



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Präsident

Prof. Dr. Anton Scharl

Direktor der Frauenkliniken
Klinikum St. Marien Amberg
Mariahilfbergweg 7
92224 Amberg
Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstr. 16
92637 Weiden

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat

Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063
+49 (0) 9131-85-33507
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

24.01.2019

271. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

zum Entwurf einer Gesundheitsinformation des IQWiG zum Thema „Eierstockzysten“

Die Gesundheitsinformationen zum Thema Eierstockzysten des IQWiG sind eine insgesamt gelungene Darstellung der Problematik in einer sehr patienten-bezogenen Wortwahl.

Durch die Vereinfachung wird jedoch der Eindruck erweckt, dass auch gutartige Tumoren, Borderlinetumoren des Eierstocks, Dermoidtumoren oder Endometriose durch ein abwartendes Verhalten unter einer Vermeidung einer operativen Abklärung und kurativen Sanierung weiter beobachtet werden können.

Hier fehlt der Hinweis, dass nicht funktionelle Erkrankungen einer gezielten Abklärung und Behandlung zugeführt werden müssen.

Stellungnahme zum Entwurf des IQWiG „Ultraschalluntersuchung & Früherkennung Ovarialkarzinom“

Das IQWiG kommt in seinem Entwurf zur Frage, ob eine Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung von Eierstockkrebs sinnvoll ist zu dem Schluss, dass die Früherkennung keinen Nutzen hat und zudem zu Fehlalarmen und unnötigen Operationen führt. Die Autoren beziehen sich dabei auf Daten des Robert-Koch-Instituts, 2 randomisierte Multizenterstudien (Buys et al., 2011, Jacobs et al., 2016) sowie eine kürzlich im JAMA von Henderson et al. publizierte Übersichtsarbeit.

Tatsächlich haben die Daten der genannten randomisierten Screeningstudien keine Rationale für die Einführung eines Screeningprogramms zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms in der Allgemeinbevölkerung oder in Risikogruppen ergeben. Die Einführung eines Screenings zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms wird auch in der aktuellen Version der S3 Leitlinie



„Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ weiterhin nicht empfohlen (Wagner et al, 2019).

Man muß allerdings berücksichtigen, dass die beiden randomisierten Studien (Buys et al., 2011, Jacobs et al., 2016) eine Reihe von Limitationen aufweisen, die die klinische Wertigkeit der Daten einschränken.

1. PCLO Studie

(Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA, 2011. 305(22):2295-303.*)

Fragestellung

Primäre Outcomevariable: Mortalität in der Studiengruppe (jährliches Screening mit CA125, transvaginaler Ultraschall) vs. Kontrollgruppe („usual care“)

Sekundäre Outcomevariable: Inzidenz des Ovaralkarzinoms, Komplikationen im Zusammenhang mit dem Screening

Studiendesign

Randomisierte Studie (n=78216), 10 Zentren, Untersuchungszeitraum: 1993 bis 2001

Asymptomatische Frauen zwischen 55 und 74

Studiengruppe (n=39105): *jährliches Screening mit Ultraschall und CA 125*

Pathologisch: CA 125>35U/ml oder Ovarialvolumen >10cm³ oder Cystenvolumen>10cm³ oder solider Anteil

Meldung pathologischer Werte an den betreuenden Arzt, weiteres Vorgehen in ausschließlicher Verantwortung des betreuenden Arztes

Kontrollgruppe (n=39111): *Standardvorgehen („usual care“)*

Ergebnisse:

Studiengruppe: Inzidenz: 212 Ovarialkarzinome (5,7 pro 10000 Frauenjahre)

Mortalität: 118 (3,1 pro 10000 Frauenjahre)

Kontrollgruppe: Inzidenz: 176 Ovarialkarzinome (4,7 pro 10000 Frauenjahre)

Mortalität: 100 Todesfälle (2,6 pro 10000 Frauenjahre)



Falsch positiv: 3285, davon wurden 1080 invasiv abgeklärt, davon 163 (15%) schwerwiegende Komplikationen.

