

Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren für Version 4

Version 4.0 - März 2020
AWMF-Registernummer: 032/035OL

Leitlinienreport

Inhalt

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	4
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Verwendete Abkürzungen	5
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	7
2.1.	Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten	7
2.2.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	7
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
4.	Aktualisierung der Fragestellungen	7
5.	Methodisches Vorgehen	14
5.1.	Leitlinienadaptation.....	14
5.2.	Systematische Literaturrecherchen.....	14
5.2.1.	Suche und Auswahl der Evidenz	14
5.2.2.	Bewertung der Evidenz.....	16
5.2.3.	Extraktion in Evidenztabelle	17
5.3.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	17
5.3.1.	Empfehlungsgraduierung	17
5.3.2.	Konsensuskonferenz.....	18
6.	Aktualisierung der Qualitätsindikatoren	20
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	20

8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	71
9.	Verbreitung und Implementierung	71
10.	Anlagen	73
10.1.	Recherchen der Aktualisierung 2018–2019.....	73
10.1.1.	RCT alle Indikationen	73
10.1.2.	Systematische Reviews BOT.....	76
10.1.3.	Systematische Reviews Keimzell- und Keimstrangstromatumoren des Ovars.....	77
10.1.4.	Diagnostik	79
10.2.	Evidenztabelle.....	82
10.2.1.	Themenkomplex Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms	82
10.2.2.	Themenkomplex Systemische Primärtherapie	83
10.3.	Formblatt der AWMF zur Erklärung von Interessenkonflikten (Stand: 23.05.2018).....	86
10.4.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen.....	93
11.	Tabellenverzeichnis	98
12.	Literaturverzeichnis	98

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport dokumentiert das Aktualisierungsverfahren der Leitlinie im Jahr 2019 zur Erstellung der Version 4. Entsprechende Dokumente zur Erstellung der vorherigen Versionen kann unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> eingesehen werden.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Uwe Wagner, Thomas Langer, Alexander Reuß

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



1.4. Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

E-Mail: leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

Internet: www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Leitlinienreport 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, abgerufen am: TT.MM.JJJJ]

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport der S3-Leitlinie, die als Langversion, Kurzversion sowie als Laienversion (Patientenleitlinie) zur Verfügung steht. Alle Dokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich:

1. Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>)
2. AWMF (<http://awmf.org>)
3. Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.8. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
BMI	Body mass index
BRCA1/2	Breast Cancer associated Gene 1/2
BSO	Bilaterale Salpingoophorektomie
CT	Computertomographie
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogen-Therapie
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HBOC	hereditary breast ovarian cancer syndrome
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome
HT	Hormonersatztherapie
IP	Intraperitoneal
KKP	Klinischer Konsenspunkt
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie

Abkürzung	Bedeutung
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OC	Ovarian Cancer
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
PPV	Positive Predictive Value
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SCSOCS	Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TVS	Transvaginalsonographie
UKCTOCS	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
USPSTF	US Preventive Services Task Force
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten

Die Ziele der S3-Leitlinie, die Adressaten sowie die bearbeiteten Fragestellungen sind in der Langversion der Leitlinie beschrieben.

2.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, maximal aber 5 Jahre. Es ist vorgesehen, die Inhalte der Leitlinie im Rahmen eines sogenannten ‚living-guideline-Ansatzes‘ jährlich auf Basis aktueller Studiendaten und neuer Publikationen sowie Rückmeldungen aus der Leitliniengruppe zu prüfen und gegebenenfalls zu aktualisieren. Hierzu wird einmal jährlich eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbeurteilung durchgeführt.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an: ovarialkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de adressiert werden.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion aufgeführt.

4. Aktualisierung der Fragestellungen

Auf der Grundlage der bestehenden Schlüsselfragen und Recherchen (siehe Version 3) erfolgte eine Aktualisierungsrecherche (siehe Kapitel 5). Im Zuge des Aktualisierungsverfahrens ergaben sich aus der Leitliniengruppe, im Austausch mit der Kommission Ovar der AGO (teilweise in Personalunion) aufgrund neuer Daten und der Überarbeitung des Pathologiekapitels die folgenden zusätzlichen Fragestellungen (siehe Übersicht der Fragestellungen in Tabelle 1: Schlüsselfragen :

1. Fortgeschrittenes OC: Soll bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten eine Lymphonodektomie durchgeführt werden?
2. Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie bei Rezidiven?

Es wurden außerdem die folgenden Fragestellungen im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet:

1. Welche Maßnahmen stellen eine effektive Methode zur Senkung der Mortalität des hereditären Ovarialkarzinoms dar?
2. Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie (z.B. medikamentös, strahlentherapeutisch, etc.)?

Während für die Bearbeitung der Frage zur Erhaltungstherapie neue Studienergebnisse auslösend waren, wurde die Bearbeitung der Frage zu präventiven Maßnahmen notwendig, da Implikationen der AGO-TR1-Studie auf diese Fragestellung bzw. Empfehlung 5.3 in der Version 3 („Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation

sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie beraten werden) bei der vorherigen Aktualisierung übersehen wurden.

Tabelle 1: Schlüsselfragen der S3-Leitlinie

Fragestellungen der S3-Leitlinie
Themenkomplex I: Früherkennung und Diagnostik
Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung?
Gibt es eine verbindliche Definition der Risikopopulation?
Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening von Risikopopulationen?
Welche Symptome weisen auf ein Ovarialkarzinom hin?
Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinoms (Sens. Spez, PPV)?
Primärsituation: Gibt es einen Algorithmus für die präoperative Diagnostik bei V.a. Ovarialkarzinom/ Adnextumor?
Gibt es eine verlässliche präoperative Methode für die Vorhersagbarkeit einer kompletten Tumorresektion oder der Ausdehnung der Erkrankung?
Welches ist die beste Methode für die Diagnostik (Klinik, gynäkologische Untersuchung, Serologie; app. Diagnostik; Kombinationen) eines Ovarialkarzinomrezidivs (Sens. Spez, PPV)?
Themenkomplex II: Genetik, Prävention und Risikofaktoren
Wie hoch ist das Risiko einer hereditären Erkrankung bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom
Welche Maßnahmen stellen eine effektive Methode zur Senkung der Mortalität des hereditären Ovarialkarzinoms dar?
Gegenstand der Bearbeitung für Version 4
Beeinflussen orale Kontrazeptiva und Sterilisatoren das Ovarialkarzinomrisiko?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Beeinflusst eine HT in der Peri- und Postmenopause das Ovarialkarzinomrisiko?

Beeinflussen Menarche- und Menopausealter das Ovarialkarzinomrisiko?

Beeinflussen Parität und Laktation das Ovarialkarzinomrisiko?

Beeinflusst der Body Mass Index (BMI) das Ovarialkarzinomrisiko?

Themenkomplex III: Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

Wie sollte die morphologische Aufarbeitung erfolgen?

Welche Angaben sollte der Befundbericht beinhalten

Wie sollte die Bearbeitung von Tuben bei prophylaktischer oder opportunistischer Salpingektomie erfolgen?

Welche Prädiktions- und Prognosefaktoren sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll? Explizit: Chemosensitivitäts-testung/Gene Arrays Typing/Grading/HR-Defizienz?

Themenkomplex IV: Operative Therapie

Wie hoch ist das Risiko eines bereits vorliegenden invasiven Prozesses bei Nachweis eines serösen tubaren intraepithelialen Carcinomes (STIC)?

Frühes OC: Welchen Umfang hat die operative Therapie (Staging)? Gibt es Minimalanforderungen (z.B. EORTC, GOG) und welche OP Anteile/Schritte sind darin enthalten?

Frühes OC: Wie sieht das Management des inkomplett operierten frühen OC aus? Was bringt eine Re-Staging OP bezüglich Stadieneinteilung (und nachfolgend adäquater Therapie) bzw. Überleben?

Frühes OC: Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation gerechtfertigt (inkl. Beratung über aktuelle Erfolgsraten)?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Frühes OC: Welchen Stellenwert haben endoskopische Operationsverfahren?

Fortgeschrittenes OC: Welches Ziel hat die operative Therapie?

Fortgeschrittenes OC: Welchen Stellenwert haben multiviscerale Resektionen?

Fortgeschrittenes OC: Wie ist das Vorgehen bei inadäquat operiertem Ovarialkarzinom?

Fortgeschrittenes OC: Wann ist der beste OP-Zeitpunkt (Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie)?

Fortgeschrittenes OC: Welche Rolle spielt die Second-Look-OP mit oder ohne Tumorresektion?

Fortgeschrittenes OC: Soll bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten eine Lymphonodektomie durchgeführt werden?

ergänzt in Version 4

Themenkomplex V: Systemische Primärtherapie

Frühes Ovarialkarzinom: Gibt es Subgruppen (z.B. histologischer Typ, Grading, Stagingqualität, etc.) von Pat. Die mehr oder weniger oder gar nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?

Frühes Ovarialkarzinom: Was ist die optimale Therapie (Substanzen, Mono- oder Kombination, Dauer der Therapie)?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche ist/sind die derzeitigen Standardtherapie(n) (Substanzen, Applikationswege ((intravenös, intraperitoneal incl. HIPEC)), Therapiedauer, etc.)?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche Rolle spielen Dosisdichte und Dosisintensität?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Profitieren Patientinnen von einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie (z.B. medikamentös, strahlentherapeutisch, etc.)?

Gegenstand der Bearbeitung für Version 4

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Gibt es Subgruppen von Patientinnen (z.B. histol. Typ, Grading, Tumorrest etc.), die mehr oder weniger oder gar nicht von einer bestimmten Therapie profitieren?

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Welche Rolle spielt das Therapiemonitoring (z.B. CA 125, Lebensqualität, Patient reported outcome, etc.)?

Themenkomplex VI: Rezidivtherapie

Wie werden Rezidivpopulationen definiert, die eine spezifische Therapie benötigen? Wann ist eine Therapie mit welchen therapeutischen Zielen indiziert?

Welche Standardtherapien in Abhängigkeit der Rezidivpopulation existieren und wie sollen diese durchgeführt werden?

Welchen Stellenwert hat die Rezidivoperation?

Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie bei Rezidiven?

ergänzt in Version 4

Wie ist das Vorgehen beim Vorliegen einer BRCA-Mutation

Wie stellt sich eine palliativ-medizinische Betreuung beim Ovarialkarzinom dar? Welche palliativ-medizinischen Therapieansätze können bei Ileus, Aszites und Pleuraerguss sinnvoll sein?

Themenkomplex VII: Nachsorge, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Rehabilitation

Welche Maßnahmen der Rehabilitation sind beim Ovarialkarzinom sinnvoll?

Welche Ziele verfolgt die Nachsorge?

Welche Untersuchungen sind in der Nachsorge sinnvoll? Welchen Stellenwert hat der Tumormarker CA125 in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms?

Welche psychoonkologische und psychosoziale Unterstützung sollten Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhalten?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Beeinflusst eine HT das Risiko für ein Ovarialkarzinomrezidiv?

Betreuung/Bedürfnisse/Familienarbeit Langzeitüberlebender (Survivorship)?

Wann ist der richtige Zeitpunkt zum Einsatz der Palliativmedizin?

Gibt es spezifischen Bedarf und „Symptomcluster“ die relevant sind für die Therapie des Ovarialcarcinoms in der Palliativsituation?

