



Leitlinie im Fokus

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren

Entwicklungsstufe: S3

Stand: März 2020

AWMF-Registernummer: 032/0350L, <https://tinyurl.com/S3-LL-DGGG>

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

S3-Leitlinie Ovarialkarzinom Version 4.0

Sechs Neuerungen innerhalb eines Jahres

Mit Version 4.0 ist im März dieses Jahres die fünfte Aktualisierung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ veröffentlicht worden. Neben einem komplett neuen Kapitel finden sich Änderungen im Bereich genetische Beratung, operative und systemische Therapie sowie Strahlentherapie. Dabei ist die Vorgängerversion gerade erst ein Jahr alt.

Eine von 72 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs. Drei Viertel der Tumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschritten. Dementsprechend ungünstig fällt die Prognose im Vergleich zu Patientinnen mit anderen gynäkologischen Krebserkrankungen aus. Derzeit wird die 5-Jahres-Überlebensrate mit etwa 43% über alle Stadien hinweg angegeben.

Die Versuche, mit einem flächendeckenden Screening die Überlebensraten zu verbessern, blieben in den bislang abgeschlossenen prospektiven Studien ohne Erfolg. Hinzu kommt das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko falsch-positiv getesteter Patientinnen. Das Expertengremium spricht sich somit auch in der Version 4.0 gegen ein generelles Screening mittels transvaginalem Ultraschall und Bestimmung des Tumormarkers CA 125 aus, sowohl in der Normalbevölkerung als auch in Risikopopulationen. Allerdings, und das erwähnt das Expertengremium ebenfalls,

liefern die Daten durchaus Hinweise „für eine Verschiebung der Tumorstadien zugunsten von Frühstadien und eine Verbesserung der Prognose“.

Umformuliert wurde die in Bezug auf die Früherkennung bei Risikopopulationen

bislang geltende Empfehlung zur multidisziplinären Beratung und genetischen Testung. Beides soll nun angeboten werden, „wenn Angehörige einer Risikopopulation angehören“, und nicht mehr wie in Version 3.0, „wenn eine Patientin zu einer Risikopopulation gehört“ (siehe Nachfrage).

Prophylaktische Operation nicht nur bei BRCA-Mutation

Weitergefasst wurde der Personenkreis, der über die Möglichkeiten einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie (operative Eileiter-Eierstock-Entfernung) beraten werden soll. Während sich bisher die Empfehlung ausschließlich auf Frauen mit einer Mutation im BRCA1/2-Gen bezog, wurde sie nun, wenn auch mit einem geringeren Evidenzniveau, auf nachgewiesene Mutationen in anderen Hochrisikogenen, wie etwa RAD 51C, erweitert. Mit keiner anderen Methode, so das evidenzbasierte Statement, lasse sich das Erkrankungs- und Sterberisiko bei hereditärem Ovari-



Eine genetische Testung zur Früherkennung wird Risikogruppen angeboten.

© Illy / Fotolia

Nachgefragt

„Das Konzept der makroskopischen Tumorfreiheit hat sich bestätigt“

Ziel ist es, die Leitlinie jährlich zu aktualisieren, um neue Studienergebnisse in den verschiedenen Bereichen anzupassen oder zu erneuern. Wir haben mit Professor Sven Mahner aus dem wissenschaftlichen Beirat über die aktuellen Neuerungen gesprochen.

? Die Aktualisierung der Leitlinie Ovarialkarzinom erfolgt nach dem Konzept der Living Guideline. Was ist darunter zu verstehen?

Professor Sven Mahner: Leitlinien haften gern der Ruf an, nicht auf dem aktuellsten Stand zu sein. Um dem raschen Fortschritt in der Onkologie gerecht werden zu

können, haben wir damals, als wir die S2- zur S3-Leitlinie überarbeiteten, entschieden, die Inhalte künftig im Sinne des Living-Guideline-Konzeptes jährlich zu aktualisieren. Die Leitlinienempfehlungen sollen – so unser Anspruch – die aktuelle Behandlungsrealität widerspiegeln, und im Rückblick glaube ich sagen

zu können, dass uns das bislang gelungen ist.

? Die Version 3.0 sprach sich unter dem Punkt Früherkennung dafür aus, eine genetische Testung anzubieten, wenn eine Patientin einer Risikopopulation angehört. Nun wurde die Empfehlung umformuliert in „wenn Angehörige zu einer Risikopopulation gehören“. Warum?

