellten Fragen ermöglicht. Weiterhin liegen uns keine Informationen oder Daten vor, dass diese Population jemals zuvor zu diesem Thema befragt worden ist, was unsere Daten auch international einzigartig macht.

Allerdings liegen auch keine älteren Daten zum Vergleich vor, die eine Interpretation über die klinischen Auswirkungen der Idee der prophylaktischen Salpingektomie in Österreich zulassen.

Wir spekulieren zwar, dass das Wissen um die Pathogenese der EOC dazu beigetragen hat, dass die prophylaktische Salpingektomie in weiten Teilen Österreichs empfohlen wird (vgl. Graph 3: 100% „Wegen der möglichen Rolle der Tuben in der Entstehung des Ovarialkarzinoms.“), können aber nur aufgrund der Kommentare davon ausgehen, dass diese Empfehlung noch relativ neuartig ist. Weitere Erhebungen wären notwendig, um dies beweisen zu können.

5.5 Ausblick

Unsere Erhebung wurde Ende 2014 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt gab es in Österreich keine offizielle Empfehlung zum Umgang mit den Tuben im Rahmen benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Operationen. Ein knappes Jahr später, im September 2015, veröffentlichte die OEGGG gemeinsam mit der österreichischen AGO und ÖGP ein Empfehlungsschreiben, die prophylaktische Salpingektomie als Präventionsmittel des epithelialen Ovarialkarzinoms bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung im Rahmen benigner gynäkologischer und geburtshilflicher durchzuführen. Eine erneute Befragung der gleichen Probanden in einigen Jahren wäre erstrebenswert, um eine Veränderung der klinischen Routine, die bisher nur spekulativ ist, nachweisen zu können.

Auch die deutsche AGO nahm bislang, auch wegen dem vergleichsweise geringen Effekt, wie in 4.3.5.3 errechnet, Abstand von einer universellen Empfehlung für die prophylaktische Salpingektomie. Die Entscheidung sei individuell und präoperativ gemeinsam mit der Patientin nach Aufklärung über die möglichen Risiken und Nutzen zu treffen (177).

Langzeitstudien über den Outcome nach prophylaktischer Salpingektomie sind vonnöten, um über Kosten und Nutzen dieser Prozedur endgültig entscheiden zu können. In der Zwischenzeit scheint der potentielle Vorteil einer inzidentellen Salpingektomie groß genug zu sein, um den Eingriff mit den entsprechenden Patientinnen mindestens zu besprechen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Intensive, interdisziplinäre Forschung in den letzten 15 Jahren führte zu der Entdeckung von malignen Zellen in den Fimbrienen der Tuben und weiter zu der Theorie des ‚Dualistischen Modells‘ der Pathogenese der Ovarialkarzinome. Die Tumore des Ovars werden demnach in zwei Typen unterteilt. Die selteneren Typ-I-Tumore zeichnen sich durch eine vergleichsweise gute Prognose, die Beschränkung auf ein Ovar, die schrittweise Entwicklung aus klar definierten Vorstufen und typische Mutationen wie KRAS, BRAF, ARID1A und PTEN aus. Typ-II-Tumore hingegen sind sehr aggressiv, weisen häufig Mutationen in den BRCA-Genen und TP53 auf, befinden sich bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium und haben eine deutlich schlechtere Prognose.

Diese neue Einteilung bringt klinische Implikationen nach sich. Es stellt sich zum Beispiel die Frage, ob die klassische Hierarchie der Ovarialkarzinome überdacht werden muss und die Typ-II-Karzinome den sekundären Karzinomen des Ovars zugeschrieben werden müssten. Weiter ergeben sich neue Screening- und Präventionsansätze aus diesem neuen Krankheitsverständnis.

Das neue Paradigma der epithelialen Ovarialkarzinome brachte auch die Idee der prophylaktischen Salpingektomie im Rahmen benigner gynäkologischer und geburtshilflicher Operationen auf. Es finden sich keine Anzeichen dafür, dass die Entfernung der Tuben bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung die Morbidität erhöht oder sich auf den postoperativen Hormonhaushalt und damit auf die Lebensqualität der Patientinnen auswirkt. Tatsächlich zielt die Salpingektomie nicht nur darauf ab, epithelialen Ovarialkarzinomen vorzubeugen, sondern auch darauf, postoperative Tubenpathologien wie Hydrosalpinx zu verhindern. Die Patientinnen könnten also durchaus von einer Erweiterung der Operation um eine Salpingektomie durchaus profitieren.

Zum Zeitpunkt unserer empirischen Erhebung zu den Vorgehensweisen bezüglich inzidenteller (prophylaktischer) Salpingektomie bei gynäkologisch-geburtshilflichen Operationen in Österreich im Jahr 2014 gab es keine offizielle, österreichische Empfehlung für eine gleichzeitige inzidentelle Salpingektomie. Eine solche Empfehlung wurde erstmalig im September 2015, also nach Durchführung unserer Erhebung, von OEGGG, ÖGP und der österreichischen AGO ausgesprochen.

Dennoch konnten wir feststellen, dass ein Großteil der österreichischen Abteilungen (70%) die BLS im Rahmen anderer gynäkologischer Operationen bereits empfehlen. Wir konnten weiterhin Unterschiede der Vorgehensweisen zwischen unterschiedlich großen Abteilungen feststellen. Unserer Umfrage nach empfehlen die Abteilungen, die weniger als 500 Operationen pro Jahr durchführen, die prophylaktische Salpingektomie deutlich weniger häufig als die Abteilungen, die mehr als 500 Operationen pro Jahr angeben.