Themenkomplex VIII: Borderlinetumoren (BOT)

Wie sind BOT definiert?

Welchen Umfang hat die operative Therapie von BOT?

Wie sieht das Management des inkomplett operierten BOT aus?

Unter welchen Voraussetzungen ist eine fertilitäts-erhaltende Operation beim BOT gerechtfertigt)?

Welchen Stellenwert hat eine systemische Therapie bei BOT?

Themenkomplex IX: Nicht-epitheliale Ovarial-Malignome

Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimstrangstromatumoren?

Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimstrangstromatumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitäts-erhaltenden Operation?

Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimstrangstromatumoren?

Welchen Umfang hat die Diagnostik von Keimzelltumoren?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Welchen Umfang hat die operative Therapie von Keimzelltumoren? Wie ist der Stellenwert einer fertilitäts-erhaltenden Operation?

Wann und in welcher Form erfolgt eine systemische Therapie der Keimzelltumoren?

Welche Besonderheiten hat die Nachsorge bei nicht-epithelialen Ovarial-Malignomen?

Themenkomplex X: Versorgungsstrukturen und Qualitätsmanagement

Welche strukturellen Voraussetzungen sind zur Behandlung des Ovarialkarzinoms notwendig?

Welche Qualitätsparameter können zur Beurteilung des Operationserfolgs heran-gezogen werden?

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Leitlinienadaptation

Seit der Version 2 (2016) erfolgte keine erneuten Recherchen nach Leitlinien. Hinsichtlich der bisher berücksichtigten Leitlinien wurde geprüft, ob aktualisierte Versionen der Leitlinien vorliegen und diese sich bezüglich der adaptierten Empfehlungen inhaltlich geändert hatten. Da dies nicht der Fall war, erfolgte keine weitere Aufarbeitung anderer Leitlinien.

5.2. Systematische Literaturrecherchen

5.2.1. Suche und Auswahl der Evidenz

Im März 2019 erfolgte eine Aktualisierung der systemischen Literaturrecherchen in Medline (via Pubmed). Für die Aktualisierungsrecherchen wurden die Suchstrings der ursprünglichen Recherche verwendet und nur bezüglich des Recherchedatums angepasst. Hierbei wurde vorwiegend nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht. Der Suchzeitraum für diese Recherche war 01.01.2018-18.03.2019.

Weiterhin konnten durch das Redaktionsteam sowie die Arbeitsgruppen weitere Artikel per Handsuche hinzugefügt werden. Die verwendeten Suchen sind in Kapitel [10.1](#) aufgeführt.

Die resultierenden Suchtreffer wurden mit einer ID versehen und als Zusammenstellung aus Titel und Abstract-Files an das Redaktionsteam zur Durchsicht weitergeleitet. Sich überschneidende Literaturstellen zwischen Fragenstellungen wurden mit Verweis auf die jeweils anderen Fragenstellungen gekennzeichnet. Die Resultate der Literatursuche jeder Schlüsselfrage wurden unabhängig von jeweils zwei Klinikern des Redaktionsteams auf Tauglichkeit geprüft, die sich jeweils für die Aufnahme bzw. den Ausschluss des jeweiligen Artikels für die weitere Verwendung entschieden. Gründe für die Ablehnung einer Literaturstelle wurden nach folgenden Kategorien aufgeschlüsselt:

- LoE = Studie hat nicht das erforderliche Evidenzlevel
- Ind = falsche Indikation
- Pop = falsche Population
- Lab = Laborstudie
- oth = sonstige

(Mehrfachwahlen waren möglich)

Für jede Fragestellung wurde vor Durchsicht ein Grenzwert bzgl der Evidenzklassifikation (LoE, siehe [Tabelle 2](#)) festgelegt.

Weiterhin wurde vermerkt, ob eine Literaturstelle Relevanz für eine weitere Schlüsselfrage besitzt. Anschließend wurden die Literaturauswahlen konsentiert. Stimmt bereits bei der ersten Durchsicht der Kliniker gegen oder für den Artikel, wurde die jeweilige Literatur sofort aus-/eingeschlossen. In Fällen nur einer

Zustimmung berieten sich die Kliniker über den Aus-/Einschluss des jeweiligen Artikels. Weiterhin stimmten sie über evtl. abweichende Zuordnungen zu den Schlüsselfragen und die per Handsuche ergänzten Artikel ab. Im Anschluss an das Titel-/Abstractscreening wurde die eingeschlossene Literatur in eine zentrale Literaturdatenbank übernommen und die entsprechende Primärliteratur angefordert. Diese Primärliteratur inkl. einer Listung der jeweiligen relevanten Abstracts zu den jeweiligen Schlüsselfragen wurde den Arbeitsgruppen über einen Passwortgeschützten FTP-Server zur Verfügung gestellt. Die abschließende Prüfung auf Vollständigkeit der Literaturrecherchen innerhalb der Datenbanken erfolgte durch die Arbeitsgruppen. Weiterhin wurden Tabellen für die Bewertung der Primärliteratur erstellt. Hierfür wurden jeweils Formate für Interventions-, epidemiologische und diagnostische Studien erstellt.

5.2.2. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der ausgewählten Artikel erfolgte nach dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) unter Verwendung der von SIGN entwickelten Checklisten (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>). Die Evidenzklassen nach SIGN sind in [Tabelle 2](#) dargelegt. Die Bewertung erfolgte als Einfachbewertung durch den Statistiker des KKS (Alexander Reuß).

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

5.2.3. Extraktion in Evidenztabellen

Die im Rahmen der Aktualisierung identifizierte Studien wurden entsprechend dem bisherigen Vorgehen (siehe Leitlinienreport Version 2) in Evidenztabellen extrahiert.

Diese sind im Kapitel [10.2](#) aufgeführt.

5.3. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.3.1. Empfehlungsgraduierung

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Grundsätzlich orientiert sich der Empfehlungsgrad zunächst an der Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohen Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich müssen aber weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt werden und können diesen beeinflussen. Die Wahl des Empfehlungsgrades ist insbesondere bei Abweichungen zwischen Evidenzstärke und Empfehlungsgrad im Hintergrundtext begründet. Die folgenden Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

1. Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

2. Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

3. Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

4. Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden.
Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

5. Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

6. Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Dem Regelwerk der AWMF entsprechend erfolgte die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens. Dies erfolgte bei der Aktualisierung im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (siehe [5.3.2](#)) mit vorhergehender Online-Vorabstimmung der Empfehlungsentwürfe.

Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“). An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements und Empfehlungen als EK (Expertenkonsens) definiert. Hier wurde die Verwendung der Symbole zur Graduierung der Empfehlungen (A, B, O) verzichtet.

Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann

5.3.2. Konsensuskonferenz

Die Konsensuskonferenz der Aktualisierung 2019 fand am 19.06.2019 in Frankfurt/Main statt. Inhalt waren die Abstimmungen der Statements und Empfehlungen, die aus Vorschlägen aus den Arbeitsgruppen generiert wurden. Die Änderungsvorschläge konnten vor der Konferenz in einer Online-Vorabstimmung beurteilt (Zustimmung/Ablehnung/Enthaltung) und kommentiert werden. Teilnehmer waren die gesamte Leitliniengruppe, das Redaktionsteam und die methodischen Begleiter des OL-Office in Person von Herrn Langer (OL-Office) und die Moderatoren Frau Dr. Nothacker, MPH (AWMF) und Dr. Follmann, MPH MSc (OL-Office).

Für die Durchführung des formalen Konsensusverfahrens wurden die Techniken der strukturierten Konsensuskonferenz eingesetzt. Die Abstimmungsprozesse wurden von einer neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren durchgeführt.

Die Konsentierung der Empfehlungen orientierte sich am Vorgehen des nominalen Gruppenprozesses wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen

- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare - Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen
- Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt

Die Abstimmungsverläufe mit allen inhaltlichen Beiträgen sowie die Abstimmungsergebnisse und Bewertung der Stärke des Konsenses, einschließlich der Bereiche, in denen kein Konsensus erzielt werden konnte, wurden protokolliert und können beim Koordinator der Leitlinie angefragt werden.

Zur Klassifikation der Konsensstärke bei den Abstimmungen wurden die in [Tabelle 4](#) aufgeführte Kategorien verwendet.

Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke

Konsensstärke	Definition
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmenden
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmenden
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmenden

6. Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

Nach dem Ende der Konsultationphase wird durch die AG Qualitätsindikatoren entsprechend den Methoden des Leitlinienprogramms Onkologie [1] geprüft, ob eine Anpassung der Qualitätsindikatoren notwendig ist.

7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten ein methodischer Review der Änderungsvorschläge vor der Konsentierung und nach Abschluss der Konsentierung durch das OL-Office und AWMF-IMWi. Im Anschluss wurde ein öffentliches Konsultationsverfahren (21.11.2019-15.01.2020) durchgeführt und parallel die formale Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Die jeweiligen Entscheidungsgremien der beteiligten Organisationen haben der Publikation der neuen Version zugestimmt.

Von sieben Personen/Organisationen gingen Kommentierungen zur Leitlinie ein.

Nach dem Ende der Konsultation wurden alle Kommentare pseudonymisiert in Tabellen strukturiert zusammengefasst und zunächst von dem Redaktionsteam gesichtet und Vorschläge zum Umgang mit den Kommentaren formuliert. Diese wurden anschließend der gesamten Leitlinien zur Zustimmung/Ablehnung schriftlich vorgelegt-

Die Kommentare zu Empfehlungen und Hintergrundtexten können den folgenden Tabellen entnommen werden.

Tabelle 5: Ergebnisse des Konsultationsverfahrens zur Version 4.0

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
1	1	5.1 Genetik Seite 39- 40	Betont werden muss, dass die genetische Testung bzw. deren Ergebnisse nach dem Wegfall spezifischer Therapieempfehlungen für BRCA-Mutationsträgerinnen (siehe Änderungen in Kapitel 9.4) keine therapeutische Relevanz für die getestete Patientin, sondern ggf. für Angehörige hat. Gleichwohl wurde von der Patientinnenvertretung eine starke Präferenz für die genetische Testung und Informationen zu einer möglicherweise	Betont werden muss, dass die genetische Testung bzw. deren Ergebnisse <u>nicht nur eine</u> therapeutische Relevanz für die getestete Patientin, sondern ggf. auch für Angehörige hat. <u>Von der</u> Patientinnenvertretung wurde eine starke Präferenz für die genetische Testung und Informationen zu einer möglicherweise bestehenden hereditären Erkrankung formuliert. Dieses Informationsbedürfnis <u>und die therapeutische Konsequenz</u> begründet (neben den vorgestellten Daten) den starken Empfehlungsgrad der Empfehlung.	Die Aussage auf der Seite 39/40, dass die genetische Testung keine therapeutische Relevanz mehr für die Patientin hat, widerspricht der Empfehlung zur systemischen Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms und der in 2019 neu hinzugekommenen spezifischen Empfehlung für das Vorgehen bei BRCA-Mutation (Kapitel 8.3, Seite 84). Die gegenwärtige Aussage beruht wahrscheinlich noch auf dem Stand der vorherigen Version der Leitlinie als PAPR-Inhibitoren nur im Rezidiv zugelassen waren.	Übernahme der Änderung	Neue Datenlage in der Primärtherapie mit Eingang in eine neue Therapieempfehlung basierend auf dem BRCA-Mutationsnachweises

