

Epitheliales Ovarialkarzinom

Früherkennung und chirurgische Prophylaxe

Das epitheliale Ovarialkarzinom wird in 2/3 der Fälle in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Ende 2016 erschienen neue Daten der UKCTOCS (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening)-Studie, die nun abschliessend die Frage nach einem effektiven Screening beantworten. Zunehmend stellt sich auch die Frage nach prophylaktischer Chirurgie wie der RRBSO (Risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy) oder der opportunistischen Salpingektomie im Rahmen einer gewöhnlichen Hysterektomie. In diesem Artikel stellen wir die wichtigste Literatur vor, diskutieren ihre Relevanz und präsentieren Empfehlungen für die Praxis.

Deux fois sur trois, le cancer de l'ovaire ne se diagnostique que dans un stade déjà avancé. Fin 2016, les données de l'étude UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancr Screening) sont sorties permettant d'analyser de manière concluante la problématique d'un screening efficace. Un autre aspect, de plus en plus évoqué, est celui de la valeur d'une chirurgie préventive (p. ex. la RRBSO (Risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy) ou l'idée de procéder à une salpingectomie préventive lors d'une hystérectomie sans indication oncologique. Le présent article propose des recommandations pour la pratique quotidienne et discute de leur pertinence.

Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist der gynäkologische Tumor mit der schlechtesten Prognose. In der Schweiz erkranken jährlich durchschnittlich 580 Frauen an Ovarialkarzinom und 430 Frauen sterben daran. Diese Krebsart macht hiermit zwar nur 3.3% der Krebs-Neuerkrankungen aber 6% der Krebs-Todesfälle aus. Das Risiko, im Laufe des Lebens Ovarialkarzinom zu entwickeln beträgt 1.4% (fast 3 von 200 Frauen). Unter Berücksichtigung des Sterberisikos durch

andere Todesursachen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 40%, jedoch sind Angaben zur Prognose sehr stark vom Stadium abhängig. Leider werden ca. 75% der Ovarialkarzinome in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III/IV) diagnostiziert. Interessanterweise sind die 10-Jahres-Überlebensraten in der Schweiz in den letzten 10 Jahren von 22% auf 26% gestiegen. Dies könnte durch die Weiterentwicklung des multimodalen Therapiekonzeptes, basierend auf maximaler Zytoreduktion durch entsprechend ausgebildete Gynäko-Onkologen und modernen medikamentösen Therapien wie «targeted therapy» und monoklonale Antikörper, erklärt werden. Trotz allem bleibt die Prognose im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen eher schlecht und bedarf der konzertierten Zusammenarbeit von Experten in einem Krebszentrum.



Dr. med.
Céline Montavon Sartorius
Basel



Prof. Dr. med.
Viola Heinzelmänn-Schwarz
Basel

TAB. 1 Relevante Screening-Studien beim epithelialen Ovarialkarzinom

	PLCO	UKCTOCS	SCSOCS	Kentucky
Art der Studie	RCT	RCT	RCT	Kontrollpopulation
Land	USA	England	Japan	USA
Zeitraum	1993–2001	2001–2005		
Methode	TVS, CA 125	a) TVS, b) TVS und CA 125	TVS, CA 125	TVS
Follow-up (Jahr)	bis 13	13.8	17	bis 23
Screeninggruppe	34 253	48 230	41 688	37 293
Richtig positiv	212	45	35	76
Stadium I und II	27.8%	50.5%	67.0%	70.2%
post-op falsch-positiv	1'080	781	39	447
Outcome, Studien versus Kontrollgruppe, nicht signifikant	3.1 vs 2.6 (Mortalität, pro 10 000 Personen-Jahre)	a) 0.3% b) 0.29% vs 0.34% (Mortalität)	63% vs 38% (Anteil an FIGO I)	74.8% vs 53.7% (5-Jahres-Überlebensrate)

RCT: randomisiert kontrollierte Studie, TVS: Transvaginale Sonographie; PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening; SCSOCS: Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening

Früherkennung

Die Erkrankung zeigt typischerweise ein langes symptomfreies Intervall, welches in einer Modelling-Studie (1) auf 2 Jahre geschätzt wurde. Die klinischen Symptome sind unspezifisch und werden oft als Darmsymptome abgetan (Blähungen, Stuhlnunregelmässigkeiten, unklare abdominale Schmerzen).