Wir können eine gewisse Unsicherheit bei Kliniken beschreiben, die die prophylaktische Salpingektomie nicht empfehlen. Die Gründe für die Ablehnung sind uneinheitlich, der Gesamtkonsens ist allerdings, dass die Abteilungen ihre Richtlinien nicht eigenständig ändern wollen, sondern eine Empfehlung von offizieller Stelle abwarten wollen.

Auch als Sterilisationsmethode war die Salpingektomie Ende 2014 bei den Befragten weit verbreitet. Sowohl beim Kaiserschnitt als auch beim reinen Sterilisationseingriff ist sie die als am häufigsten verwendete Methode angegeben. Es liegen zwar keine vergleichbaren Daten älteren Datums vor, aber die Kommentare der Umfrageteilnehmer lassen den Schluss zu, dass der Paradigmen-Wechsel auch zu einem Wechsel der klinischen Vorgehensweisen in Bezug auf Sterilisationsmethodik und prophylaktischer Salpingektomie geführt hat. Langzeitstudien über den Outcome nach prophylaktischer Salpingektomie sind vonnöten, um über Kosten und Nutzen dieser Prozedur endgültig entscheiden zu können. In der Zwischenzeit scheint der potentielle Vorteil einer inzidentellen Salpingektomie groß genug zu sein, um den Eingriff mit den entsprechenden Patientinnen mindestens zu besprechen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol*. 2009 Apr;3(2):165–70.
2. Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011 Jul;42(7):918–31.
3. Statistic Austria. Krebserkrankungen - Eierstock (C56) [Internet]. 2015 [cited 2015 Mar 10]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/eierstock/index.html
4. Daly M, Drescher CW, Yates MS, Jeter JM, Karlan BY, Alberts DS, et al. Salpingectomy as a Means to Reduce Ovarian Cancer Risk. *Cancer Prev Res*. 2015;1–22.
5. Eurostat. Eurostat - Malignancies of the Ovaries [Internet]. 2015. Available from: <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu>
6. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie*. 5. ed. Urban & Fischer; 2012. 755-760 p.
7. Sedlacek H-H. *Onkologie - Die Tumorerkrankungen des Menschen*. 1st ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2013. 624-637 p.
8. Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli OR. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 2014. 111-112 p.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
10. Meinhold-Heerlein I, Hauptmann S. The heterogeneity of ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):237–9.
11. Kuhn E, Kurman R, Ie-Ming Shih. Ovarian Cancer Is an Imported Disease : Fact or Fiction ? *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2012;1(1):1–9.
12. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie*. 5. ed. Urban & Fischer; 2012. 126 p.
13. PathologyOutlinesInc. Ovary Tumor - General WHO Classification of Ovarian Neoplasms [Internet]. 2013. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>
14. Girolimetti G, Perrone AM, Santini D, Barbieri E, Guerra F, Ferrari S, et al. BRCA-Associated Ovarian Cancer: From Molecular Genetics to Risk Management. *Biomed Res Int*. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014:1–11.
15. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(5):454–68.
16. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Grönberg H, Björck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol*. 2011 Jun 1;121(3):462–5.
17. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24.
18. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I, Shih I, Hopkins J, Institutions M. Precursors of ovarian cancer in the fallopian tube: Serous tubal intraepithelial carcinoma – an update. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(1):6–11.
19. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127:73–9.
20. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. ENGLAND; 1971 Jul;2(7716):163.
21. Kotsopoulos J, Terry KL, Poole EM, Rosner B, Murphy M a, Hecht JL, et al. Ovarian cancer risk factors by tumor dominance, a surrogate for cell of origin. *Int J Cancer*. 2013 Aug 1;133(3):730–9.
22. Whittmore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case -Control Studies II. Invasive Epithelial Ovarian Cancers in White Women. *Am J Epidemiol*. 1992;136(10):1184–203.
23. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. Netherlands; 2007 Jun;18(5):517–23.

24. Chiaffarino F, Parazzini F, Bosetti C, Franceschi S, Talamini R, Canzonieri V, et al. Risk factors for ovarian cancer histotypes. *Eur J Cancer*. 2007 May;43(7):1208–13.
25. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep;191(3):733–40.
26. 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 Jan 26;371(9609):303–14.
27. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):139–47.
28. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010 Aug;46(12):2275–84.
29. Schildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. Relationship Between Lifetime Ovulatory Cycles and Overexpression of Mutant p53 in 932 Epithelial Ovarian Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1997 Jul 2;89(13):932–8.
30. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O. The effect of bisphosphonates on the risk of endometrial and ovarian malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014 May;133(2):309–13.
31. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):192–8.e3.
32. Ness RB, Dodge RC, Edwards RP, Baker JA, Moysich KB. Contraception methods, beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer. *Ann Epidemiol*. 2011 Mar;21(3):188–96.
33. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz G a., Rosner B a., Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):894–901.
34. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. England; 2009 Sep;19(3):398–405.
35. SCHILDKRAUT J. Epithelial Ovarian Cancer Risk Among Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996 Oct;88(4):554–9.
36. Zhou Y, Chlebowski R, LaMonte MJ, Bea JW, Qi L, Wallace R, et al. Body mass index, physical activity, and mortality in women diagnosed with ovarian cancer: Results from the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol*. 2014 Apr;133(1):4–10.
37. Brändstedt J, Nodin B, Manjer J, Jirström K. Anthropometric factors and ovarian cancer risk in the Malmö Diet and Cancer Study. *Cancer Epidemiol*. 2011 Oct;35(5):432–7.
38. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):641–51.
39. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998;92(98):472–9.
40. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)*. 2007 May 19;369(9574):1703–10.
41. Sit AS., Modugno F, Weissfeld JL, Berga SL, Ness RB. Hormone Replacement Therapy Formulations and Risk of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2002 Aug;86(2):118–23.
42. Stauber M, Weyerstahl T. *Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. ed. Thieme Verlag; 2005. 283-300 p.
43. Owen P, Drife J. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2nd ed. Magowan B, Owen P, Drife J, editors. Saunders Elsevier; 2009. 183-190 p.
44. Stauber M, Weyerstahl T. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. ed. Thieme Verlag; 2005. 294-296 p.
45. Goff BA, Lowe KA, Kane JC, Robertson MD, Gaul MA, Andersen MR. Symptom triggered screening for ovarian cancer: a pilot study of feasibility and acceptability. *Gynecol Oncol*. 2012 Feb;124(2):230–5.
46. 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 Jun 8;305(22):2295–303.
47. Goff BA. Ovarian cancer: screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am*.