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			bestehenden hereditären Erkrankung formuliert. Dieses Informationsbedürfnis begründet (neben den vorgestellten Daten) den starken Empfehlungsgrad der Empfehlung.				
2	2	Eingangshinweise „Wesentliche Neuerungen ...“, Unterabschnitt „Genetik und präventive Maßnahmen“, Seite 2	Prozentangaben mit Bezugnahme auf die AGO-TR1-Studie	Da offenbar einige Prozentangaben aus Tabelle 3 aus Harter et al., PlosOne 2017 entnommen sind, sollten alle Zahlenangaben anhand dieser Tabelle nachvollziehbar sein. Dies bedingt Änderung, z. B. „... Risikogene in den einzelnen Subgruppen zwischen 10,2 % und 36 %...“	Angegebene Prozentwerte sind nicht vollständig anhand der Publikation Harter et al., PlosOne 2017 nachvollziehbar (z. B. ist die Angabe 13,9 % in der Publikation nicht enthalten). Empfehlung der Überprüfung und Korrektur.	Angaben werden korrigiert „...Risikogene in den einzelnen Subgruppen zwischen 14,8% und 36%“	Fehlerhafte Übertragung wird korrigiert

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
3	2	Eingangshinweise „Wesentliche Neuerungen ...“, Unterabschnitt „Genetik und präventive Maßnahmen“, Hintergrundtext, Seite 2	„... und somit die Empfehlung zur genetischen Beratung und Testung allein durch die Diagnose der Erkrankung bereits sinnvoll ist.“	Vgl. unsere Einwände in der Mail vom 25.07.2019 bzw. Stellungnahme vom 25.07.2019	Vgl. KCO-Mail vom 25.07.2019 und Stellungnahme vom 17.06.2019 Für die Indikationsstellung der genetischen Testung ist die die Histologie des Karzinoms zu berücksichtigen; dies sollte deutlicher in der Leitlinie zum Ausdruck gebracht werden (vgl. u. a. Ledermann JA et al.: Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. European J Cancer 2016, 60: 49 – 58.).	Keine Änderung	In der AGO-TR1 lag die Rate an Mutationsnachweisen in Risikogenen bei nicht high grade serösem Subtyp bei 14,8%. Da die non-HGS Subtypen einzeln gesehen zu selten sind, kann keine Subgruppe definiert werden, die kein Risiko für eine Mutation hat. Sowohl in der AGO TR-1 als auch in anderen Publikationen (z.B. Harter P, et al. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. Gynecol Oncol. 2016 Mar;140(3):443-9) wurden diese auch unabhängig vom Histotyp beschrieben).

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
3	2	Kap.3.1, Seite 25	Referenz 1 mit Stand RKI 10. Ausgabe 2015	Referenz 1 mit Stand RKI 12. Ausgabe 2019, mit Bitte um entsprechende Anpassung der epidemiologischen Angaben im 1. Textabschnitt	Referenz: Robert Koch- Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe, 2019; abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/ /Krebs/DE/Content/Publika tionen/Krebs_in_Deutschlan d/krebs_in_deutschland_inh alt.html	Daten werden aktualisiert	Neue Auflage des RKI Berichtes verfügbar
4	2	Kap. 3.2, ab Seite 26	Hintergrundtext mit Darstellung von Einzelstudien	Ergänzende Hinweise auf systematische Reviews von RCTs, die die Empfehlung 3.2 stützen, im Hinter-groundtext erscheinen sinnvoll.	Verschiedene systematische Reviews, u. a. zuletzt Henderson JT et al.: Screening for ovarian cancer. Updated Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018;319(6):595-606. doi:10.1001/jama.2017.21 421	Keine Änderung	Originalstudien als Referenzen sind ausreichend
5	2	Kap. 3.2, Seite 28 unten,	„Wenn auf der Grundlage dieser Daten ... im Rahmen von Früherkennungs	Satz streichen oder zumindest umformulieren	Es ist nicht konsequent, bei Empfehlung 3.2 diesen Satz im Hintergrundtext so zu formulieren. Er insinuiert vermeintlich, dass ggf.	Keine Änderung	Die Intention dieses Satzes ist eigentlich die ausdrückliche Warnung Routinevorsorge für

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
		Hintergr undtext	maßnahmen durchgeführt werden, sind Maßnahmen zur Vermeidung unnötiger invasiver Eingriffe sowie eine eingehende Aufklärung ... unerlässlich.“		doch „bei gewissen Frauen“ (?) unter genannten Bedingungen von der Empfehlung 3.2 abgewichen werden könne. Da keine gesonderte Datenlage für dieses „Abweichen“ ausgewiesen ist, empfehlen wir, den Satz zu streichen.		das Ovarialkarzinom anzubieten, da diese auch Schaden kann. Streichen würde bedeuten keinen Nutzen und keinen Schaden
6	2	Kap. 3.2.2, Seite 29, Empfehl ung 3.3 und Hintergr undtext	Konsensbasierte Empfehlung 3.3: „Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung soll angeboten werden, wenn Angehörige zu einer Risikopopulation gehören.“ Es folgt im Hintergrundtext zu „Risikopopulation	„Eine multidisziplinäre Beratung (Gynäkologe und Humangenetiker) und genetische Testung <i>sollte Frauen</i> angeboten werden, wenn bei <i>ihren an Ovarialkarzinom erkrankten</i> Angehörigen <i>eine krankheitsrelevante pathogene Keimbahnmutation nachgewiesen wurde.</i> “	Empfehlung 3.3 zur genetischen Beratung und bezüglich des Angebots der Testung richtet sich offenbar an Personen, bei denen Angehörige zu einer Risikopopulation gehören (so die Formulierung). „Risikopopulation“ ist in der Leitlinie nicht ausreichend und nicht trennscharf definiert. Aus 5.1 mag die Leserin/der Leser schließen, dass allein die Erkrankung an einem Ovarialkarzinom eine Patientin als zugehörig zur Risikopopulation definiert	Konkretisierung der Definition im Fliesstext	Der Begriff Risikopopulation ist bisher nicht eindeutig definiert.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			<p>en“ der Verweis auf Kapitel 5.</p> <p>Kapitel 5 beginnt mit der Evidenzbasierten Empfehlung 5.1 „Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinom sollen über das Risiko einer hereditären Erkrankung aufgeklärt werden und eine genetische Testung angeboten werden.“</p>		<p>und daher gemäß Empfehlung 3.3 bei Personen, die Angehörige mit einem Ovarialkarzinom haben, die genetische Beratung und das Angebot der Testung zu empfehlen sei.</p> <p>Es ist nach unserem Wissen kein etablierter Standard gesunden Personen mit Angehörigen mit Ovarialkarzinom (Indexperson) generell die genetische Beratung und das Angebot der genetischen Analyse zu empfehlen – ohne primär die erkrankte Indexperson zu beraten bzw. genetisch zu untersuchen. Die Ergebnisse der Analyse der Indexperson sind hinsichtlich der Indikationsstellung von Beratung und Genanalyse von Angehörigen relevant. Dies muss zum Ausdruck kommen. Bei negativ getesteten erkrankten Indexpersonen ergibt sich keine Indikation zur</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>prädiktiven Testung Gesunder.</p> <p>Die in Kap. 5 angegebenen Referenzen beziehen sich zudem auf Untersuchung bei Indexpersonen, nicht auf Personen, die Angehörigen von Indexpersonen sind.</p> <p>Die potentielle Mutationsprävalenz bei Gesunden von Angehörigen mit Ovarialkarzinom, die als Indexperson nicht genetisch getestet sind und keine HBOC-Konstellation aufweisen, ist u. W. evidenzbasiert nicht ausreichend untersucht.</p> <p>Daher wurde eine Umformulierung gewählt, die – aufgrund der Bestimmungen im Gendiagnostikgesetz (GenDG) - die Anpassung „<i>sollte</i>“ enthält.</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
7	2	Kap. 3.2.2, Seite 29, Hintergr undtext	„Ergebnisse eines systematischen Reviews und mehrerer Kohortenstudien zeigen (13 – 16).“	Korrektur	Unter den Referenzen 13 – 16 konnten wir keinen systematischen Review identifizieren.	Wird angepasst	Kommentar trifft zu.
8	2	Seite 31, Seite 33, Hintergr undtext	Aussagen zum PET/CT		Wir schließen uns den Aussagen zum PET nicht vollumfänglich an, sondern verweisen auf den genannten IQWiG-Bericht. Die Tatsache, dass keine dezidierte Empfehlung zur PET/CT formuliert ist, ist angemessen.	Keine Änderung	Die Aussagen beruhen auf den Ergebnissen des IQWiG-Berichtes
9	2	Seite 36, braun unterleg ter Einschu b	Mit Ausrufungszeiche n versehener Einschub „Die Erkrankung ...eingräumt werden.“	Umformulierung als konsensbasierte Empfehlung (EK): „Der Patientin <i>soll</i> zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingräumt werden.“	Unzureichendes Format, Vergleich Hinweis in unserer Mail vom 25.07.2019. Um das Format zu wahren wird eine „soll“-Empfehlung vorgeschlagen mit Bitte um Konsentierung.	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert
10	2	Kap. 5, Seite 39, Empfehl ung 5.1	„Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms sollen über das	Vgl. unsere Einwände in der Mail vom 25.07.2019 bzw. Stellungnahme vom 25.07.06.2019	Vgl. KCO-Mail vom 25.07.2019 und Stellungnahme vom 17.06.2019	Keine Änderung	Siehe oben