Zur Frühentdeckung wäre eine effiziente flächendeckende Screening Methode hilfreich. Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung ist jedoch ein generelles Screening problematisch. Das Ovarialkarzinom geht häufig mit einer Erhöhung des Tumormarkers CA125 einher. Die Gewebeveränderungen im Bereich der Adnexlogen können ab einer gewissen Grösse mit Hilfe der transvaginalen Sonographie (TVS) dargestellt werden. Die Effektivität dieser zwei diagnostischen Mittel (CA125 und TVS) wurde einzeln und in Kombination im Rahmen von multiplen Studien analysiert. Von Bedeutung sind hierbei insbesondere 4 grosse prospektive Studien (2–6), welche den Einfluss eines Screenings auf die Detektionsrate und Mortalität analysiert haben (Tab. 1).

Resultate von 4 relevanten Studien betreffend Ovarialkarzinom-Screening

In der **PLCO** (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening)-Studie (2) wurden über 78 000 asymptomatische Frauen zwischen 55 und 74 Jahren von 1993 bis 2001 eingeschlossen: A) Studiengruppe (n = 34 253) mit CA125-Bestimmung und Ultraschalluntersuchung einmal jährlich; B) Kontrollgruppe ohne Screening (n = 34 304).

Folgende Kriterien wurden als pathologisch gewertet: CA125 > 35 U/ml, ein Ovarialvolumen > 10 cm³, Ovarialzysten > 10 cm³ oder Ovarialzysten mit soliden oder papillären Anteilen.

Die Ergebnisse des Screenings wurden dem behandelnden Arzt übermittelt, welcher über das weitere Prozedere entschied. Insgesamt wurden in der Studiengruppe 212 (davon 27.8% FIGO I/II) und in der Kontrollgruppe 176 Ovarialkarzinome registriert. In der Studiengruppe erwiesen sich 3285 pathologische Befunde als falsch positiv, davon wurden 1080 Fälle invasiv abgeklärt, 163 (15%) mit schwerwiegenden Komplikationen. Die Mortalität in der Studiengruppe betrug 3.1 auf 10 000 Frauen, in der Kontrollgruppe 2.6. Eine Reduktion der Mortalität wurde somit nicht gezeigt, jedoch eine erhöhte untersuchungsbedingte Morbidität.

Die randomisierte **UKCTOCS** (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening)-Studie (3, 4) untersuchte zwischen 2001 und 2005 mehr als 200 000 asymptomatische Frauen zwischen 50 und 74 Jahren. Die Randomisierung erfolgte in 3 Gruppen: 2 Studiengruppen A) alleinige Ultraschallscreening 1x/Jahr (n = 50 639) oder B) Screening mit CA125-Bestimmung und Ultraschalluntersuchung (n = 50 640); C) Kontrollgruppe ohne Massnahmen (n = 101 359). Alle komplexen Zysten mit Volumina > 60 cm³ sowie Schwellenwertüberschreitungen der CA125-Messung über die Norm von 35 U/ml wurden als pathologisch gewertet. Eine invasive Abklärung erfolgte nur bei positivem Wiederholungsbefund. Die Studiengruppen zeigten folgende Resultate: A) 845 (1.8%) invasive Abklärungen, 45 primäre Ovarialkarzinome (inkl. 20 Borderline Ovarian Tumors, BOT), Sensitivität 84.9%, Spezifität 98.2%, positiver Vorhersagewert 5.3%; B) 97 (0.2%) invasive Abklärungen, 42 primäre Ovarialkarzinome (inkl. 8 BOT), Sensitivität 89.4%, Spezifität 99.8%, positiver Vorhersagewert 43.3%. In beiden Screeningstrategien wurden knapp 50% der diagnostizierten Karzinome im FIGO-Stadium I/II diagnostiziert. Nach einem medi-

anen Follow-up von 11.1 Jahren konnten >99.9% der Fälle ausgewertet werden: im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 1282 (0.6%) Ovarialkarzinome diagnostiziert; 314 (0.6%) im reinen Ultraschallscreening, 338 (0.7%) im abgestuften Screening und 630 (0.6%) in der Kontrollgruppe. Die Mortalität zeigt sich wie folgt: Studiengruppe A) 154 Frauen (0.3%) und B) 148 Frauen (0.29%); Kontrollgruppe C) 347 (0.34%). Daraus ergibt sich eine Reduktion der Mortalität von 11% nach reinem Ultraschallscreening und von 15% nach abgestuftem Screening. Diese Reduktion war aber nicht signifikant.