- 2012 Jun;39(2):183–94.
48. Cohen JG. In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer? *World J Biol Chem.* 2014;5(3):286.
 49. Partridge E, Greenlee RT, Xu J, Kreimer AR, Williams C, Riley T, et al. Results From Four Rounds of Ovarian Cancer Screening in a Randomized Trial. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):775–82.
 50. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med.* 1994;121(2):124–32.
 51. Kinde I, Bettegowda C, Wang Y, Wu J, Agrawal N, Shih M, et al. Evaluation of DNA from papanicolaou Test to Detect Ovarian and Endometrial Cancers. *Sci Transl Med.* 2013;5(167):1–10.
 52. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, Chan DW, Smith A, Fung ET, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jan;210(1):78.e1–9.
 53. Drapkin R, Von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005;65(6):2162–9.
 54. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008 Feb;108(2):402–8.
 55. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, Cheek RL, Groelke J, He Q, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3):374–82.
 56. Allard W, Moore R. HE4 and CA125 combined for the improved management ovarian cancer. *Oncology.* 2009;(June):20–1.
 57. Kreienberg R, Albert U. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Senol - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie.* 2013;10:164–92.
 58. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. *Die Gynäkologie.* 3. ed. Springer Medizin Verlag; 2013. 547-559 p.
 59. Bois A Du, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the arbeitgemeinschaft gynaekologische onkologie studien-gruppe ovarialkarzin. *Cancer.* 2009;115:1234–44.
 60. Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chakerov R, Sehouli J, Cadron I, et al. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):15–20.
 61. Serov S, Scully RE, Sobin L. *International Histological Classification of Tumors No. 9: Histological Typing of Ovarian Tumours.* Geneva: World Health Organisation; 1973.
 62. 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.
 63. Stratton JF, Buckley CH, Lowe D, Ponder B a. Comparison of prophylactic oophorectomy specimens from carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Familial Ovarian Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7):626–8.
 64. Seidman JD, Wang BG. Evaluation of normal-sized ovaries associated with primary peritoneal serous carcinoma for possible precursors of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Jul;106(1):201–6.
 65. Barakat RR, Federici MG, Saigo PE, Robson ME, Offit K, Boyd J. Absence of premalignant histologic, molecular, or cell biologic alterations in prophylactic oophorectomy specimens from BRCA1 heterozygotes. *Cancer.* 2000;89(2):383–90.
 66. Kurman R, Shih I. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer-a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433–43.
 67. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? *Gynecol Oncol.* 1999 Mar;72(3):437–42.
 68. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol.* 2008 Dec;9(12):1191–7.

69. Lauchlan SC. The secondary Mullerian system. *Obstet Gynecol Surv. UNITED STATES*; 1972 Mar;27(3):133–46.
70. Auersperg N, Wong AST, Choi K, Kang SK, Leung PCK. Ovarian Surface Epithelium : *Biology , Endocrinology ,. Endocr Rev.* 2001;22(2):255–88.
71. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embryologie. 6. Auflage. München: Elsevier GmbH*; 2013. 342-343 p.
72. Ulfing N, Ritschel G. *Kurzlehrbuch Embryologie. 2. ed. Thieme*; 2005. 120-132 p.
73. Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie. 5. ed. Lüllmann-Rauch R, editor. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag*; 2015. 538-540 p.
74. Sadler TW. *Embryologie. 12. ed. Thieme*; 2014. 140 p.
75. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie. 5. ed. München: Elsevier GmbH*; 2012. 26-27 p.
76. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince T a, Muto M, Kindelberger DW, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(1):3–9.
77. Reade CJ, McVey RM, Tone A a, Finlayson SJ, McAlpine JN, Fung-Kee-Fung M, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC.* 2014;36(2):133–40.
78. Piek JMJ, Kenemans P, Verheijen RHM. Intraoperative serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):718–32.
79. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian Tumorigenesis. *Am J Pathol.* 2004 May;164(5):1511–8.
80. Walker JL, Powell CB, Chen L, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer.* 2015;n/a – n/a.
81. Gilks CB, Vanderhyden BC, Zhu S, van de Rijn M, Longacre TA. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):684–94.
82. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, Dimitrov P, Sapinoso LM, Orłowska-Volk M, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene.* 2005;24(6):1053–65.
83. 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 Res.* 2005;65(22):10602–12.
84. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol.* 2012 Jan;124(1):164–9.
85. Pavone ME, Lyttle BM. Endometriosis and ovarian cancer: links, risks, and challenges faced. *Int J Womens Health.* 2015;7(1):663–72.
86. Wiegand K, Shah S, Al-Agha O, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A Mutations in Endometriosis- Associated Ovarian Carcinomas. *N Engl J Med.* 2010;363(16):1532–43.
87. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2000 May;77(2):298–304.
88. Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller, Jr AF, Nikrui N, Goff BA. Histologic Transformation of Benign Endometriosis to Early Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 1996 Feb;60(2):238–44.
89. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie. 4. Auflage. München: Elsevier GmbH*; 2008. 945-946 p.
90. Serdar E, Bulun MD. Mechanisms of Disease: Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):268–70.
91. Worley M, Welch W, Berkowitz R, Ng S-W. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: A Review of Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):5367–79.
92. Moll UM, Chumas JC, Chalas E, Mann WJ. Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. *Obstet Gynecol. UNITED STATES*; 1990 Mar;75(3 Pt 2):537–9.
93. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2002 Feb;84(2):280–4.
94. LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol. UNITED STATES*; 1988 Sep;19(9):1080–4.
95. Ayhan A, Mao T-L, Seckin T, Wu C-H, Guan B, Ogawa H, et al. Loss of ARID1A Expression Is an Early Molecular Event in Tumor Progression From Ovarian Endometriotic Cyst to