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			Risiko einer hereditären Erkrankung aufgeklärt werden und eine genetische Testung angeboten werden.“		Für die Indikationsstellung der genetischen Testung ist die die Histologie des Karzinoms zu berücksichtigen; dies sollte deutlicher in der Leitlinie zum Ausdruck gebracht werden (vgl. u. a. Ledermann JA et al.: Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. European J Cancer 2016, 60: 49 – 58.). Da die Beratung vor genetische Testung nicht-direktiv erfolgt, wäre „ <i>sollte</i> “ bezogen auf Angebot angemessen.		
11	2	Kap. 5. Seite 39, Hintergr undtext	Referenzen 95 - 99	Textänderung, insbesondere Streichung der Formulierung „...keine ausreichende Aussagekraft besitzen, um das Vorhandensein einer Mutation auszuschließen.“	Die angegebenen Studien sind Kohortenanalysen, die Mutationsprävalenzen berichten und dabei Assoziationen der Raten in Bezug auf Alter und Familienanamnese aufzeigen (vgl. KCO-Stellungnahme vom 17.06.2019). Die hier getroffene Aussage	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					insinuiert einen anderen Eindruck.		
12	2	Kap. 5, Seite 39, Hintergr undtext	„Betont werden muss, dass ...keine therapeutische Relevanz für die getestete Person, ...“	Satz streichen	Diese Aussage ist nicht korrekt, da eine zugelassene Option der Anwendung von Olaparib zur Erhaltung nach Erstlinien-Chemotherapie bei Ovarialkarzinompatientinnen mit einer pathogenen BRCA-Keimbahnmutation besteht (vgl. Fachinformation von Lynparza®-Filmtabletten); zudem Empfehlung 8.7 der Leitlinie.	Korrektur	Siehe oben
13	2	Kap. 5, Seite 40, Hintergr undtext	„Hervorzuheben ist ebenfalls ...basieren.“	Satz streichen	Die Aufnahme von Empfehlungen ist allein keine Voraussetzung, die Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik nach § 135 Abs. 2 SGB V anzupassen. Angemerkt sei die BSG-Entscheidung vom 30.06.2009; B1 KR 05/09 R, Rn. 47.	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
14	2	Kap. 5, Seite 40, Hintergr undtext	„Steht keine Indexperson zur Verfügung, ...oder bereits verstorbenen Indexpersonen gerechtfertigt, ...“	Streichung „oder bereits verstorbenen Indexperson“	Uns ist nicht bekannt, dass eine genetische Testung von bereits verstorbenen Personen (ohne Einhaltung von § 8 und § 9 SGB V) angezeigt bzw. Leistung der GKV wäre.	Keine Änderung	Der Hinweis erfolgt im Bezug auf die erheblichen Konsequenzen für die Betroffenen
15	2	Kap. 5, Seite 40, Hintergr undtext	„... kommerziell erhältliches Risikokalkulation programm...“	„standardisiertes und validiertes Risikokalkulationsprogram m ...“	Änderungsvorschlag	Keine Änderung	Uns sind keine nicht- kommerziellen Programme bekannt. Falls welche bekannt, sind, gerne zusenden (siehe Kontakt) Inwieweit Validierungsdaten zu den kommerziellen Programmen vorliegen, werden wir für Version 5 prüfen
16	2	Kap. 5.3, Seite 44, Empfehl ung 5.3	Referenzen zu Primärstudien	Nur 7 Referenzen sind relevant	Vgl. dazu KCO-Mail vom 25.07.2019	Referenzliste der Empfehlung wird beim nächsten Update überprüft.	Die Relevanz einiger Zitate ist in der Tat fraglich. Eine ausführliche Prüfung soll mit der AG im Rahmen des nächsten Updates (Start 2020) erfolgen.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
17	2	Kap. 5.3, Seite 45, Hintergr undtext	„Bei jüngeren Patientinnen, die sich zu einer BSO entscheiden, sollten vor dem Eingriff über fertilitätserhalten Maßnahmen informiert werden.“		Wir empfehlen die Aufarbeitung zum evidenzbasierten Stand (Nutzen/Schaden) von fertilitätserhaltender Maßnahmen in diesem Kollektiv, um adäquat beraten zu können.	Verweis auf die S2k-Leitlinie zum Fertilitätserhalt	Da es zu fertilitätserhaltenden Maßnahmen eine eigene Leitlinie gibt, wird auf diese Leitlinie verwiesen. Die Notwendigkeit einer für Ovarialkarzinompatientinnen spezifischen Aufarbeitung wird derzeit nicht von der Leitliniengruppe gesehen.
18	2	Kap. 5.3, Seite 45 Hintergr undtext, unten	„Die BPM senkt das Risiko ..., ist bisher nicht ausreichend belegt um 90 %.“ „Inwieweit sich diese Daten ... auf eine an einem Ovarialkarzinom erkrankte übertragen lassen, ist offen (S3-Leitlinie ...032-045OL).“	Streichung von „um 90 %“. „Die Daten <i>dieser Studien sind nicht</i> auf eine an einem Ovarialkarzinom erkrankte Patientin <i>übertragbar.</i> “ Streichung des Verweises auf die S3-Leitlinie 032-045OL.	Diese Ausführungen betreffen Daten gesunder Frauen mit BRCA-Keimbahnmutation; nicht Patientinnen mit Ovarialkarzinom. „... um 90 %“: erklärt sich nicht. Übertragbarkeit ist nicht „offen“, sondern – da anderes Kollektiv – a. u. S. nicht gegeben. Bei bereits an Ovarialkarzinom Erkrankten ist nicht primär der Erfolg einer BPM relevant, sondern insbesondere die Prognose	Satz zu BMP wird geändert:..die BPM senkt das Risiko ..., ist bisher nicht ausreichend belegt. Die S3-Leitlinie Mammakarzinom wird als Quelle der ersten drei Sätze des Absatzes verwendet. Keine Änderung bzgl. der	Stimmt Zitat an der falschen stelle Auch wenn bei einer Frau mit Ovarialkarzinom der primäre Fokus auf der

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>und der Krankheitsverlauf der eingetretenen Ovarialkarzinom-erkrankung.</p> <p>Verweis auf S3-LL Mamma 2017 inhaltlich nicht zutreffend, da diese Referenzleitlinie keine Aussage zur BPM bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom enthält.</p>	fraglichen Übertragbarkeit	Therapie des Ovarialkarzinom liegen mag, kann nicht ausgeschlossen werden, dass nach erfolgreicher Therapie eine BMP diskutiert wird. In Ermangelung von Daten/Argumenten die gegen eine Übertragbarkeit sprechen, ist aus unserer Sicht diese zumindest fraglich.
19	2	Kap. 5.3.1, Seite 46, Hintergr undtext	„opportunistische Salpingektomie“ bzw. im nachfolgenden Abschnitt „...prophylaktischen (opportunistischen, inzidenten) Salpingektomie ...“!	<p>Streichung von „opportunistisch“ bzw. „...prophylaktischen (opportunistischen, inzidenten)“</p> <p>und Ersatz durch „... <i>elektive</i> Salpingektomie...“ bzw. „...der <i>elektiven</i> Salpingektomie ...“</p> <p>Konkretere Darstellung der Evidenzlage empfohlen</p>	<p>Eine verbindliche Definition zur „opportunistischen“ Salpingektomie konnten wir in der Literatur nicht finden.</p> <p>Weder für diese, noch für die „inzidentelle“ Salpingektomie liegt u. W. ausreichende Evidenzgrundlage der Indikationsstellung (hier im prophylaktischen Sinne) mit ausreichend gesichertem Nachweis von Nutzen und Schaden bei Frauen, die kein erhöhtes Risiko</p>	Zunächst keine Änderung der Begriffe. Die Prüfung der Terminologien sowie eine konkretere Darstellung der Evidenz wird im Rahmen des nächsten Updates diskutiert.	Die verwendeten Begrifflichkeiten entsprechen der gängigen Praxis. Inwiefern eine einheitliche Terminologie von Seiten der Leitliniengruppe vorgegeben werden kann und soll, erfordert eine ausführliche Diskussion.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>aufweisen, vor; weitere Studien dazu sind erforderlich (vgl. u. a. kritische Diskussion in Poole EM et al.: Salpingectomy as potential ovarian cancer risk-reducing procedure, JNCI 2015: 107 (2): dju490 zu den Daten der Referenz 131).</p> <p>Der Hinweis auf „... Nachweis von Karzinomvorstufen ...“ ist nicht ausreichend, um hier der „... großzügigen Indikationsstellung...“ folgen zu können. Ebenso sind Daten zu STIC bei Risikokollektiven nicht anwendbar zur Indikationsstellung einer Salpingektomie bei Frauen ohne Risiko.</p> <p>Die Stellungnahmen der Fachgesellschaften allein sind a. u. S. nicht ausreichend. Sofern das Thema adressiert wird, empfehlen wir detaillierter den Evidenzstand zu</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					Nutzen und Schaden der Salpingektomie aus populations-basierten Untersuchungen bei Frauen ohne Risikoprofil anzugeben (mit Referenzen).		
20	2	Kapitel 6.8.3, Seite 59, Überschrift	„Bearbeitung von Tuben bei prophylaktischer oder opportunistischer Salpingektomie“ und im Text „Bei opportunistischer Salpingektomie ...“	„Bearbeitung von Tuben bei prophylaktischer oder <i>elektiver</i> Salpingektomie“ und im Text „Bei <i>elektiver</i> Salpingektomie ...“	siehe oben	Keine Änderung	Siehe oben
21	2	Kapitel 6.13, Seite 68, Tabelle	IIIAii	IIIA7ii	FIGO-Klassifikation; vgl. u. a. Höhn AK et al.: Neue FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Tuben- und primären Peritonealkarzinoms. Pathologe 2014, 35: 322-326.	Korrektur notwendig	Korrektur notwendig
22	2	Kap. 7.4.1, Seite 75,	„Die Prognose ist wesentlich durch das Ausmaß der operativen	„Die Prognose ist wesentlich vom Ausmaß des <i>postoperativen Tumorrests</i> nach	Zwar sind Ausmaß der Operation und Tumorrest zumeist miteinander verknüpft; die Datenlage	Korrektur notwendig	Missverständliche Begrifflichkeit