Schlussfolgerung:

Keine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität von Frauen mit durchschnittlichem Ovarialkarzinomrisiko in der Studiengruppe

erhöhte Untersuchungs- und eingriffsbedingte Morbidität in der Studiengruppe.

Limitationen:

Unzureichende Ultraschallkriterien,

kein vorgegebener Algorithmus, wie bei auffälligen Befunden vorzugehen ist, dadurch hohe Interventionsrate

ab 1998 keine bimanuelle gynäkologische Untersuchung in der Studiengruppe,

nur 3 Screeningrunden mit Ultraschall (5 mit CA 125),

10% der Personen in der Kontrollgruppe erhielten Ultraschall,

kein Abgleich ob Studien- und Kontrollpatientinnen mit Ovarialkarzinomen in vergleichbarer Proportion in Zentren operiert wurden.

2. UKCTOCS Studie

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

Fragestellung

Mortalität in der Studiengruppe in 2 verschiedenen Modalitäten (multimodal mit CA 125 und US oder ausschließlich US) vs. Kontrollgruppe (kein Screening)

Studiendesign

Randomisierte Studie (n= 202638), 13 Zentren, Untersuchungszeitraum 2001 bis 2005

Asymptomatische Frauen zwischen 50 und 74j

2 Studiengruppen:

jährliches Screening



1. *multimodal mit CA 125 und Ultraschall (n=50640)*
2. *ausschließlich Ultraschall (n=50639)*

Vs. Kontrollgruppe (n=101359): weder Ultraschall noch CA 125

Ultraschallkriterien:

Beschreibung entsprechend Kentucky Studie (van Nagell Jr JR et al.:Obstet Gynecol 2011;118:1212–21) ab 2003 nach IOTA Kriterien

normal:

hypoechoogen, glatte Begrenzung oder uniloculäre Cyste <60cm³ oder nicht dargestellt bei korrekter Darstellung der iliacalen Gefäße

*unbefriedigende Darstellung:
iliacale Gefäße nicht darstellbar*

Ovarien und

*pathologisch:
Morphologie oder Cyste >60 cm³ oder Ascites*

komplexe

2 Stufentest

Screening durch zertifizierten Sonographen (Level I)

bei auffälligem Befund oder unbefriedigender Darstellung Level II Untersuchung durch besonders qualifizierten Untersucher (erfahrene Gynäkologen oder Radiologen)

Ergebnisse:

202546 Fälle (>99,9%) konnten ausgewertet werden:

<i>Multimodales Screening (Ca 125 und Ultraschall):</i>	<i>50624 (>99,9%)</i>
<i>Ausschließlich Ultraschall</i>	<i>50623 (>99,9%)</i>
<i>Kein Screening</i>	<i>101299 (>99,9%)</i>

Screening endete am 31.12.2011

<i>Multimodales Screening (Ca 125 + Ultraschall): Screeninguntersuchungen</i>	<i>345570</i>
<i>Ausschließlich Ultraschall: Screeninguntersuchungen</i>	<i>327775</i>

Medianes Follow up 11,1 Jahre (bis 31.12.2014)



<i>Diagnose Ovarialkarzinom (gesamtes Kollektiv):</i>	1282 (0.6%)
<i>Multimodales Screening (Ca 125 + Ultraschall)</i>	338 (0.7%)
<i>Ausschließlich Ultraschall</i>	314 (0,6%)
<i>Kein Screening</i>	630 (0.6%)

Letalität:

<i>Multimodales Screening (Ca 125 + Ultraschall)</i>	148 (0.29%)
<i>Ausschließlich Ultraschall</i>	154 (0.3%)
<i>Kein Screening</i>	347 (0.34%)

Reduktion der Mortalität:

<i>Multimodales Screening (Ca 125 + Ultraschall)</i>	15% (n.s.)
<i>Ausschließlich Ultraschall:</i>	11% (n.s.)