- Clear Cell and Endometrioid Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(8):1310–5.
96. Rosenblatt K, Thomas D. Reduced Risk of Ovarian Cancer in Women with a Tubal Ligation or Hysterectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 1996;5(11):933–5.
 97. May T, Virtanen C, Sharma M, Milea A, Begley H, Rosen B, et al. Low malignant potential tumors with micropapillary features are molecularly similar to low-grade serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2010 Apr;117(1):9–17.
 98. Salani R, Kurman RJ, Giuntoli R 2nd, Gardner G, Bristow R, Wang T-L, et al. Assessment of TP53 mutation using purified tissue samples of ovarian serous carcinomas reveals a higher mutation rate than previously reported and does not correlate with drug resistance. *Int J Gynecol cancer. United States*; 2008;18(3):487–91.
 99. Dehari R, Kurman RJ, Logani S, Shih IM. The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(7):1007–12.
 100. Rosen B, Kwon J, Fung-Kee-Fung M, Gagliardi A. Management Options for Women with a Hereditary Predisposition to Ovarian Cancer [Internet]. 2014 [cited 2015 Oct 21]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34205>
 101. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res*. 2007 Mar;5(1):35–44.
 102. HU CY, TAYMOR ML, HERTIG AT. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol*. Not Available; 1950 Jan;59(1):58–67, illust.
 103. Piek JMJ, Van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001;195(4):451–6.
 104. Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH, et al. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol*. 2000 Jan;76(1):45–50.
 105. Powell BC, 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. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):127–32.
 106. Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic Findings in Prophylactic Oophorectomy Specimens in High-Risk Women. *Gynecol Oncol*. 2002 Oct;87(1):52–6.
 107. 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. *Gynecol Oncol*. 2006 Jan;100(1):58–64.
 108. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin J a., Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3985–90.
 109. Schubert EL, Lee MK, Mefford HC, Argonza RH, Morrow JE, Hull J, et al. BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: recurrent and novel mutations, variable expression, penetrance, and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5):1031–40.
 110. Lee Y, Medeiros F, Kindelberger D, Callahan MJ, Muto MG, Crum CP. Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. *Adv Anat Pathol*. 2006;13(1):1–7.
 111. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol. United States*; 2001 Oct;25(10):1283–9.
 112. Agoff SN, Mendelin JE, Grieco VS, Garcia RL. Unexpected gynecologic neoplasms in patients with proven or suspected BRCA-1 or -2 mutations: implications for gross examination, cytology, and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(2):171–8.
 113. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin J a, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The Tubal Fimbria Is a Preferred Site for Early Adenocarcinoma in Women With Familial Ovarian Cancer Syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb;30(2):230–6.
 114. Powell CB, Chen L, 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. *Int J Gynecol*

- Cancer. United States; 2011 Jul;21(5):846–51.
115. Shaw P a, Rouzbahman M, Pizer ES, Pintilie M, Begley H. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol. Nature Publishing Group*; 2009;22(9):1133–8.
 116. Gross AL, Kurman RJ, Vang R, Shih I-M, Visvanathan K. Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma: morphological and molecular characteristics. *J Oncol.* 2010;2010:126295.
 117. Herzog TJ, Dinkelspiel HE. Fallopian tube removal: “stic-ing” it to ovarian cancer: what is the utility of prophylactic tubal removal? *Curr Oncol.* 2013 Jun;20(3):148–51.
 118. 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. *J Pathol.* 2012;226(3):421–6.
 119. Jarboe E, Folkins A, Nucci MR, Kindelberger D, Drapkin R, Miron A, et al. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol. United States*; 2008 Jan;27(1):1–9.
 120. 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. *J Pathol.* 2010;221(1):49–56.
 121. The Cancer Genome Atlas Network. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609–15.
 122. Kuhn E, Meeker A, Wang T-L, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih I-M. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(6):829–36.
 123. 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. *Am J Surg Pathol.* 2007 Feb;31(2):161–9.
 124. Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, Lee Y, Callahan MJ, Drapkin R, et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol.* 2008 May;109(2):168–73.
 125. 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. *J Pathol.* 2007;211:26–35.
 126. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih I-M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol.* 2010;34(10):1407–16.
 127. 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.
 128. Bowtell DDL. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer. Nature Publishing Group*; 2010;10(11):803–8.
 129. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Kenemans P, Verheijen RH. Tubal ligation and risk of ovarian cancer. *Lancet.* 2001 Sep 8;358(9284):844.
 130. Karst AM, Levanon K, Drapkin R. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(18):7547–52.
 131. Sherman-Baust C a, Kuhn E, Valle BL, Shih I-M, Kurman RJ, Wang T-L, et al. A genetically engineered ovarian cancer mouse model based on fallopian tube transformation mimics human high-grade serous carcinoma development. *J Pathol.* 2014 Jul;233(3):228–37.
 132. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, Yu Z, Hawkins SM, Matzuk MM. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(10):3921–6.
 133. Perets R, Wyant GA, Muto KW, Bijron JG, Barish B, Chin KT, et al. Transformation of the Fallopian Tube Secretory Epithelium Leads to High-grade Serous Ovarian Cancer in Brca;Tp53;Pten Models. *Cancer Cell.* 2014;24(6):751–65.
 134. Saad AF, Hu W, Sood A. Microenvironment and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Horm cancer.* 2010;1(6):277–90.
 135. Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology.* 2013 Jan;62(1):44–58.
 136. Bahar-Shany K, Brand H, Sapoznik S, Jacob-Hirsch J, Yung Y, Korach J, et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol. Elsevier Inc.*; 2014 Feb;132(2):322–7.
 137. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future