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
		Hintergr undtext	Tumorentfernung bei Primäroperation bestimmt.“	Primäroperation bestimmt.“	fokussiert als Parameter die Größe des postoperativen Tumorrests.		
23	2	Kap. 8.2, Seite 83, Hintergr undtext	„Die Addition oder Erhaltungstherapi e mit ... wie Pazopanib oder Nintedanib erreichen ...“	„Die Addition <i>von Nintedanib</i> oder Erhaltungstherapie <i>mit Pazopanib</i> erreichten ...“	Konkretisierung anhand der angegebenen Referenzen,	Korrektur notwendig	Missverständliche Begrifflichkeit
24	2	Kap. 7.4.2, Seite 76/77	Hintergrundtext	Ggf. textliche Ergänzung, sofern von der Leitliniengruppe erwogen	In wie fern nachfolgender Aspekt diskutiert werden sollte, ist von der Leitliniengruppe zu entscheiden: Durch den anhand der LION-Studie begründeten Verzicht auf die systematische Lymphonodektomie bei makroskopisch unauffälligen Lymphknoten entfällt die Detektion und Identifikation von mikroskopisch befallenen Lymphknoten und in diesen Fällen die Höherstufung des Stadiums von FIGO IIB zu	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					einem Stadium FIGO IIIA1 . Für diese Patientinnen entfiele die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie mit Olaparib.		
25	2	Kap. 8.2, Seite 84, Hintergr undtext	„Somit stellen diese Substanzen zwar Therapieoptionen dar, sind allerdings derzeit für diese Indikation nicht zugelassen.“	Teilsatz mit „Therapieoption“ streichen; ausreichend ist: „Die Substanzen sind für diese Indikation ist derzeit nicht zugelassen.“	Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage und angesichts verfügbarer Therapiealternativen für den Einsatz dieser Substanzen in der angegeben Indikation (außerhalb von klinischen Studien) ist die Einordnung als „Therapieoption“ in einer S3-Leitlinie a. u. S. nicht gerechtfertigt.	Keine Änderung	Die Darstellung der Daten beinhaltet die therapeutische Option
26	2	Kap. 8.3, Seite 84 Empfehl ung 8.7	„Bei Patientinnen mit high grade- Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine platinhaltige	„Bei Patientinnen mit high grade- <i>epitheliales</i> Ovarialkarzinom im Stadium <i>FIGO</i> III/IV und nachgewiesener BRCA- Mutation (<i>in der Keimbahn oder somatisch</i>) sollte nach Ansprechen (<i>partiell oder vollständig</i>) nach <i>abgeschlossener</i>	Änderung bzw. Anpassung entsprechend der Zulassung von Lynparza®- Filmtabletten; eine erweiterte, sehr allgemeine Aussage „mit einem PARP- Inhibitor“ ist gemäß Datenlage und Zulassung nicht angezeigt.	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor* erfolgen. *Daten dazu liegen bisher nur für Olaparib vor.“	platinhaltiger First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit <i>Olaparib</i> erfolgen.“ mit entsprechenden Ergänzungen im nachfolgenden Hintergrundtext auf S. 84	Angabe „LoE 1+“ zutreffend bezogen auf die zugelassene Olaparib-Anwendung, nicht zutreffend bezogen auf die allgemeine Formulierung „mit einem PARP-Inhibitor“; Korrektur erforderlich (vgl. auch KCO-Stellungnahme vom 17.06.2019).		
27	2	Kap. 9.2.1, Seite 91, Hintergrundtext	„Beim platinresistenten Rezidiv (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie) eines ...“	„Beim platinresistenten Rezidiv (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie <i>bzw. der zuletzt erfolgten platinhaltigen Rezidivtherapie</i>) eines ...“	Ergänzung	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert
28	2	Kap. 9.2.2, Seite 91, Empfehlung 9.6	„...Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin“	„...Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin (<i>zulassungsüberschreitend</i>)“	Hinweis auf zulassungsüberschreitende Anwendung	Hinweis einfügen	
29	2	Kap. 9.4, Seite 94,	„Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms	„Bei Patientinnen <i>mit einem platinsensitiven</i> Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach	Konkretisierung entsprechend den vorliegenden Fachinformation; auf diese	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
		Empfehlung 9.9	nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.“	Ansprechen (<i>partiell oder vollständig</i>) nach abgeschlossener platinhaltiger Rezidivtherapie sollte eine Erhaltungstherapie mit einem <i>Olaparib, Niraparib oder Rucaparib</i> angeboten werden (<i>Details siehe Fachinformation</i>).“	ist zudem zu verweisen, da Einschränkungen bezüglich der histologischen Subtypen bestehen: vgl. Zulassung von Olaparib (epithelial), Rucaparib (epithelial) bzw. Niraparib (serös).		
30	2	Kap. 9.4, Seite 94, Empfehlung 9.9	Primärstudien (484 - 491)	Primärstudien wie unter Begründung angegeben	Korrektur erforderlich: Referenzen 487 und 488 betreffen nicht die Erhaltungstherapie, sondern die Rezidivtherapie; daher streichen.	Keine Änderung	Die Erhaltungstherapie ist im Rezidiv angewendet worden
31	2	Kap. 9.4, Seite 95, Hintergrundtext		Einfügen der Studiengrundlagen zur Rucaparib-Erhaltungstherapie gemäß der ARIEL3-Studie	Es fehlt im Hintergrundtext die Erörterung der Studiengrundlagen zur Rucaparib-Erhaltungstherapie (vgl. u. a. Coleman RI et al: Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3	Daten der Ariel3-Studie werden ergänzt.	Die Ergebnisse der Studie waren bisher im Hintergrundtext nicht ausführlich dargestellt.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					trial. Lancet. 2017 October 28; 390(10106): 1949–1961. doi:10.1016/S0140-6736(17)32440-6.		
32	2	Kap. 9.4, Seite 94, Empfehlung 9.10	„Bei Patientinnen mit platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltige Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, kann eine Mono-Therapie mit einem PARP-Inhibitor* angeboten werden.“	„Bei Patientinnen mit platinsensitiven, <i>rezidivierten oder progredienten</i> high-grade <i>epithelialen</i> Ovarialkarzinom mit <i>BRCA-Mutation (Keimbahn und/oder somatisch)</i> mit 2 oder mehr platinhaltigen Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, kann eine Monotherapie mit <i>Rucaparib</i> angeboten werden.“ Zudem wird empfohlen, diese Empfehlung, die nicht mehr die Erhaltungs-, sondern die Rezidivtherapie betrifft, weiter nach unten zu	Sprachliche Anpassung und Klarstellung entsprechend der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Eine erweiterte, sehr allgemeine Aussage (d. h. auch andere PARP-Inhibitoren einnehmend) ist als S3-Leitlinien-Empfehlung nicht angezeigt. Die Tatsache, dass die FDA Rezidivtherapien von Niraparib und Olaparib (www.fda.gov) zugelassen hat, ist nicht weiter relevant für die Empfehlung 9.10. Verortung weiter unten aus Gründen der Schlüssigkeit.	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			*Zugelassen ist Rucaparib (Stand 9/2018).“	nehmen, vor den Hintergrundtext auf S. 95, beginnend mit „Die aktuelle Zulassung in der EU basiert auf ...“			
33	2	Kap. 9.4, Seite 94, Empfehlung 9.10	Primärstudien (484 - 491)	Primärstudien wie unter Begründung angegeben	<p>Korrektur erforderlich: Referenzen 484 - 486, 489—491 betreffen die Erhaltungstherapie, nicht die Rezidivtherapie; daher streichen.</p> <p>Referenz 487 betrifft eine Phase-2-Studie zu einer nicht-zugelassenen Olaparib-Gabe zusätzlich zur Rezidivchemotherapie. Angesichts der eingeschränkten Ergebnisse und der verfügbaren Alternativen ist die Beschränkung auf die zugelassene Rucaparib-Gabe in der Empfehlung 9.10 sachgerecht; daher kann Referenz 487 entfallen.</p>	Prüfung der Zitate erfolgt im nächsten Update	Die Prüfung der Zitate soll unter Einbeziehung der zugrundeliegenden Recherche inkl. Ein- und Ausschlusskriterien erfolgen und der beteiligten Autoren erfolgen.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
34	2	S. 118, Qualität sindikato r QI 2	Angebot zur genetischen Testung	Streichung des QI	Aufgrund verschiedener Faktoren (u. a. GenDG, Forderung nach stets nicht- direktiver Beratung vor humangenetischer Analyse, leistungsrechtlichen Aspekten, potentiell eingeschränkter Überprüfbarkeit und Operationalisierbarkeit dieses QIs, ggf. Fehlauswirkungen) ist a. u. S. dieser Indikator nicht ausreichend als QI geeignet.	Keine Änderung	QI resultieren aus einem standardisierten Verfahren und können daher nicht einfach gestrichen werden
35	3	Seite 59, EK 6.4	Staging (pTNM)	Staging (TNM/pTNM)	Laut UICC sollen sowohl cTNM (TNM) als auch pTNM angegeben werden.	Änderung übernehmen	Umsetzung der UICC Regeln
36	3	Seite 60, 6.10	Nach der aktuellen TNM- Klassifikation gibt es keine Angaben zur Klassifikation maligner Keimzelltumoren.	Diesen Satz weglassen da es Empfehlungen gibt. Fortfahren: Die malignen Keimzelltumoren sollten analog der Karzinome nach TNM klassifiziert werden.	Beachtung der UICC-Regeln, siehe 6.13	Änderung übernehmen	Umsetzung der UICC Regeln

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
37	4	6.1 Typ I- und Typ II-Karzinome (S. 49)	Von Kurman und Shih wird eine duale Einteilung der (Ovarial-)karzinome vorgeschlagen [250]. Typ I-Tumoren (circa 25 % aller Ovarialkarzinome) sind häufig auf das Organ begrenzt, entwickeln sich über definierte Vorstufen (low-grade seröse Karzinome, endometrioid Karzinome, seromuzinöse Karzinome, muzinöse Karzinome, klarzellige Karzinome sowie maligne Brenntumoren). Bei den Typ II-Karzinomen (circa 75 % aller Ovarialkarzinome	Absatz streichen.	Das in der Einleitung von Abschnitt 6.1 dargestellte dualistische Modell der Ovarialkarzinome bezieht sich auf ein von der Gruppe um Kurman entwickeltes Konzept welches histologisch und molekular unterschiedliche Tumortypen in Obergruppe niedrigen und hohen Risikos (Typ I- und Typ II-Karzinome) zusammengefasst. Im Kontext der S3-Leitlinie erscheinen die Begriffe "Typ I-" und "Typ II-Karzinome" jedoch nicht hilfreich, aus folgenden Gründen: Diese Einteilung der Ovarialkarzinome wird im Kapitel "Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren" nicht weiter verwendet, und taucht auch sonst nirgends im Text der S3-Leitlinie auf. Bis auf die zitierte Literatur, die dieses dualistische Konzept vorschlägt, und einzelne frühere Arbeiten	Absatz streichen.	Absatz ändern in folgenden Text: Nach gegenwärtigem Konsensus werden 5 häufige histologische Typen des Ovarialkarzinoms unterschieden (PMID: 27960241, 26089092, 19053170, 28277307): high-grade serös (HGSC), klarzellig (CCC), endometrioid (EC), low-grade serös (LGSC) und muzinös (MC). Diese unterscheiden sich anhand ihrer Vorläuferläsionen, Ausbreitungsmuster und Überleben sowie ihrer Assoziation mit hereditären Tumorsyndromen und molekularen Pathogenese. Die Reproduzierbarkeit dieser histologischen Klassifikation kann

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			<p>) hingegen handelt es sich um hoch-maligne 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.</p>		<p>aus der Gruppe von Kurman et al. wird das dualistische Konzept nicht in der Literatur geteilt und wird auch in keiner anderen Leitlinie oder Tumorklassifikation auf (z.B. WHO-Klassifikation 2014 oder FIGO-Klassifikation) verwendet oder zitiert.</p> <p>Der gegenwärtige Konsensus ist, dass nicht zwei sondern 5 "Histotypen" des Ovarialkarzinoms unterschieden werden (PMID: 27960241, 26089092, 19053170, 28277307): high-grade serous (HGSC), clear cell (CCC), endometrioid (EC), low-grade serous (LGSC) und mucinous (MC). Diese unterscheiden sich anhand ihrer Vorläuferläsionen, Ausbreitungsmuster, Biomarker, Überleben und Assoziation mit hereditären Tumorsyndromen.</p> <p>Das dualistische Modell wurde von den Autoren</p>		<p>wesentlich verbessert werden, wenn ein zusätzlicher immunhistochemischer Algorithmus angewandt wird, welcher die molekulare Klassifikation abbildet.</p>

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>postuliert, um Gemeinsamkeiten in der Pathogenese und der Molekularbiologie morphologisch unterschiedlicher Tumortypen und die Korrelation zum Verlauf hervorzuheben, und hat damit eher propädeutischen Charakter, jedoch keinen Bezug zu Therapieempfehlungen.</p> <p>Durch Zusammenfassung völlig unterschiedlicher Entitäten wie low-grade seröse Karzinome mit muzinösen, klarzelligen (G3!) und endometrioiden Karzinomen wird das Verständnis für die einzelnen Tumortypen nicht gefördert, sondern im Gegenteil verwischt.</p> <p>Die Übersichtlichkeit des Textes leidet insgesamt darunter, dass die Autoren abwechselnd verschiedene Klassifikationsprinzipien in den Vordergrund stellen (Typ I/II (Einleitung),</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					Differenzierung (Text, Tab. 7) bzw. Haupttypen (Tab. 8).		
38	4	6.1.1 Seröse Karzinome (S. 49)	Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden die häufigen serösen Karzinome nur noch in low-grade (LGSC) und high-grade (HGSC) seröse Karzinome eingeteilt.	Charakterisierung der LGSC und des HGSC in zwei eigenen Abschnitten.	Die Formulierung "Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden die häufigen serösen Karzinome nur noch in low-grade (LGSC) und high-grade (HGSC) seröse Karzinome eingeteilt." und die Zusammenfassung von LGSC und HGSC unter einer Überschrift „Seröse Karzinome“ ist irreführend und wird weder der WHO-Klassifikation noch der wissenschaftlichen Literatur gerecht. Es trifft nicht zu, dass seröse Karzinome in zwei Gruppen bzw. Differenzierungsgrade eingeteilt werden (und damit irgendwie zusammengehören) und dies eine frühere Einteilung in G1, G2, G3 ablöst, sondern es gibt zwei in allen Aspekten	Charakterisierung der LGSC und des HGSC in zwei eigenen Abschnitten.	6.1.1 High-grade seröse Karzinome (HGSC) bilden die größte Gruppe mit mehr als 50% der Fälle. Diese Karzinome werden häufig erst in fortgeschrittenem Stadium entdeckt. Sie zeigen eine hohe Proliferationsrate, hohe chromosomale Instabilität, und sind durch Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 charakterisiert. Als mögliche Vorstufen werden seröse tubäre Karzinome der Tube häufig in Verbindung mit diesen Karzinomen gefunden. Dieser Karzinomtyp ist auch am häufigsten mit