Mortalität nach Ausschluss prävalenter Fälle („weighted log-rank“)

<i>Multimodales Screening (Ca 125 + Ultraschall)</i>	22% (p= 0.023)
<i>Ausschließlich Ultraschall</i>	20% (P= 0.049)

Falsch pos Rate:

<i>Multimodales Screening:</i>	488/50624 (<1%)
<i>Ausschließlich Ultraschall</i>	1634/50623 (3.2%)

Schlussfolgerung:

Nach Ausschluss prävalenter Fälle signifikante Reduktion der Mortalität durch multimodales Screening nachweisbar, allerdings kein signifikanter Benefit (nur Trend) in der primären Analyse.

Limitationen der Studie:



Keine signifikanten Ergebnisse in der primären Analyse der Daten

Nachweis von Langzeiteffekten steht noch aus

Werten von Borderlinekarzinomen als Malignome

Aufgrund der Limitationen der beiden randomisierten Studie wurde in der kürzlich aktualisierten Version der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Wagner et al., 2019) bezüglich der Früherkennung weiterhin folgende Formulierung verwendet.

3.2.1. Screening bei Normalbevölkerung

3.1.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1++	Ein Screening mit CA 125 und TVS konnte bisher keine Reduktion der Mortalität nachweisen.	
	<u>Leitlinien:</u> SIGN [4], Australian [5] <u>Primärstudien:</u> [6-13]	

3.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Ein generelles Screening soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	<u>Leitlinien:</u> SIGN [4], Australian [5] <u>Primärstudien:</u> [6-13]	

Im Fließtext des entsprechenden Kapitels findet sich außerdem eine ausführliche Beschreibung einer weiteren nicht randomisierten Kohortenstudie, die zwar aufgrund ihres Studiendesigns nicht für evidenzbasierte Leitlinienempfehlungen herangezogen werden kann, aber dennoch mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit zeigt, dass unter der Voraussetzung stringenter Ultraschallkriterien und eines einheitlichen Algorithmus bei positivem Testergebnis eine signifikante Erniedrigung der Mortalität erreichbar ist. (van Nagell Jr et al., 2018)

Studiendesign

Nicht randomisierte Kohortenstudie (n= 46101), 1 Zentrum, Untersuchungszeitraum 1987 bis 2017

Asymptomatische Frauen > 50j oder >25j und positive Familienanamnese



Vergleich der Stadienverteilung und der Mortalität mit einer im gleichen Zeitraum im Zentrum wegen Ovarialkarzinom behandelte Kohorte

jährliches US- Screening, bei positivem Screeningergebnis Wiederholungsuntersuchung nach 4-6 Wochen, bei Persistenz CA 125 und weiterführende Ultraschalluntersuchungen entsprechend den IOTA-Kriterien nach einem verbindlichen Algorithmus, invasive Abklärung nur bei definierten sonographischen Malignitätskriterien (IOTA Kriterien).

Ergebnisse:

523 invasive Abklärungen (1,4%), davon 88 mit Karzinom oder Borderline (richtig positive) und 447 mit positiver Screeninguntersuchung und benigner Histologie (falsch positive)

12 Intervallkarzinome (Diagnose eines Ovarialkarzinom innerhalb 12 Monate nach einer unauffälligen Screeninguntersuchung)

53% der gescreenten und 27% der nicht gescreenten Frauen wurden im Stadium I oder II primär operiert ($p > 0.01$)

5 Jahre Überlebensrate im gescreenten Kollektiv: 86% vs 45 % im nicht gescreenten Kollektiv ($p < 0.001$)

Schlussfolgerung:

Jährliches Screening asymptotischer Frauen mit Ultraschall erhöhen die Detektionsrate in den Frühstadien und die 5-Jahres-Überlebensrate.