- directions. *Gynecol Oncol*. 2014 Mar;132(2):490–5.
138. Menon U, Ryan A, Kalsi J, Gentry-Maharaj A, Dawnay A, Habib M, et al. Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2062–71.
 139. Deshpande N, Ren Y, Foygel K, Rosenberg J, Willmann JK. Tumor Angiogenic Marker Expression Levels during Tumor Growth: Longitudinal Assessment with Molecularly Targeted Microbubbles and US Imaging. *Radiology*. 2011;258(3):804–11.
 140. McAlpine JN, El Hallani S, Lam SF, Kalloger SE, Luk M, Huntsman DG, et al. Autofluorescence imaging can identify preinvasive or clinically occult lesions in fallopian tube epithelium: a promising step towards screening and early detection. *Gynecol Oncol*. 2011 Mar;120(3):385–92.
 141. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan 1;17(1):55–67.
 142. 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 Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):601–10.
 143. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet*. 2001 May;357(9267):1467–70.
 144. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Henry T, 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.
 145. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis C a, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1609–15.
 146. Rebbeck T, Lynch H, Neuhausen S, Narod SA, Vant Veer L, Garber J, et al. Prophylactic Oophorectomy in Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616–22.
 147. Conner JR, Meserve E, Pizer E, Garber J, Roh M, Urban N, et al. Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol*. Elsevier Inc.; 2014 Feb;132(2):280–6.
 148. Powell CB. Risk reducing salpingo-oophorectomy for BRCA mutation carriers: twenty years later. *Gynecol Oncol*. 2014 Feb;132(2):261–3.
 149. Dietl J, Wischhusen J, Häusler SFM. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod*. 2011 Nov;26(11):2918–24.
 150. Dietl J, Wischhusen J. The forgotten fallopian tube. *Nat Rev Cancer*. Nature Publishing Group; 2011;11(3):227; author reply 227.
 151. SGO. SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention [Internet]. 2013. Available from: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/>
 152. RANZCOG. Managing the adnexae at the time of hysterectomy for benign gynaecological disease [Internet]. 2014. Available from: http://www.ranzcog.edu.au/editions/doc_view/2030-managing-the-adnexae-at-the-time-of-hysterectomy-for-benign-gynaecological-disease-c-gyn-25.html
 153. RCOG. The Distal Fallopian Tube as the Origin of Non-Uterine Pelvic High-Grade Serous Carcinomas. *Sci Impact Pap*. 2014;(44).
 154. ACOG. Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol*. 2015;125(620):279–81.
 155. OEGGG, AGO, ÖEGP. Elektive Salpingektomie zur Prävention des epithelialen Ovarialkarzinoms. 2015.
 156. Uhl B, Klaus B, Krause M, Lehmannski M, Wunsch M. *OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 180-202 p.
 157. Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F. *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1. ed. Thieme Verlag; 2004. 540 p.
 158. Cosson M, Querleu D, Dargent D. *Vaginale Chirurgie*. 1. ed. München: Elsevier GmbH; 2007. 23 - 35 p.
 159. Cosson M, Querleu D, Dargent D. *Vaginale Chirurgie*. 1. ed. München: Elsevier GmbH;

2007. 47 - 52 p.
160. Kaufman M, Costa SD, Scharl A. Die Gynäkologie. 3. ed. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. 811-813 p.
 161. Guldberg R, Wehberg S, Skovlund CW, Mogensen O, Lidegaard O. Salpingectomy as standard at hysterectomy? A Danish cohort study, 1977-2010. *BMJ Open*. 2013;3(6):e002845 – .
 162. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of Hysterectomy With Ovarian Preservation on Ovarian Function. *Obs Gynecol*. 2011;118(6):1271–9.
 163. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 May;144(1):64–7.
 164. Morelli M, Venturella R, Mocciano R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol*. Elsevier Inc.; 2013 Jun;129(3):448–51.
 165. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs K a, Steege JF, Carey ET, McCall C a, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril*. Elsevier Inc.; 2013 Dec;100(6):1704–8.
 166. Sezik M, Ozkaya O, Demir F, Sezik HT, Kaya H. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: Effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33:863–9.
 167. Crum CP. Through the glass darkly: Intraepithelial neoplasia, top-down differentiation and the road to pelvic serous cancer. *Pathology*. 2013;231(4):402–12.
 168. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MMM, Tone A a, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Inc; 2014 May;210(5):471.e1–11.
 169. Minig L, Chuang L, Patrono MG, Cárdenas-Rebollo JM, García-Donas J. Surgical outcomes and complications of prophylactic salpingectomy at the time of benign hysterectomy in premenopausal women. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Jan;22(4):653–7.
 170. Robert M, Cenaiko D, Sepandj J, Iwanicki S. Success and Complications of Salpingectomy at the Time of Vaginal Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Jan;22(5):864–9.
 171. Vorwergk J, Radosa MP, Nicolaus K, Baus N, Jimenez Cruz J, Rengsberger M, et al. Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:859–65.
 172. Kho RM, Magrina JF. Round Ligament Technique and Use of a Vessel-sealing Device to Facilitate Complete Salpingectomy at the Time of Vaginal Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Jan;22(6):1084–7.
 173. Breckwoldt N, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. ed. Thieme Verlag; 2008. 101-114 p.
 174. Uhl B, Klaus B, Krause M, Lehmski M, Wunsch M. OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 215 - 218 p.
 175. Chi IC, Jones DB. Incidence, risk factors, and prevention of poststerilization regret in women: an updated international review from an epidemiological perspective. *Obstet Gynecol Surv*. UNITED STATES; 1994 Oct;49(10):722–32.
 176. Edler K, Entleitner M, Reinstadler E, Neunteufel W, Laky R, Tamussino K. Hysterektomieraten aufgrund benigner Indikationen in Österreich 1997 – 2012. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Jul 3;75(06).
 177. Pölcher 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. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):231–4.
 178. Gill SE, Mills BB. Physician opinions regarding elective bilateral salpingectomy with hysterectomy and for sterilization. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013 Jan;20(4):517–21.
 179. 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? *Eur J Cancer Prev*. 2015 Aug;
 180. Reade CJ, Finlayson S, McAlpine J, Tone AA, Fung-Kee-Fung M, Ferguson SE. Risk-reducing salpingectomy in Canada: a survey of obstetrician-gynaecologists. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(7):627–34.