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>unterschiedliche Formen seröser Karzinome.</p> <p>Daher erscheint es nicht korrekt im Kontext der S3-Klassifikation "Seröse Karzinome" in einem Abschnitt darzustellen und anderen Histotypen gegenüberzustellen.</p>		<p>BRCA 1 /2 - Mutationen assoziiert.</p> <p>6.1.2 Low-grade seröse Karzinome entstehen über eine schrittweise Progression von serösen Borderline-Tumoren, über nicht-invasive low-grade seröse Karzinome zu invasiven low-grade serösen Karzinomen. Die klinischen Verläufe sind zum Teil deutlich langsamer als bei HGSC, die Patientinnen im Durchschnitt wesentlich jünger.</p> <p>Die weitere Nummerierung muss angepasst werden.</p>
39	4	6.1.1 Seröse Karzinome (S. 49)	Diese neue Einteilung setzt ein zweistufiges Graduierungssystem voraus, welches die Kernanplasie	Satz streichen.	Aus den o.g. Gründen ist auch die Formulierung "Diese neue Einteilung setzt ein zweistufiges Graduierungssystem voraus, welches die Kernanplasie und im	Streichen	Diese "neue Einteilung" setzt kein "zweistufiges Gradingsystem" voraus.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			und im zweiten Schritt die Mitoserate berücksichtigt [251].		zweiten Schritt die Mitoserate berücksichtigt [251].“ so nicht korrekt. Diese “neue Einteilung” setzt kein “zweistufiges Gradingssystem” voraus, sondern ein grundsätzliches Verständnis für die Natur der Histotypen des LGSC und des HGSC.		
40	4	6.1.2 Muzinöse Karzinome (S. 49)	“sie werden jedoch in der Praxis häufig in Anlehnung an die Regeln für endometrioides Karzinome gradiert”	“wird empfohlen diese in Anlehnung an die Regeln für endometrioides Karzinome zu graduieren”	PMID: 26089092	Übernahme des Korrekturvorschlags	“wird empfohlen diese in Anlehnung an die Regeln für endometrioides Karzinome zu graduieren („FIGO-grading”) (PMID: 26089092)
41	4	6.1.4 Endometrioides und klarzelliges Karzinom	„Wie oben beschrieben, ist ein Teil der endometrioiden und klarzelligen Karzinome mit einer Endometriose assoziiert.“	Charakterisierung der endometrioiden und klarzelligen Karzinome in zwei eigenen Abschnitten.	Auch für diese Karzinome gilt, dass sie nach gängiger Lehrmeinung unterschiedliche Tumorentitäten darstellen und sollten daher in getrennt beschrieben werden. Die Assoziation beider Tumortypen zur	Charakterisierung der endometrioiden und klarzelligen Karzinome in zwei eigenen Abschnitten.	6.1.4 Endometrioides Karzinome: &.1.4. Endometrioides Karzinome des Ovars treten häufiger in frühen Tumorstadien auf, Sie zeigen ein schrittweises Entstehen über

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>Endometriose rechtfertigt nicht diese in einen Topf zu werfen. In den Tabellen 7 und 8 sind sie auch getrennt aufgeführt.</p> <p>Für das Grading des endometrioiden Karzinoms sollte man ggf. auch das Silverberg-Grading aufführen (PMID: 30212391).</p>		<p>endometrioide Adenofibrome und Borderline -Tumoren, treten häufig in Verbindung mit atypischer Endometriose oder synchron mit einem endometrioiden Karzinom des Corpus uteri auf. Diese Tumoren zeigen häufig Mutationen in ARID1A.</p> <p>Das Grading erfolgt wie bei endometrioiden Karzinomen des Corpus uteri in G1, G2, G3, Ggf. kann auch das Grading-Schema nach Silverberg angewandt werden (PMID: 30212391).</p>
42	4	6.8.2. Histologische Aufarbeitung (S. 58)	<p>Histopathologischer Befundbericht bei invasiven Karzinomen</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ 	Zitat einfügen	Die hier aufgelisteten Kriterien folgen in Wortlaut und Reihenfolge den Empfehlungen des ICCR, aber ohne die Arbeit zu	Zitat einfügen	

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			<p>nach WHO (bei gemischte n Karzinome n mit Angabe des jeweiligen prozentual en Anteils am Gesamttu mor)</p> <ul style="list-style-type: none"> • histopatho logisches Grading (siehe Grading) • Seröse tubare intraepithe liale Karzinome (STIC) • Mikroskop ische Tumorloka lisation 		<p>zitieren (PMID: 26089092). Was spricht dagegen?</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			<ul style="list-style-type: none"> Ergebnis der peritonealen Zytologie 				
43	4	6.8.2. Histologische Aufarbeitung (S. 58)	„Tumorklassifikation nach TNM einschließlich L-, V- und Pn- Status (Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen bzw. Perineuralscheideninfiltraten).“	Satz streichen.	Es wird der „L-, V- und Pn-Status“ gefordert. Dieser Punkt ist nicht nachvollziehbar. Ein histologischer Befund wird nicht besser, professioneller oder aussagekräftiger, wenn er möglichst viele Deskriptoren enthält, die allesamt nicht validiert sind, eher im Gegenteil. Erst recht nicht sollte man im Kontext einer S3-Leitlinie etwas fordern, für das es nicht die Spur einer Evidenz gibt. Eine stochastische Angabe irgendwelcher Parameter im histologischen Befund trägt in keiner Weise dazu bei das klinische Management zu verbessern. Daher: Bitte Literatur dazu oder diese für das Ovarialkarzinom	Satz streichen.	Ausführungen bringen keine belastbaren Informationen

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					abwegig erscheinende Forderung streichen.		
44	4	6.8.2. Histologische Aufarbeitung (S. 58)	„Die Klassifikation nach FIGO kann ergänzend angegeben werden, ist aber gegenüber der TNM-Klassifikation deutlich weniger präzise.“	Satz streichen.	Die Aussage “Die Klassifikation nach FIGO kann ergänzend angegeben werden, ist aber gegenüber der TNM-Klassifikation deutlich weniger präzise” ist nicht nachvollziehbar. Tatsächlich richtet sich die TNM-Klassifikation nach FIGO, kann also nicht schon allein deswegen nicht “präziser” sein, und FIGO-Klassifikation wird häufiger aktualisiert als TNM. Welcher Punkt ist denn bei FIGO “deutlich weniger präzise”? Vielleicht der fehlende “L-, V- und Pn-Status”? Dazu siehe oben.	Satz streichen.	Ausführungen bringen keine belastbaren Informationen
45	4	6.9. Keimstrang- Stromatumoren des Ovars (S. 60)	“In diese Gruppe gehören die reinen Stromatumoren, die reinen Keimstrangtumoren sowie die gemischten	Literatur zitieren.	In diesem Abschnitt sollten zumindest einzelne Arbeiten zitiert werden, in denen weiterführende Informationen zu den Tumorentitäten nachgelesen werden können. Dazu gehört in erster Linie PMID	Literatur zitieren.	Zitate einfügen: (PMID 30659330, 30500284), (PMID 29275930, 29132723, 25440719)

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			<p>Keimstrangstromatumoren.</p> <p>Bei den reinen Stromatumoren handelt es sich um insgesamt seltene, überwiegend benigne Tumoren, wobei das Fibrom am häufigsten vorkommt.</p> <p>Innerhalb der reinen Keimstrangtumoren spielen die Granulosazelltumoren (GCTs) die größte Rolle. Unterschieden werden hier der juvenile und adulte Typ. GCTs sind niedrig-maligne Tumoren, die zu einem oft späten Rezidiv oder Metastasierung neigen.</p>		30659330, aber auch 30500284, 29275930, 29132723, 25440719 oder andere.		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			<p>Eine Korrelation zwischen Histomorphologie und Dignität besteht nicht. Als prognostisch ungünstig gelten: Fortgeschrittenes Tumorstadium, Größe (> 15 cm), Bilateralität und Tumorruptur sowie eine hohe Proliferation (Ki-67).</p> <p>Die gemischten Keimstrangstromatumoren umfassen die Gruppe der verschieden differenzierten Sertoli-Leydigzelltumoren sowie den Keimstrangstromatumor NOS, der keine Differenzierung mehr erkennen lässt."</p>				

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
46	4	6.9. Keimstra- ng- Stromat- umoren des Ovars (S. 60)	“Beide molekularen Veränderungen haben eine sehr hohe Spezifität”	Modifikation anhand neuerer Literatur.	Die Aussage “Beide molekularen Veränderungen haben eine sehr hohe Spezifität” müsste im Licht neuerer Literatur (siehe Kommos et al. 2019) etwas anders formuliert werden.	Modifikation anhand neuerer Literatur.	<i>Modifikation:</i> Mutationen in FOX-L2 zeigen eine hohe Sensitivität für adulte Granulosazelltumoren (>95%), können jedoch auch mit geringerer Frequenz in anderen Keimstrangtumoren vorkommen, z. B in Sertoli-Leydig Zell Tumoren. Dicer 1 / 2 Mutationen werden in einem Teil der Sertoli- Leydig Zell Tumoren gefunden, können in einem geringen Prozentsatz aber auch in anderen ovariellen Keimstrangtumoren nachgewiesen werden, so in JGCT, OKST vom unklassifizierten Typ sowie in Gynandroblastomen, (Kommos et al. PMID 30659330)

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
47	4	6.9. Keimstrang- Stromatomen des Ovars (S. 60)	„werden analog der Karzinome nach TNM klassifiziert“	„werden nach TNM bzw. FIGO klassifiziert“	<p>Die Aussage „werden analog der Karzinome nach TNM klassifiziert“ müsste heißen „werden nach TNM bzw. FIGO klassifiziert“, da die Klassifikation der nicht-epithelialen Ovarialtumoren keine analoge Klassifikation ist, sondern Regeln von TNM/FIGO sowohl für epitheliale als auch für nicht-epitheliale Ovarialtumoren Gültigkeit haben.</p> <p>Die gleiche Wortwahl „analoge Klassifikation“ ist aus diesen Gründen auch in anderen Textabschnitten unzutreffend.</p> <p>Siehe: Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 Oct;143 Suppl 2:59–78.</p>	„werden nach TNM bzw. FIGO klassifiziert“	<p>„werden nach TNM bzw. FIGO klassifiziert“</p> <p>Siehe: Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 Oct;143 Suppl 2:59–78.</p>
48	4	6.10. Keimzell- tumoren	„Keimzelltumoren sind innerhalb der Gruppe aller	Literatur zitieren.	Auch in diesem Abschnitt fehlen jegliche Hinweise auf weiterführende Literatur. Es	Literatur zitieren.	Mit Literatur: Keimzelltumoren sind innerhalb der Gruppe