Die japanische Studie **SCSOCS** (Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening) (5) randomisierte mehr als 80 000 asymptomatische postmenopausale Patientinnen in eine Studiengruppe mit jährlichen CA125-Bestimmungen und Ultraschalldiagnostik (n = 41 688) oder eine Kontrollgruppe ohne Massnahmen (n = 40 799). Es ergab sich ein Trend zu einem höheren Anteil früherer Tumorstadien in der Studiengruppe (63% vs. 38%). Im Untersuchungszeitraum fanden sich jedoch nur 35 Karzinome, was deutlich niedriger ist als in Vergleichsperioden. Daten zur Mortalität wurden aus dieser Studie bisher nicht publiziert.

Die **Kentucky Ovarian Cancer-Screening Studie** (6) ist eine nicht randomisierte Kohortenstudie, die über 23 Jahre über 37 000 Frauen bezüglich des Effektes eines Ultraschallscreenings auf das Tumorstadium bei Diagnosestellung untersucht hat. Frauen über 25 Jahre mit positiver Familienanamnese oder asymptomatische Frauen über 50 Jahre wurden rekrutiert und erhielten einen jährlichen transvaginalen Ultraschall. Zysten mit soliden Anteilen oder mit einem Volumen > 20 cm³ bei prämenopausalen und > 10 cm³ bei postmenopausalen Patientinnen wurden als pathologisch bewertet und mittels Verlaufultraschall nach 4–6 Wochen und gegebenenfalls invasiver Abklärung (1.4% der Fälle) weiter abgeklärt. Die Untersuchungskohorte wurde mit einer gleich grossen Kohorte aus derselben geographischen Region verglichen. In der Untersuchungskohorte wurden 76 Karzinome diagnostiziert, hiervon 70% im FIGO Stadium I/II (27% in der Vergleichskohorte). Die 5-Jahres-Überlebensrate von Frauen mit invasiven Ovarialkarzinomen lag in der gescreenten Kohorte signifikant höher als in der Vergleichskohorte (74.8% vs. 53.7%). Diese Studie zeigt aber durch die fehlende Randomisierung und den Einschluss von BOT in die Karzinomgruppe deutliche Limitationen.

Multizentrische Studien konnten also keinen Effekt eines generellen Screenings mittels transvaginalem Ultraschall und/oder Tumormarkerbestimmungen (CA125) auf die Überlebensraten nachweisen. Zusätzlich haben falsch positive Resultate zu einem signifikanten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei operativen Interventionen geführt. Ein generelles Screening zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms gibt es also nicht und sollte auch nicht empfohlen werden.

Es bleibt daher nur die Identifizierung von Risikopatientinnen und das Bewusstmachen von Symptomen des Ovarialkarzinoms (Tab. 2). Eine gynäkologische Untersuchung mit TVS und bei dem Vorliegen einer Ovarialzyste die Bestimmung des Tumormarkers CA125 sollten nur aufgrund einer Symptomatik indiziert werden. Verschiedene Algorithmen (z. B. Risk of Malignancy Index oder IOTA-Kriterien) (7, 8) wurden entwickelt, um Patientinnen hinsichtlich der perioperativen Morbidität zu triagieren.

TAB. 2 Klinische Symptome beim Ovarialkarzinom

Wechselhafte abdominelle Symptome	Weitere mögliche Symptome: oft bei fortgeschrittenem Stadium	Selten
Blähungen Stuhlnregelmässigkeiten unklare abdominelle Schmerzen	Obstipation Gewichtszunahme trotz Inappetenz Bauchumfangszunahme (Aszites) Atemnot (Aszites, Pleuraergüsse) periphere Thrombose, Lungenembolie (tumorbedingt)	Tumorkachexie Dysurie, Harnwegsinfekt (Hydronephrose) Vaginale Blutung Tastbarer abdominaler Tumor Tastbarer Lymphknoten umbilikal – Sister Mary Joseph Nodule supraklavikulär – Virchow inguinal Lymphödem

Screening bei Risikopatientinnen

Auch bei BRCA1/2-Trägerinnen mit einem erheblichen Life-time Risiko für die Entwicklung eines Mamma- und / oder Ovarialkarzinoms zeigte ein Screening mittels TVS, Tumormarker und gynäkologischer Untersuchung entweder alleine oder in Kombination keine Senkung der Mortalitätsrate (9). Bei 241 BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen, welche in einem Überwachungsprogramm teilnahmen, fanden sich 3 Ovarialkarzinome, alle in einem fortgeschrittenen Stadium FIGO IIIC. Der positive prädiktive Wert für die gynäkologische Untersuchung betrug 20%, für die TVS 33% und für die CA125-Messung 6%. Aufgrund der niedrigen Effektivität des Screenings auch in einer Hoch-Risiko-Population sollten diese Frauen über präventive operative Massnahmen beraten werden.