8 ANHANG

8.1 Fragebogen

1. **Wie viele gynäkologische Operationen werden jährlich in Ihrer Abteilung durchgeführt (exkl. Geburtshilflicher Operationen, Curettagen und Konisationen)?**
 - < 500
 - 500 – 1.000
 - > 1.000

2. **Wird an Ihrer Abteilung Frauen ohne Kinderwunsch die prophylaktische Salpingektomie oder Fimbriektomie bei benignen gynäkologischen Eingriffen (Laparoskopien, Laparotomien, Hysterektomien, Adnexoperationen) routinemäßig angeboten / empfohlen?**
 - Ja
 - Nein
 - Wird von unterschiedlichen ÄrztInnen an unserer Abteilung unterschiedlich gehandhabt.

3. **Falls Sie Frage 2 mit "Ja" beantwortet haben: Warum? Mehrfachnennungen sind möglich. (Wenn Sie nicht mit "Ja" geantwortet haben, überspringen Sie diese Frage bitte.)**
 - Wegen der möglichen Rolle der Tuben in der Entstehung des Ovarialkarzinoms.
 - Um spätere Komplikationen wie Hydrosalpinx, Tubaria, Adnexitis, Tubenkarzinom etc. zu vermeiden.
 - Wurde an unserer Abteilung schon immer so gehandhabt.

4. **Falls Sie bei Frage 2 "Nein" geantwortet haben: Warum nicht? Mehrfachnennungen sind möglich. (Wenn Sie nicht mit "Nein" geantwortet haben, überspringen Sie diese Frage bitte.)**
 - Wir denken nicht, dass das Ovarialkarzinom aus den Tuben entsteht.
 - Wir sorgen uns um die Blutversorgung des Ovars im Falle einer Entfernung der Tuben.
 - Die Tubektomie resultiert in längeren Operationszeiten und erhöht das Risiko einer Blutung.
 - Die Fragestellung ist in unserer Abteilung bisher nicht diskutiert worden.
 - Anderer Grund (bitte nutzen Sie das untenstehende Kommentar-Feld für eine kurze Erläuterung).

5. **Im Falle einer Sterilisation (ohne gleichzeitigen Kaiserschnitt): Wie wird die Tubensterilisation an Ihrer Abteilung durchgeführt?**
 - Salpingektomie oder Fimbriektomie
 - Ligatur
 - Clips
 - Koagulation
 - Wir führen an unserer Abteilung keine Sterilisationen durch.

6. **Im Falle einer Sterilisation im Rahmen eines Kaiserschnittes: Wie wird die Tubensterilisation an Ihrer Abteilung durchgeführt?**
 - Salpingektomie oder Fimbriektomie
 - Ligatur
 - Clips
 - Koagulation
 - Wir führen an unserer Abteilung keine Sterilisationen durch.