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
		des Ovars (S. 60)	ovariellen Neoplasien selten. Am häufigsten ist dabei das reife Teratom (benigner Tumor), wobei das Dysgerminom, das weibliche Pendant des Seminoms des Hodens, der häufigste Keimzelltumor in der Gruppe der malignen Ovarialtumoren ist.“		bietet sich an zum Dottersacktumor PMID: 25395492, 24444105, zum Gonadoblastom: 25129544, zum Teratom im Kindesalter: 22595711, 17080332, 17080330, 9607423, zum Dysgerminom: 22407668 u.a.		aller ovariellen Neoplasien selten. Am häufigsten ist dabei das reife Teratom (benigner Tumor) (22595711), wobei das Dysgerminom, das weibliche Pendant des Seminoms des Hodens, der häufigste Keimzelltumor in der Gruppe der malignen Ovarialtumoren ist (22407668).
49	4	6.11. Unreifes Teratom (S. 62)	Tabelle 12: Histologische Graduierung unreifer Teratome	Grading nach Gonzalez- Crussi (1982) einfügen. Text und Tabelle entsprechend modifizieren.	Hier wäre anzumerken, dass das deutsche Kindertumorregister das vierstufige Grading nach Gonzalez-Crussi (1982) anwendet und auch die Therapieergebnisse des Registers auf diesem Tumorgrading basieren, wie folgt:	Grading nach Gonzalez-Crussi (1982) einfügen. Text und Tabelle entsprechend Tabelle modifizieren.	Ergänzung: Das deutsche Kindertumorregister verwendet das vierstufige Grading nach Gonzalez-Crussi (1982) und auch die Therapieergebnisse des Registers basieren auf diesem

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<ul style="list-style-type: none"> • mature teratoma, grade 0 - all tumor components appear well differentiated; • immature teratoma, grade 1 - occasional microscopic foci containing incompletely differentiated tissues, not exceeding 10% of sampled surface; • grade 2 - immature tissues make up between 10% - 50% of the sampled tumor cut surface; • grade 3 - over half of the surface examined is composed of incompletely differentiated tissues of uncertain metastatic potential. <p>In Kontext mit der S3-Leitlinie erscheint wichtig, dass es Evidenz für dieses Grading-System nach</p>		<p>Tumorgrading, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mature teratoma, grade 0 - all tumor components appear well differentiated; • immature teratoma, grade 1 - occasional microscopic foci containing incompletely differentiated tissues, not exceeding 10% of sampled surface; • grade 2 - immature tissues make up between 10% - 50% of the sampled

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					Gonzalez-Crussi gibt, jedoch weniger für das vorgestellte Grading der WHO-Klassifikation bzw. das Grading nach Norris (nur in der Originalarbeit PMID 1260722).		<p>tumor cut surface;</p> <ul style="list-style-type: none"> grade 3 - over half of the surface examined is composed of incompletely differentiated tissues of uncertain metastatic potential. <p>Es gibt Evidenz für dieses Grading-System nach Gonzalez-Crussi, jedoch weniger für das Grading der WHO-Klassifikation bzw. das Grading nach Norris (PMID 1260722).</p>
50	4	6.11. Unreifes Teratom (S. 62)	Tabelle 12: Histologische Graduierung unreifer Teratome	“low power field (4x)”	In der Tab. 12 wird der Begriff „low power field (40x)“ mehrfach gebraucht. Die Angabe 40x bezieht sich üblicherweise auf das Objektiv, das wäre “high power field”, aber das kann	“low power field (4x)”	Übernehmen: “low power field (4x)”.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			„low power field (40x)“		hier nicht gemeint sein. Vermutlich aber: Objektiv 4x, Okular 10x, Endvergrößerung 40x, daher besser schreiben: “low power field (4x)”.		
51	4	6.13 TNM- und FIGO- Klassifikation (S. 67)	„Die TNM-Klassifikation gilt für Ovarialkarzinome, Borderlinetumoren und in Analogie zu den Karzinomen auch für nicht-epitheliale Tumoren (z. B. Keimzell- und Keimstrangtumoren). Die TNM-Klassifikation ist nur teilweise in die FIGO-Klassifikation übertragbar, weshalb zur	Die TNM-Klassifikation gilt für alle malignen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren einschließlich der Borderlinetumoren und der Keimzell- und Keimstrangtumoren. Die TNM-Klassifikation ist konkordant mit der FIGO-Klassifikation. Vom Pathologen sollte zumindest die TNM-Klassifikation routinemäßig angegeben werden soll. Die Anwendung sowohl der TNM-Klassifikation beim Ovarialkarzinom als auch der FIGO-Klassifikation hat als	Hier fehlt die Klarstellung, dass die FIGO-Klassifikation eine Staging-Operation voraussetzt (FIGO 2018: “It is based on findings made mainly through surgical exploration”), und dass dies aufgrund der allgemeinen Regeln von TNM auch für die TNM-Klassifikation gilt. Der Befall des Omentum ist Teil der pT-Kategorie, daher kann bei fehlender Staging-Operation genauso wenig eine Aussage zu pT gemacht werden (TNM 8. Aufl.: “TX - Primärtumor kann nicht beurteilt werden”), wie bei fehlendem Lymphknotenstatus zu pN.	Die TNM-Klassifikation gilt für alle malignen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren einschließlich der Borderlinetumoren und der Keimzell- und Keimstrangtumoren. Die TNM-Klassifikation ist konkordant mit der FIGO-Klassifikation. Vom Pathologen sollte zumindest die TNM-Klassifikation routinemäßig	Übernehmen: Die TNM-Klassifikation gilt für alle malignen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren einschließlich der Borderlinetumoren und der Keimzell- und Keimstrangtumoren. Die TNM-Klassifikation ist konkordant mit der FIGO-Klassifikation. Vom Pathologen sollte zumindest die TNM-Klassifikation routinemäßig angegeben werden (PMID: 30306591).

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			Vereinheitlichung grundsätzlich die TNM-Klassifikation von den Pathologen angegeben werden soll. Fakultativ kann zusätzlich das FIGO-Stadium mit angegeben werden.“	Voraussetzung ein operatives Staging. Bei einem nur diagnostischen Eingriff kann kein Tumorstadium angegeben werden.	Ferner sollte die aktuelle FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms auch zitiert werden (PMID: 30306591).	angegeben werden soll. Die Anwendung sowohl der TNM-Klassifikation beim Ovarialkarzinom als auch des FIGO-Klassifikation hat als Voraussetzung ein operatives Staging. Bei einem nur diagnostischen Eingriff kann kein Tumorstadium angegeben werden.	
52	5	im Kapitel 6.7 bei den Prognosefaktoren		sollte im Kapitel 6.7 bei den Prognosefaktoren nicht auch der BRCA Mutationsstatus aufgelistet werden?		Keine Änderung	Datenlage nicht ausreichend
53	6	Gesamte Leitlinie		[ich]... würde empfehlen, dass ein Kapitel Integrative Medizin bzw. Komplementärmedizin in die Ovarialkarzinom-	Bei anderen gynäkologischen Tumoren (Cervixkarzinom, Vulvakarzinom, Vaginalkarzinom) und beim	Keine Änderung	Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
				<p>Leitlinie eingearbeitet wird. Das würde die Leitlinie sehr bereichern.</p> <p>Die Datenlage dazu wird wahrscheinlich gering sein, nichts desto trotz lohnt sich ein Kapitel dazu. Es können beispielsweise einzelne evidenzbasierte Empfehlungen zu Ernährung, Bewegung, Phytotherapie, etc., sowie allgemeinen Empfehlungen zur Integrativen Medizin gegeben werden, soweit vorhanden. Außerdem dient das Kapitel zum Schutz der Patientinnen vor Alternativer Medizin.</p>	<p>Mammakarzinom existiert jeweils ein Kapitel Integrative Medizin bzw. Komplementärmedizin in den aktuellsten Versionen. Bei den Überarbeitungen der Leitlinien wurde dieses Kapitel teilweise ergänzt. Auch bei anderen Leitlinien aus dem Gynäkologischen Bereich, z.B. Endometriose-Leitlinie, die sich gerade in Arbeit befindet, wird es ein Kapitel zur Integrativen Medizin geben. Wir haben bei anderen Leitlinien am Kapitel Integrative Medizin mitgearbeitet.</p>		
54	7	Kapitel 9, Seiten 89 ff.		<p>Zur Auswahl der Rezidivtherapie (Kapitel 9, Seiten 89 ff.) scheinen mir präzisere Aussagen ratsam.</p>	<p>Seit der vor rund zehn Jahren veröffentlichten britischen Studie zur Nachsorge wissen wir, daß der Ca125-Anstieg einer an klinischen Symptomen orientierten Rezidivdiagnose um rund fünf Monate vorseilt. Für</p>	Keine Änderung	<p>Wird im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz thematisiert</p>