Prophylaktische Chirurgie zur Vorbeugung des Ovarialkarzinoms?

Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) bei BRCA1/2-Mutations Trägerinnen ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos (98%) und der Mortalität (60%). Da Tumoren generell auch bei Frauen unter 34 Jahren auftreten können, kann eine generelle Aussage zum Zeitpunkt nicht getroffen werden (10,11). Eine Auswertung von 2104 Frauen unter 40 Jahren mit BRCA-Mutation zeigte auch für diese Altersgruppe ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko nach prophylaktischer BSO (0.30, 95% KI 0.19– 0.49) (10). Aufgrund dieser Daten wird in der deutschen S3-Leitlinie eine feste Altersgrenze für die Beratung nicht mehr empfohlen. Der geeignete Zeitpunkt für den prophylaktischen Eingriff liegt bei BRCA1-Mutationsträgerinnen bei einem Alter von 35–40 Jahren und bei BRCA2-Mutationsträgerinnen von 40–45

Jahren. Eine prophylaktische BSO in der Prämenopause reduziert das Risiko für ein Mammakarzinom um ca. 50%. Dies scheint jedoch nur für BRCA2-Mutationsträgerinnen zu gelten (12).

Nach prophylaktischer BSO bei Mutationsträgerinnen wurden in diversen Analysen die Tuben analysiert. Hier fanden sich gehäuft Karzinomvorstufen (p53-Signaturen oder STIL, «serous tubal intraepithelial lesions» sowie STIC, «serous tubal intraepithelial carcinoma» (13,14). Die Fimbrientrichter der Tuben wurden somit als Entstehungsort des Typ II high-grade serösen Ovarialkarzinoms identifiziert.

Aufgrund dieser Daten wurde sodann die «**prophylaktische**» oder «**opportunistische**» Salpingektomie bei niedrigen Risikokollektiven propagiert. Besonders von Interesse ist eine schwedische retrospektive Kohortenstudie (15), welche die Daten von Frauen nach Hysterektomie mit (n=98000) oder ohne (37000) BSO, tubärer Sterilisation (n=82000) oder Salpingektomie (34000) für benigne Indikationen zwischen 1973 bis 2009 gegenüber > 5 Millionen Frauen ohne erwähnte Operationen bezüglich deren Ovarialkarzinom Risiko analysiert hat (Tab.3). Es fand sich eine signifikante Reduktion des Ovarialkarzinom-Risikos assoziiert mit Hysterektomie (HR 0.79), Salpingektomie (HR 0.65), Hysterektomie mit BSO (HR 0.06), und Sterilisation (HR 0.72). Die bilaterale Salpingektomie war assoziiert mit einer grösseren Risiko-Reduktion als die unilaterale Salpingektomie (HR 0.35 vs. 0.71). Der protektive Effekt wurde hierbei erst nach 10 Jahren beobachtet, im Gegensatz zur Hysterektomie mit BSO, wo der Effekt sofort sichtbar wurde. Diese Studie hat mehrere Limitationen, insbesondere die fehlenden Informationen bezüglich der oralen Antikontrazeption, vor allem dadurch, dass diese das Risiko für ein Ovarialkarzinom bei einer Einnahme von Antikontrazeptiva über 10 Jahre bis zu 50% reduziert (16). Eine Metaanalyse (16) zeigt die Effizienz der Kontrazeption, welche den Effekt durch eine BSO, Salpingektomie oder Hysterektomie relativiert.

Eine weitere sehr aktuelle Metaanalyse konnte die Risiko-Reduktion der bilateralen Salpingektomie (OR=0.51, 95% CI 0.35–0.75) ebenfalls zeigen, jedoch konnte keine Assoziation mit dem Überleben bei Ovarialkarzinom gezeigt werden (17).

Aktuell bestehen daher noch ungenügend Daten, um eine generelle Salpingektomie als präventive Massnahme zu empfehlen. Hingegen ist die opportunistische Salpingektomie während einer Hysterektomie empfohlen und sollte statt einer Sterilisation besprochen werden.