Limitationen der Studie:

Keine randomisierte Kontrollgruppe

Veränderung der Ultraschallkriterien im Untersuchungszeitraum

Die Stellungnahme des IQWiG sollte u.E. zur Präzisierung und Richtigstellung folgende Fakten benennen:

Aus einer Kohortenstudie (van Nagell et al., 2018) ergeben sich Hinweise auf einen Benefit von Ultraschalluntersuchungen zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms. 2 große prospektiv randomisierte konnten allerdings keinen statistisch signifikanten bzw. lediglich marginale Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität zeigen, so dass bisher keine Daten zur Verfügung stehen, die die Einführung eines strukturierten Programms zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms unterstützen.

Durch eine standardisierte Beurteilung von Adnexbefunden konnte die falsch positiven Rate in den letzten beiden Jahrzehnten sukzessive gesenkt werden (Timmermann et al., 2000, Kaijser et al. 2013, Araujo et al., 2017). In den Fällen, bei denen keine eindeutigen Hinweise auf ein Karzinom bestehen, aber dennoch eine histologische Untersuchung ratsam ist, werden heute



zur invasiven Abklärung meist minimal invasive Operationsverfahren, häufig auch organerhaltende Verfahren angewendet. Wird dabei ein Karzinom diagnostiziert, wird zeitnah in einer zweiten Sitzung per Laparotomie die stadiengerechte Therapie durchgeführt. Die in der PCLO Studie genannte hohe Komplikationsrate bei den falsch positiven Fällen ist heutzutage nicht mehr zu befürchten und ist in der UKCTOCS schon deutlich niedriger.

Das IQWiG irrt in der Einschätzung, dass das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnostik keine prognostische Relevanz hat. Das Problem der Früherkennung ist eher die Tatsache, dass man von einer dualen Einteilung der Ovarialkarzinome ausgehen muss: Typ I-Tumoren (circa 25 % aller Ovarialkarzinome) sind häufig auf das Organ begrenzt, entwickeln sich über definierte Vorstufen (low-grade seröse Karzinome, endometrioiden Karzinome, seromuzinöse Karzinome, muzinöse Karzinome, klarzellige Karzinome sowie maligne Brenner-Tumoren). Bei den Typ II-Karzinomen (circa 75 % aller Ovarialkarzinome) hingegen handelt es sich um hochmaligne Tumore. Sie wachsen schnell, verhalten sich aggressiv und werden meist erst spät diagnostiziert (high-grade seröse Karzinome, alle gemischten Karzinome mit Ausnahme des seromuzinösen Typs und alle Karzinosarkome). Insgesamt ist der Typ II für circa 90 % der Mortalität bei Ovarialkarzinomen verantwortlich (Kurman & Shih; 2011). Es ist davon auszugehen, dass es sich insbesondere bei den in den Screeningstudien beobachteten Intervallkarzinomen (Diagnose eines Ovarialkarzinoms innerhalb 12 Monate nach einer unauffälligen Screeninguntersuchung) überwiegend um Typ II Karzinome handelt. (

Die Leitlinienautoren der S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ stimmen mit der Aussage überein, dass es bisher nicht genügend Evidenz für die Einführung von strukturierten Ultraschall- oder Labor-Screeningprogrammen zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms gibt. Das heißt aber nicht, dass prinzipiell ein Benefit von Ultraschalluntersuchungen zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms ausgeschlossen ist. In den letzten Jahren wurde die Beurteilungskriterien von Ultraschalluntersuchungen im kleinen Becken international vereinheitlicht und die Validität der Untersuchung wesentlich verbessert. Zudem gibt es über die prospektiven Multicenterstudien hinaus Hinweise aus Kohortenstudien, dass durch Ultraschalluntersuchungen zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms eine Senkung der krankheitsbedingten Mortalität möglich ist. Ultraschalluntersuchungen zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms können nach Meinung der Leitlinienautoren als individuelle Gesundheitsleistungen dann durchgeführt werden, wenn die Patientinnen eingehend über Nutzen und Limitationen der Untersuchung aufgeklärt wurden und Maßnahmen zur Reduktion der falsch positiv-Rate und zur Vermeidung unnötiger Operationen ergriffen wurden.