Mahner: Die AGO-TR1-Studie offenbarte den hohen Anteil an BRCA-Mutationsträgerinnen unter den Ovarialkarzinompatientinnen. Es gibt nach wie vor eine gewisse Diskussion, ob die Daten für eine entsprechende Empfehlung ausreichen. Die gynäkologischen Onkologen sind sich zumindest in Deutschland dahingehend einig, dass jede Patientin bei Erstdiagnose Ovarialkarzinom genetisch beraten und getestet werden soll, zusätzlich natürlich auch in Abhängigkeit der familiären Risiken.

? Entscheiden sich Frauen für eine prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie, in welchem Alter sollte der Eingriff vorgenommen werden?

Mahner: Die Frage nach dem besten Zeitpunkt ist knifflig, weshalb wir auch keine strikten Empfehlungen formuliert haben.



„Der Gedanke einer individualisierten Radikalität ist sicherlich ein guter und passt zum großen Trend der Präzisionsmedizin.“

Prof. Dr. med. Sven Mahner

Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München (LMU); Campus Großhadern und Campus Innenstadt München

alkarzinom so wirksam senken wie mit der bilateralen Salpingo-Oophorektomie. Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt sei allerdings knifflig, sagt Professor Sven Mahner vom Klinikum der Universität München, der als wissenschaftlicher Beirat federführend an der Leitlinie mitgewirkt hat (siehe Nachgefragt).

Operative Radikalität neu definiert

Der Operationserfolg ist bei Ovarialkarzinompatientinnen prognoserelevant. Angesichts der Ergebnisse der AGO-LION-Studie scheint es jedoch gerechtfertigt, bei bestimmten Patientinnen von der geltenden Prämisse der in allen Fällen durchzuführenden radikalen

Lymphonodektomie abzurücken. Die LION-Studie habe bestätigt, so Mahner, dass die Lymphonodektomie individualisiert eingesetzt werden muss. Die aktuelle Leitlinie spricht sich mit einer Soll-Empfehlung dafür aus, bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumoren bei operativ erreichter makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten auf eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie zu verzichten.

Ebenso ist beim frühen Ovarialkarzinom die beidseitige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie nicht mehr in allen Fällen obligat zu empfehlen. Aufgrund der offenbar geringen Rate an Lymphknotenmetastasen kann

bei low-grade endometrialen Tumoren und muzinösen G1-Ovarialkarzinomen die Indikation zur Lymphonodektomie möglicherweise zurückhaltend gestellt werden, vorausgesetzt die Lymphknoten erscheinen klinisch unauffällig.

Indikationserweiterung für PARP-Inhibitoren

Neu in die Leitlinienversion 4.0 aufgenommen wurde die Empfehlung, allen Patientinnen mit BRCA-Mutation eine First-Line-Erhaltungstherapie mit PARP („poly [ADP-ribose]-polymerase“)-Inhibitoren anzubieten (siehe Nachgefragt). Die Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad 3 basiert auf



Zum einen weil es für klare Altersgrenzen keine ausreichende Evidenz gibt, zum anderen weil damit die Gefahr besteht, in einigen Fällen einen zu hohen Druck aufzubauen, in anderen eventuell zu lange zu warten. Als Orientierungspunkt kann das Erkrankungsalter des jüngsten Krebspatienten in der Familie herangezogen werden. Grundsätzlich gibt es aber kein „one size fits all“, umso wichtiger ist es, Testung und Beratung möglichst in einem der Zentren des Konsortiums familiärer Brust- und Eierstockkrebs durchführen zu lassen. Dort analysieren die Experten differenziert die individuelle Situation: Wie sind die Fälle in der Familie verteilt, welche Mutation liegt im Einzelfall vor und wie sieht die aktuelle Lebenssituation der Patientin aus? Generell gilt aber, den prophylaktischen Eingriff so früh wie möglich durchzuführen.

? Zielgerichtete Therapien bereichern zunehmend die Systemtherapie des Ovarialkarzinoms. Gemäß Version 4.0 können PARP-Inhibitoren nun auch first-line eingesetzt werden. Bei welchen Patientinnen?

Mahner: Die erste Empfehlung für PARP-Inhibitoren zielte zunächst auf BRCA-mutierte Patientinnen in der Rezidivsituation ab. Mittlerweile sind PARP-Inhibitoren in der Rezidivsituation unabhängig vom Mutationsstatus zugelassen. First-line

wurden die ersten Therapieerfolge ebenfalls im Zusammenhang mit BRCA-Mutationen beschrieben. Nach der Zulassung folgte nun die Soll-Empfehlung in der aktualisierten Leitlinie, allen BRCA-mutierten Patientinnen eine First-Line-Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren anzubieten. Umso wichtiger ist die umgehende genetische Testung bei Erstdiagnose.