TAB. 3 Ovarialkarzinom-Risiko nach Salpingektomie (15)

Operation	Inzidenzrate (95% CI)	HR (95% CI)*	p
Hysterektomie	25.2 (22.4–28.3)	0.79 (0.70–0.88)	<0.0001
Hysterektomie und BSO	2.3 (1.1–4.9)	0.06 (0.03–0.12)	<0.0001
Salpingektomie	13.0 (10.5–16.2)	0.65 (0.52–0.81)	0.0001
Sterilisation	16.3 (14.5–18.3)	0.72 (0.64–0.81)	<0.0001
Kontrollgruppe	24.4 (24.2–24.37)	Referenz	
unilaterale Salpingektomie	14.4 (11.4–18.3)	0.71 (0.56–0.91)	0.0054
bilaterale Salpingektomie	9.9 (4.7–20.8)	0.35 (0.17–0.73)	0.0042
Kontrollgruppe	25.2 (25.0–25.6)	Referenz	

BSO: bilaterale Salpingo-Oophorektomie, CI: Konfidenz-Intervall, HR: Hazard Ratio, *bereinigt

Nachteile der prophylaktischen Eingriffe

Die RRBSO bei prämenopausalen Frauen ermöglicht eine Reduktion der Inzidenz des Ovarialkarzinoms, ist jedoch mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowie mit einem höheren Risiko für Osteoporose, kardiovaskuläre Krankheiten und Kolonkarzinom assoziiert (18,19). Somit kann die BSO nicht für die allgemeine Bevölkerung empfohlen werden. Die Tubenligatur führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinom-Risikos (alle histologische Subtypen ausser muzinös) um 34% (RR auf 0.66; 95% CI 0.69–0.73) (20). Die Risikoreduktion bleibt bestehen über 14 Jahre (Nachbeobachtungszeit) und die alleinige bilaterale Salpingektomie zeigt ebenfalls einen risikominimierenden Effekt (15,17). Die Beeinträchtigung der Durchblutung der Ovarien nach einer Salpingektomie wurde rezidivierend als Problem für eine frühere Ovarialinsuffizienz bzw. Menopause angeführt. Daher sind verschiedene Fachgesellschaften unterschiedlich restriktiv, die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt noch keine generelle opportunistische Salpingektomie (15,21,22), Canada, SGO und ACOG sind hierbei weniger restriktiv bei zuneh-

mender Datenlage, die dieses Vorgehen empfiehlt. Die klinische Praxis zeigt eine Zunahme der opportunistischen bilateralen Salpingektomie. Hinweise auf post-operative Komplikationen oder eine höhere Morbidität liegen nicht vor, die Rate an später notwendigen operativen Eingriffen erscheint deutlich geringer als bei Belassen der Tuben (24). Eine Beeinträchtigung der Ovarialfunktion wurde widerlegt (24–26), u. a. durch eine italienische Studie mit 5 Jahres-Follow-up (27).

Dr. med. Céline Montavon Sartorius
Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz

Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Frauenklinik
Universitätsspital, Basel
Spitalstrasse 22, 4031 Basel
celine.montavon@usb.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autorinnen haben keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Messages à retenir

- ◆ Plusieurs grandes études multicentriques n'ont pas réussi à prouver un avantage pour la survie d'un screening par échographie transvaginale et/ou détermination du marqueur tumoral CA-125. Par contre, ce screening a induit un surcroit de morbidité et mortalité en raison d'interventions chirurgicales chez des patientes avec des résultats faux-positifs
- ◆ Le screening pour la détection précoce du cancer de l'ovaire ne peut pas être recommandé, même dans une population à haut risque
- ◆ Le focus d'intérêt doit porter sur la meilleure prise en charge de symptômes cliniques tels que ballonnements, irrégularités des selles et douleurs abdominales peu claires
- ◆ Dans une famille avec un cancer de l'ovaire héréditaire, chez des patientes porteuses de la mutation BRCA 1/2, l'annexectomie bilatérale (risk reducing bilateral salpingo-oophorectomie = RRBSO) est la méthode la plus efficace pour diminuer le risque de morbidité (98%) ou de mortalité (60%). La RRBSO est recommandée à partir de 40 ans. Chez les patientes porteuse de la mutation BRCA 2, l'intervention permet également de réduire le risque de cancer mammaire (50%)
- ◆ La salpingectomie préventive «en passant» (en cas d'intervention non oncologique, dans une population à bas risque) ne peut pas encore être recommandée en tant que mesure préventive générale. Néanmoins, elle est pratiquée de plus en plus souvent, sans effet secondaire notable
- ◆ La salpingectomie «en passant» doit être discutée avec les patientes avant une hystérectomie d'indication bénigne ou en cas de désir de stérilisation