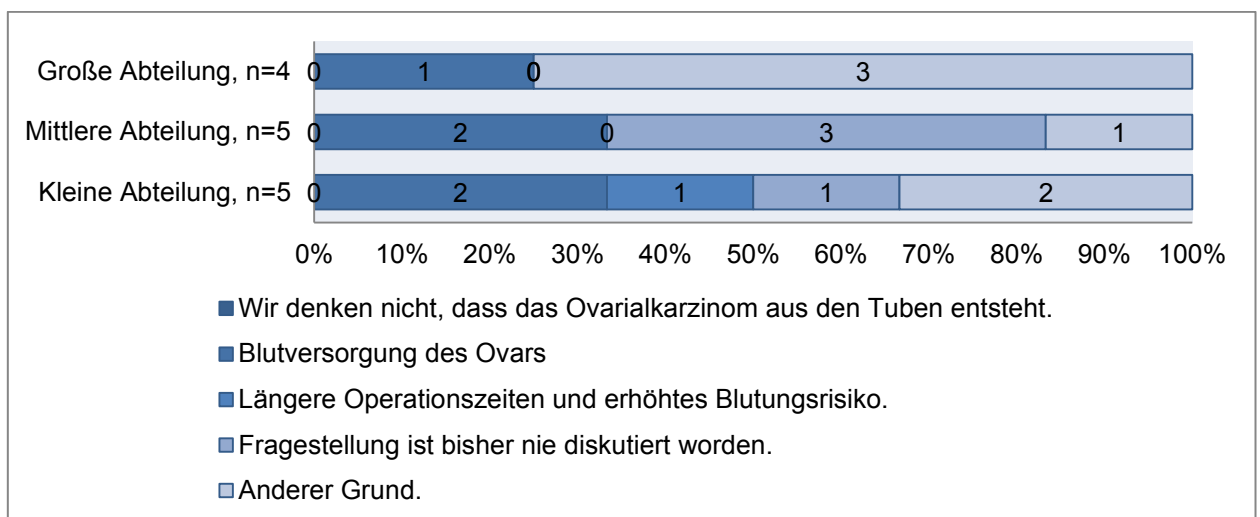
8.2 Weitere Ergebnisse der Umfrage

| | Gesamt | | Kleine Abteilung | | Mittlere Abteilung | | Große Abteilung | |
|------------------------|--------|------|------------------|------|--------------------|------|-----------------|------|
| | rel. | abs. | rel. | abs. | rel. | abs. | rel. | abs. |
| Ja | 70% | 46 | 44% | 4 | 74% | 26 | 73% | 16 |
| Nein | 18% | 12 | 56% | 5 | 9% | 3 | 18% | 4 |
| Unterschiedlich | 12% | 8 | 0% | 0 | 17% | 6 | 9% | 2 |
| Gesamt | | 66 | | 9 | | 35 | | 22 |

Tabelle 11 – Frage 2: Antworten

| Antwortmöglichkeit | Gesamt | | Kleine Abteilung | | Mittlere Abteilung | | Große Abteilung | |
|--|--------|------|------------------|----------|--------------------|-----------|-----------------|-----------|
| | Rel. | Abs. | Rel. | Abs. | Rel. | Abs. | Rel. | Abs. |
| Wegen der möglichen Rolle der Tuben in der Entstehung des Ovarialkarzinoms. | 100% | 49 | 100% | 4 | 100% | 27 | 100% | 18 |
| Um spätere Komplikationen wie Hydrosalphinx, Tubaria, Adnexitis, Tubenkarzinom etc. zu vermeiden. | 49% | 24 | 25% | 1 | 52% | 14 | 50% | 9 |
| Wurde an unserer Abteilung schon immer so gehandhabt. | 4% | 2 | 0% | 0 | 8% | 2 | 0% | 0 |
| Gesamt | | | | 4 | | 27 | | 18 |

Tabelle 12 - Frage 3: Antworten tabellarisch



Graph 11 – Frage 4: Antworten in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit, Mehrfachnennungen möglich, n=14, absolute Zahlen auf den Balken.

| Antwort- möglichkeiten | Gesamt | | Kleine Abteilung | | Mittlere Abteilung | | Große Abteilung | |
|---|--------|------|---------------------|------|-----------------------|------|--------------------|------|
| | Rel. | Abs. | rel. | abs. | rel. | abs. | rel. | abs. |
| Salpingektomie / Fimbriektomie | 71% | 47 | 44% | 4 | 74% | 26 | 77% | 17 |
| Ligatur | 12% | 8 | 22% | 2 | 6% | 2 | 18% | 4 |
| Clips | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 |
| Koagulation | 58% | 38 | 67% | 6 | 57% | 20 | 55% | 12 |
| Keine Sterilisation | 3% | 2 | 0% | 0 | 6% | 2 | 0% | 0 |
| Gesamt | | | | 9 | | 35 | | 22 |

Tabelle 13 - Frage 5: Antworten tabellarisch

| Antwortmöglichkeiten | Gesamt | | Kleine Abteilung | | Mittlere Abteilung | | Große Abteilung | |
|---|--------|------|------------------|------|-----------------------|------|--------------------|------|
| | Rel. | Abs. | rel. | abs. | rel. | abs. | rel. | abs. |
| Salpingektomie / Fimbriektomie | 64% | 42 | 33% | 3 | 74% | 26 | 59% | 13 |
| Ligatur | 29% | 19 | 33% | 3 | 23% | 8 | 36% | 8 |
| Clips | 0 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 |
| Koagulation | 33% | 22 | 44% | 4 | 29% | 10 | 36% | 8 |
| Keine Sterilisation | 3% | 2 | 0% | 0 | 3% | 1 | 4% | 1 |
| Gesamt | | 85 | | 9 | | 35 | | 22 |

Tabelle 14 - Frage 6: Antworten tabellarisch

8.3 Liste der 75 initial kontaktierten Abteilungen sortiert nach Postleitzahl

| Name der Klinik | Abteilung | PLZ | Ort |
|--|--|------|----------------|
| Krankenanstalt Rudolfstiftung Standort Semmelweis Frauenklinik | | 1180 | Wien |
| Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien | Gynäkologische Abteilung | 1021 | Wien |
| Krankenanstalt Rudolfstiftung | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 1030 | Wien |
| Univ.-Klinik für Frauenheilkunde | Klin. Abt. für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin | 1090 | Wien |
| Univ.-Klinik für Frauenheilkunde | Klin. Abt. für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie | 1090 | Wien |
| Sozialmed.Zentr.Süd Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital | Gynäkologisch- Geburtshilfliche Abteilung | 1100 | Wien |
| St. Josef-Krankenhaus Wien | Gynäkologische- geburtshilfl. Abteilung | 1130 | Wien |
| Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel | Gynäkologisch- geburtshilfliche Abteilung | 1130 | Wien |
| Hanusch-Krankenhaus Wien | Abt. für Gynäkologie und Geburtshilfe | 1140 | Wien |
| Wilhelminenspital der Stadt Wien | Gynäkolog. Geburtshilfliche Abteilung | 1160 | Wien |
| Krankenhaus Göttlicher Heiland GmbH | Gynäkologie und Geburtshilfe | 1170 | Wien |
| Sozialmedizinisches Zentrum Ost-Donauspital und Geriatriezentrum Donaustadt | Geburtshilflich- Gynäkologische Abteilung | 1220 | Wien |
| Landeskrankenhaus Weinviertel Hollabrunn | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 2020 | Hollabrunn |
| Landeskrankenhaus Weinviertel Korneuburg | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 2100 | Korneuburg |
| Landeskrankenhaus Weinviertel Mistelbach Gänserndorf | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 2130 | Mistelbach |
| Landeskrankenhaus Thermenregion Mödling | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 2340 | Mödling |
| Landeskrankenhaus Thermenregion Hainburg | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 2410 | Hainburg/Donau |