Wir vermissen im vorliegenden Entwurf des IQWiG eine differenzierte Interpretation der publizierten randomisierten Screeningstudien, die Berücksichtigung der von den Autoren der S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ zusammengetragenen Daten sowie die Berücksichtigung aktueller Publikationen und stehen für Rückfragen gern zur Verfügung.

Bedeutung des Ultraschalls bei der Erkennung von Eierstockkrebs

Generell zeichnen sich Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durch eine lange symptomfreie Zeit aus. Es ist allerdings bekannt, dass die Mehrheit der Patientinnen unspezifische Symptome aufweisen, die generell weit verbreitet sein können. Jedoch ist das Auftreten dieser unspezifischen Symptome bei älteren Patientinnen (> 50 Jahre) und bei Patientinnen mit familiärer Belastung von höherer Bedeutung.



Daher sollten Frauen bei Auftreten auch uncharakteristischer Symptome, insbesondere wenn diese kombiniert auftreten und die Patientinnen über 50 Jahre alt sind, weitergehenden Untersuchungen zugeführt werden.

Hierbei ist bei Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung initial eine gynäkologische Untersuchung und als erste apparative Maßnahme eine transvaginale Sonographie angezeigt.

3.7.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei dem Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung soll eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung und als erste apparative Maßnahme eine Transvaginalsonographie durchgeführt werden.	

Die transvaginale Ultraschalluntersuchung hat dabei im Vergleich zu anderen apparativen Diagnostiken wie CT, MR oder PET-CT in Bezug auf Spezifität und Sensitivität eine akzeptable Güte und aufgrund ihrer ubiquitäreren Verfügbarkeit die breiteste Anwendbarkeit.

Neben der Diagnosestellung von malignen Tumoren stellt sie aber auch den wichtigsten Schritt zur Diagnose weiterer Veränderungen des Eierstocks dar, die einer spezifischen Therapie zugeführt werden müssen. Hier sind allein die gutartigen Tumoren, Borderlinetumoren, Tumoren der Keimzellen, Keimstrang-Stromatumoren oder Endometriosen zu nennen.

Durch die alleinige Beschränkung der Darstellung auf Mortalität bei high-grade-serösen Ovarialkarzinomen entfallen die wesentlichsten Aspekte, die Grund für die Durchführung einer Ultraschalluntersuchung im Rahmen gynäkologischen Abklärung sind.

Literatur:

Araujo KG et al.: Performance of the IOTA ADNEX model in preoperative discrimination of adnexal masses in a gynaecological oncology center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:778-783

Buys, S.S., et al., Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2011. 305(22):2295-303.

Henderspon JT et al.: Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the preventive services task force. *JAMA* 2018; 319(6):595-606

Jacobs, I.J., et al., Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10022): 945-56.

Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, Testa AC, Franchi D, Van Calster B, Timmerman D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 4: 9–20.



Kobayashi, H., et al., A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. 18(3): p. 414-20.

Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42: 918–931.

Timmerman, D., et al., Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 16(5): p. 500-5.

van Nagell Jr J et al.: Survival of women with type I and II epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet Gynecol* 2018; 132:1091-1100

Wagner et al: Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 3.0 – Januar 2019 AWMF-Registriernummer 032/035QL

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Uwe Wagner, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Gießen und Marburg

Herrn Prof. Dieter Grab, Chefarzt Klinikum Harlaching, München

Herrn Dr. Christian Albring, Präsident des Berufsverbands der Frauenärzte e.V., Hannover

Herrn Prof. Diethelm Wallwiener, Department für Frauengesundheit, Tübingen

erstellt

Prof. Dr. Anton Scharl
Präsident der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Stellungnahmebeauftragter der DGGG e.V.