Take-Home Message

- ◆ Diverse sehr grosse Multizenterstudien konnten keinen Effekt eines generellen Screenings mittels transvaginalem Ultraschall und/oder Tumormarker-Bestimmungen (CA125) auf die Überlebensraten nachweisen, bei Screening-bedingter erhöhter Morbidität und Mortalität durch operative Interventionen falsch-positiver Patientinnen.
- ◆ Ein Screening zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms ist auch in Risiko-Populationen nicht empfohlen.
- ◆ Auf klinische Symptome wie zunehmende Blähungen, Stuhlnunregelmässigkeiten, unklare Abdominalschmerzen sollte vermehrt geachtet werden.
- ◆ Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos (98%) und der Mortalität (60%) bei hereditärem Ovarialkarzinom bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen. Empfohlen wird dieses ab einem Alter von 40 Jahren. Bei BRCA2-Mutationsträgerinnen erfolgt die prämenopausale RRBSO auch zur Reduktion des Mammakarzinom-Risikos (50%).
- ◆ Die opportunistische Salpingektomie kann noch nicht als generelle präventive Massnahme empfohlen werden, jedoch wird diese zunehmend ohne nennenswerte Nebenwirkungen durchgeführt.
- ◆ Die opportunistische Salpingektomie (im niedrigen Risikokollektiv) sollte mit Patientinnen, welche eine Hysterektomie für eine benigne Indikation erhalten oder bei Sterilisationswunsch besprochen und angeboten werden.

Referenzen:

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/0350L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>.

Bundesamt für Statistik, Schweiz. Schweizerischer Krebsbericht 2015. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/key/01/02.html>

The society of gynecologic oncology of Canada. GOC Statement regarding salpingectomy and ovarian cancer prevention. 2011. http://www.g-oc.org/uploads/11sept15_gocevedentariystatemetrn_final_en.pdf.

Society of Gynecologic Oncology. SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer.2013. <https://www.sgo.org/clinicalpractice/guidelines/sgo-clinical-practice-statemetrn-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/>

American college of Obstetrics & Gynecology. Committee opinion no.620: salpingectomy for ovarian cancer prevention. Obstet Gynecol.2015;125(1):279-81

1. Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. PLoS Med 2009;6:e1000114.

2. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA 2011;305:2295-303.

3. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:945-56.

4. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009;10:327-40.

5. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. Int J Gynecol Cancer 2008;18:414-20.

6. van Nagell JR, Jr., Miller RW, DeSimone CP, et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. Obstet Gynecol 2011;118:1212-21.

7. Manegold-Brauer G, Buechel J, Knipprath-Meszaros A, et al. Improved Detection Rate of Ovarian Cancer Using a 2-Step Triage Model of the Risk of Malignancy Index and Expert Sonography in an Outpatient Screening Setting. *Int J Gynecol Cancer* 2016.
8. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:500-5.
9. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *International journal of cancer Journal international du cancer* 2009;124:919-23.
10. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-53.
11. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150.
12. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 2017;109.
13. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451-6.
14. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008;26:4160-5.
15. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107.
16. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:139-47.
17. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;55:38-46.
18. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013;121:709-16.
19. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2011;171:760-8.
20. Cibula D, Widschwendter M, Majek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:55-67.
21. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015;292:231-4.
22. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Should Fallopian Tubes Be Removed During Hysterectomy Procedures? - A Statement by AGO Ovar. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75:339-41.
23. Vorwergk J, Radosa MP, Nicolaus K, et al. Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2014;140:859-65.
24. Song T, Kim MK, Kim ML, et al. Impact of opportunistic salpingectomy on anti-Mullerian hormone in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a multicentre randomised controlled trial. *BJOG* 2016.
25. Morelli M, Venturella R, Mocciano R, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecologic oncology* 2013;129:448-51.
26. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013;100:1704-8.
27. Venturella R, Lico D, Borelli M, et al. Three to five years later: long-term effects of prophylactic bilateral salpingectomy on ovarian function. *J Minim Invasive Gynecol* 2016.