| Name der Klinik | Abteilung | PLZ | Ort |
|---|--|------|--------------------|
| Landesklinikum Thermenregion Neunkirchen | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 2620 | Neunkirchen |
| Krankenhaus Wiener Neustadt | Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 2700 | Wr.Neustadt |
| Landesklinikum St.Pölten | Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung | 3100 | St.Pölten |
| Landesklinikum Voralpen Lilienfeld | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3180 | Lilienfeld |
| Landesklinikum Mostviertel Scheibbs | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3270 | Scheibbs |
| Landesklinikum Mostviertel Amstetten | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3300 | Amstetten |
| Landesklinikum Mostviertel Waidhofen/Ybbs | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3340 | Waidhofen/Ybbs |
| Landesklinikum Mostviertel Melk | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3390 | Melk |
| Krankenhaus Klosterneuburg | Gynäkologie und Geburtshilfe | 3400 | Klosterneuburg |
| Landesklinikum Donauregion Tulln | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3430 | Tulln an der Donau |
| Landesklinikum Krems | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3500 | Krems/Donau |
| Landesklinikum Waldviertel Horn | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3580 | Horn |
| Landesklinikum Waldviertel Waidhofen/Thaya | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 3830 | Waidhofen/Thaya |
| Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz Betriebsgesellschaft m.b.H. | Gynäkologie | 4010 | Linz |
| Krankenhaus der Elisabethinen Linz | Gynäkologische Abteilung | 4010 | Linz |
| Landes-Frauen- und Kinderklinik | Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin | 4020 | Linz |
| Landes-Krankenhaus Rohrbach | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 4150 | Rohrbach |
| Landeskrankenhaus Freistadt | Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 4240 | Freistadt |
| Landeskrankenhaus Steyr | Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 4400 | Steyr |

| Name der Klinik | Abteilung | PLZ | Ort |
|--|--|------|-------------------|
| Klinikum Wels - Grieskirchen GmbH Standort Wels | Gynäkologie und Geburtshilfe | 4600 | Wels |
| Landeskrankenhaus Schärding | Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 4780 | Schärding |
| Landeskrankenhaus Gmunden | Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 4810 | Gmunden |
| Landeskrankenhaus Bad Ischl | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 4820 | Bad Ischl |
| Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried Betriebsges.m.b.H. | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 4910 | Ried/Innkreis |
| A.ö. Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg LKH SBG | Gynäkologische Abteilung | 5010 | Salzburg |
| Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH | Gynäkologie und Geburtshilfe | 5011 | Salzburg |
| Krankenhaus der Halleiner KA-BetriebsgesmbH | Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 5280 | Braunau/Inn |
| Krankenhaus Tamsweg | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 5400 | Hallein |
| Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Betriebsges.m.b.H. | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 5580 | Tamsweg |
| Krankenhaus Zell am See | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 5620 | Schwarzach/Pongau |
| Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe | Gynäkologie und Geburtshilfe | 5700 | Zell/See |
| A.ö. Bezirkskrankenhaus Hall | Medizinische Universität Innsbruck | 6020 | Innsbruck |
| Bezirkskrankenhaus Schwaz Betriebsgesellschaft m.b.H. | Gynäkologie und Geburtshilfe | 6060 | Hall/T. |
| Bezirkskrankenhaus Kufstein | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6130 | Schwaz |
| Bezirkskrankenhaus Kufstein | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6330 | Kufstein |
| Bezirkskrankenhaus St. Johann in Tirol | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6380 | St.Johann/T. |
| Krankenhaus St. Vinzenz Betriebs-GMBH | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6511 | Zams |
| Bezirkskrankenhaus Reutte | Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6600 | Reutte |
| Landeskrankenhaus Bludenz | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6700 | Bludenz |

| Name der Klinik | Abteilung | PLZ | Ort |
|---|--|------------|------------------|
| Landeskrankenhaus Feldkirch | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6807 | Feldkirch |
| Krankenhaus Dornbirn | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6850 | Dornbirn |
| Landeskrankenhaus Bregenz | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 6900 | Bregenz |
| Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt | Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 7000 | Eisenstadt |
| Landeskrankenhaus Oberpullendorf | Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe | 7350 | Oberpullendorf |
| Landeskrankenhaus Oberwart | Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe | 7400 | Oberwart |
| Krankenhaus Güssing | Abteilung für Frauenheilkunde | 7540 | Güssing |
| Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz | Abteilung für Gynäkologie | 8020 | Graz |
| Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | Klinische Abteilung für Geburtshilfe | 8036 | Graz |
| Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | Klin. Abt. für Gynäkologie | 8036 | Graz |
| Landeskrankenhaus Hartberg | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 8230 | Hartberg |
| Landeskrankenhaus Feldbach | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 8330 | Feldbach |
| Landeskrankenhaus Deutschlandsberg | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 8530 | Deutschlandsberg |
| Landeskrankenhaus Leoben | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 8700 | Leoben |
| Spitalsverbund Landeskrankenhaus Judenburg-Knittelfeld, Standort Judenburg | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 8750 | Judenburg |
| Klinikum Klagenfurt | Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Perinatalzentrum | 9026 | Klagenfurt |
| Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 9300 | St.Veit/Glan |
| Landeskrankenhaus Wolfsberg | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 9400 | Wolfsberg |
| Landeskrankenhaus Villach | Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung | 9500 | Villach |

| Name der Klinik | Abteilung | PLZ | Ort |
|---------------------------------|--|------|--------------|
| Krankenhaus Spittal | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 9800 | Spittal/Drau |
| Bezirkskrankenhaus Lienz | Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 9900 | Lienz |