Womöglich könnten sogar viel mehr Patientinnen von PARP-Inhibitoren first-line profitieren. Das legen zumindest die seit Herbst letzten Jahres veröffentlichten Studien nahe. Tatsächlich sind die Daten jedoch schwer zu interpretieren. In der PRIMA-Studie beispielsweise profitierten HRD („homologous recombination deficiency“)-positive und HRD-negative Patientinnen gleichermaßen von einer Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren (Niraparib), was die Testung im Prinzip ad absurdum führt. Die Kombination aus PARP-Inhibitor plus Bevacizumab, die in der PAOLA-1-Studie getestet wurde, ergab wiederum Vorteile für HRD-positive Patientinnen. Auf Basis dieser Daten erteilte die FDA nun Ende April dem Wirkstoff Niraparib die Zulassung für die First-Line-Erhaltungstherapie unabhängig vom Mutationsstatus, kurz darauf folgte die FDA-Zulassung für die Erhaltungstherapie mit Olaparib plus Bevacizumab bei HRD-positiv getesteten Patientinnen. Für Europa liegen derzeit allerdings noch keine

Zulassungen vor, und die verschiedenen Zentren gehen eher individuell vor. In der LMU-Frauenklinik empfehlen wir beispielsweise für die meisten Patientinnen die Kombination PARP-Inhibitor plus Bevacizumab für die First-Line-Erhaltungstherapie.

? Können die neuen Empfehlungen zur operativen Therapie dahingehend gedeutet werden, dass der Trend, wie beim Mammakarzinom, weg von der maximalen Radikalität geht?

Mahner: Der Gedanke einer individualisierten Radikalität ist sicherlich ein guter und passt zum großen Trend der Präzisionsmedizin. Gerade die Ergebnisse der AGO-LION-Studie bestätigen das Konzept der makroskopischen Tumorfreiheit, d. h., makroskopisch sichtbares Tumorgewebe operativ entfernen und die nur mikroskopisch nachweisbaren Tumoranteile mit der Systemtherapie bekämpfen. In der LION-Studie wurde bei immerhin 60% der Patientinnen mikroskopisch ein Lymphknotenbefall verifiziert und trotzdem brachte die radikale Lymphonodektomie bei makroskopisch unauffälligem Befund keinen Überlebensvorteil, jedoch eine deutlich höhere Morbidität.

! Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte Dagmar Kraus

den Daten der SOLO1-Studie, in der der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Olaparib bei BRCA1/2-Mutation nach Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel in der Erstlinientherapie überprüft wurde. Durch den Einsatz des PARP-Inhibitors konnte nach einem medianen Follow-up von 41 Monaten das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zu Placebo um 70% gesenkt werden.

Gänzlich neu formulierte das Expertengremium eine Empfehlung zur Strahlentherapie. Demnach kann im Fall eines Rezidivs „in ausgewählten Fällen“ eine lokalisierte Strahlentherapie zur Symptomenkontrolle in Erwägung gezogen werden (Empfehlungs-

grad 0), eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung immer vorausgesetzt.

Ein neues Kapitel für eine neue Tumorentität

Ein komplett neues Kapitel widmete das Expertengremium dem low-grade serösen Karzinom (LGSC), das mittlerweile als eigenständige Tumorentität klassifiziert wird. Die Einstufung erfolgt über ein zweistufiges Graduierungssystem, das neben der Kernaplasie die Mitoserate berücksichtigt. Das LGSC weist im Vergleich zum HGSC („high-grade serous carcinoma“) eine geringere Aggressivität auf und hat einen besseren klinischen Verlauf. Bekannt ist eine weitreichende

Chemotherapieresistenz der LGSC. In einer retrospektiven Analyse sprachen gerade einmal 23,1% auf eine solche Therapie an. Aktuell ist es noch zu früh für spezifische Empfehlungen zur Systemtherapie, doch mit MEK („mitogen-activated protein kinase“)-Inhibitoren und endokriner Therapie zeichnen sich, wie Mahner erläutert, neue wirksame Behandlungsoptionen ab, wenngleich die Evidenzlage aufgrund der Seltenheit des LGSC geringer ist. Aktuell basiert die Erstlinientherapie auf Operation mit anschließender Chemotherapie und wird in Abhängigkeit von Mutationen in den BRCA-Genen um Bevacizumab oder einen PARP-Inhibitor erweitert.

Dagmar Kraus