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>die Frage der Platin-Sensitivität eines Rezidivs sind Zeiträume von sechs Monaten relevant. Angesichts dieser Konstellation ist die in diesem Zusammenhang getätigte Aussage "Die Rezidiv- bzw. Progressionsdiagnose kann anhand klinischer, sonographischer, histologischer, zytologischer oder radiologischer Befunde gestellt werden" zu vage und der Verweis auf "die immer noch ältere Form der Rezidivdefinition" (sic!) eher verwirrend.</p> <p>Es dürfte in nicht geringem Umfang Patientinnen geben, die bei Ca125-basierter Rezidivdiagnose als Platin-resistent eingestuft werden, wohingegen sie bei an Symptomen/Bildgebung orientierter Rezidivdiagnose als Platin-sensibel gelten würden. Eine Klarstellung, an welcher Rezidivdiagnosik</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>das Kriterium der Platin-Sensitivität festzumachen ist, erscheint mir daher dringend geboten.</p> <p>Es läuft auf die Frage hinaus, welche Art der Rezidiv-Feststellung bei der Etablierung der Begriffe Platin-sensibel und Platin-resistent Pate gestanden hat. Da diese Begriffe wesentlich älter sind als die britische Studie, nehme ich an, daß ihnen der zeitpunkt einer Ca125-basierte Rezidivdiagnose zugrunde liegt - ich weiß es aber nicht.</p> <p>Wenn meine Annahme zutrifft, dann hätten wir die mißliche Situatuon, daß wir einerseits die Ca125-Bestimmung aus guten Gründen aus der Nachsorge verbannt haben, andererseits dann aber beim Eintreten eines Rezidivs dieses Platin-sensitivitätsmäßig nicht richtig einordnen können,</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>da wir Ca125 ja nicht gemessen haben.</p> <p>Der nach Bekanntwerden der britischen Studie propagierte Verzicht auf die Ca125-Bestimmung in der Nachsorge wird übrigens nach meinem Eindruck noch sehr uneinheitlich gehandhabt.</p>		
55	7	Abschnitt 7.4, S. 75 f.	Hier weisen Sie darauf hin, dass der Nutzen (quoad vitam) einer makroskopisch kompletten Tumorresektion auch im Stadium IV noch sehr beachtlich ist.	Weiteren Klarstellungsbedarf sehe ich in den Aussagen zur operativen Therapie des fortgeschrittenen OvarialCa	<p>An diesem Punkt kommt es bei der Beratung in interdisziplinären Tumorkonferenzen immer wieder zu kontroversen Einschätzungen:</p> <p>- so argumentieren einige, das Postulat einer makroskopisch kompletten Tumorresektion bezöge sich im Stadium IV auch auf die Fernmetastasen, die somit ebenfalls komplett reseziert werden müssten. In Fällen, wo letzteres nicht möglich ist, sei dann auch eine makroskopisch komplette Tumorresektion lediglich im Abdomen nicht erforderlich, da der eine</p>	Keine Änderung	Datenlage begründet sich u.a. auf Ataseven et al.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>Komplettresektion rechtfertigende Nutzen nicht erzielt werden könne;</p> <p>- andere hingegen argumentieren, die abdominale Komplettresektion sei „selbstverständlich“ auch dann erforderlich, wenn irresektable Fernmetastasen vorliegen. Auf den Einwand, es sei höchst unplausibel, daß ein belassener Tumorrest von 13mm Größe im kleinen Becken, an der Bauchwand oder am Colon prognostisch relevant sein soll, eine ebensogroße in situ belassene Lungen-, Leber-, Pleura- oder Hirnmetastase hingegen nicht, wird in der Regel nicht eingegangen, oder er wird mit der Behauptung, das sei halt so, vom Tisch gewischt.</p> <p>Hier wäre eine klare Aussage nötig, zumal die Literatur einen in diesem Punkt im Stich läßt: die bei Ihnen angegebene Quelle</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>299 (du Bois 2009) geht auf diese Frage nicht ein; die Quelle 300 (Chang 2013) liegt mir bislang nur als Abstract vor; dieser verspricht nicht unbedingt Aufklärung bei Lektüre des Volltextes. Zu ergänzen wäre vielleicht an dieser Stelle noch die Auswertung des dänischen Registers für die Jahre 2005-2016 (Soerensen 2019, Acta Obstet Gynecol Scand 98: 34-43). Diese bestätigt den Nutzen der radikalen abdominellen Op auch im Stadium IV an Bevölkerungsdaten (m.W. in Dänemark ziemlich komplett); zu der hier interessierenden Frage, ob bei den Stadium-IV-Patientinnen auch Fernmetastasenresektionen erfolgten, äußert man sich dort nicht explizit, sondern nur sybillinisch: "Primary debulking surgery was defined as surgery with curative intent", was die Resektion sämtlicher</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					Tumormanifestation bedeuten würde; im weiteren Text ist hingegen stets nur von der abdominellen Op die Rede.		
56	7	Empfehlung 8.5??			Große Bedenken habe ich schließlich zur Empfehlung einer Carboplatin-Dosis von AUC 5. Vor einigen Jahren habe ich mal jene Studien durchgearbeitet, mittels derer die Äqui-Effizienz von Cis- und Carboplatin begründet worden ist.* Häufig wurde dabei AUC 6 eingesetzt. In einigen dieser Studien war es so geregelt, daß AUC 5 bei Zugrundelegung einer <i>gemessenen</i> Kreatinin-Clearance verwendet wurde und AUC 6 dann, wenn die Nierenfunktion anhand einer Formel (Cockcroft, Jelliffe o.ä.) lediglich geschätzt wurde. Da der Verzicht auf eine Messung der Kreatinin-Clearance mittlerweile weit verbreitet ist (mittlerweile auch bei internistischen Onkologen,	Prüfung im nächsten Update.	Die Vorgabe ist international üblicher Standard. Eine Prüfung der Evidenz bzw. Anwendung soll aber dennoch im Rahmen des nächsten Updates erfolgen.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>die es eigentlich besser wissen sollten) liegt in der undifferenzierten Deklaration von AUC 5 als Standard u.a. die Gefahr, daß ein Teil der Patientinnen deutlich niedriger dosiert werden, als es den Äquivalenzstudien entspricht.</p> <p>Vielleicht sollte man an dieser Stelle auch noch einmal darauf hinweisen, daß der Carboplatin-Dosierung nach der immer wieder zitierten Calvert-Formel eine <i>Messung</i> der Nierenfunktion zugrunde liegt. Die GFR-Schätzungen nach den gängigen Formeln hingegen wurden für epidemiologische Fragestellungen entwickelt und eignen sich nicht für die Steuerung einer Nierenfunktions-abhängigen Pharmakotherapie. Da sie zumeist auch auf einen Durchschnittsmenschen von 1,73 qm Körperoberfläche</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>standardisiert sind, liegt hierin außerdem ein erhebliches Fehldosierungs-Risiko für kleine, schwächliche und große, stattliche Menschen.</p> <p>Ich nutze für die Carboplatin-Dosierung zumindest initial eine Kreatinin-Clearance-Messung und sehe z.T. sehr erhebliche Dosisunterschiede zu einer auf GFR-Schätzung basierenden Dosierung. Ausweislich der Hämatotoxizität liege ich mit meinen auf Messungen basierenden Dosierungen praktisch nie daneben.</p>		

8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Bei der Aktualisierung der Leitlinie wurde der Umgang mit Interessenkonflikten wie in Version 3 fortgeführt. Die von den Mitgliedern der Leitliniengruppe angegebenen Sachverhalte und Beziehungen (siehe [Tabelle 6](#)) wurden durch das Redaktionsteam bewertet. Hinsichtlich des Umgangs mit Interessenkonflikten wurde die folgende Regel umgesetzt:

- Mitglieder mit Col mit geringer Relevanz übernehmen keine Leitungsfunktionen (z. B. Arbeitsgruppenleitung),
- Mitglieder mit Col mit moderater Relevanz werden nicht an Abstimmungen teilnehmen.
- Mitglieder mit Col mit hoher Relevanz werden bei der Diskussion über spezifische Themen ausgeschlossen.

Für die Einschätzung der offengelegten Interessenkonflikte wurden die folgenden Kategorien verwendet:

0 = Keine Konflikte

1 = Col mit geringer Relevanz

2 = Col mit moderater Relevanz

3 = Col mit hoher Relevanz

Als Interessenkonflikt mit moderater Relevanz wurden jegliche finanzielle Verbindungen mit Herstellern von Produkten gewertet, die Gegenstand der Aktualisierung sind (in dieser Aktualisierung vorwiegend PARP-Inhibitoren betreffend).

Als Interessenkonflikt mit hoher Relevanz wurden sämtliche Sachverhalte gewertet, die auf Eigentümerinteressen (Patent, direkter Aktienbesitz) in Bezug auf die diskutierten Themen hinweisen.

Bei den unten aufgeführten Themen der Aktualisierung 2019 erfolgte eine Sensitivitätsanalyse bei den Abstimmungen der Konsensuskonferenz. Hierzu wurde vor den Abstimmungen über das elektronische TED-System erfasst, ob bei diesem Thema ein Interessenkonflikt vorliegt. Bei den folgenden Abstimmungen erfolgte dann eine zusätzliche Auswertung des Abstimmungsergebnisses bei Ausschluss der Personen mit einem Interessenkonflikt.

- Empfehlung zur Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor: 8 Stimmenthaltungen: 92 % (Anwendung der Enthaltungsregel) vs. 95 % (Gesamtgruppe)

9. Verbreitung und Implementierung

Die Verbreitung der Leitlinie erfolgt über die Publikation der Leitlinie inklusive der Laienversion (Patientenleitlinie). Dabei werden die Plattformen der AWMF, der Fachgesellschaften und des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) genutzt.

Darüberhinaus erfolgt die öffentliche Präsentation im Rahmen der State-of the Art Meetings der AGO und eine Verbreitung in Sitzungsformaten der Jahrestagungen von DGGG und DKG. Zusätzlich werden Kurzfassungen in den Publikationsorganen der Fachgesellschaft erscheinen.

Daneben werden im Rahmen der Zertifizierungsprozesse gynäkoonkologischer Krebszentren sowohl die Inhalte als auch die Erfüllung der Qualitätsindikatoren nachgefragt.

10. Anlagen

10.1. Recherchen der Aktualisierung 2018-2019

10.1.1. RCT alle Indikationen

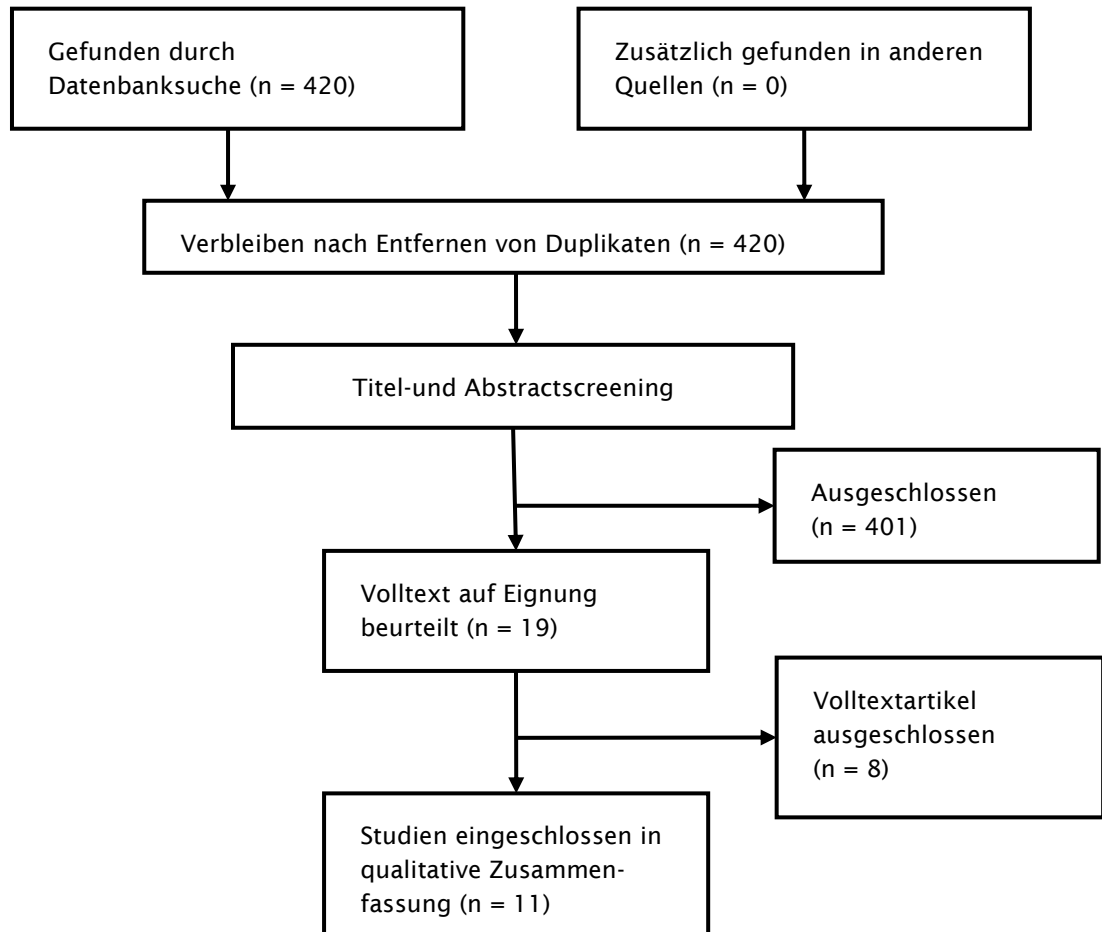
Verwendeter Suchstring:

```
((("Ovarian Neoplasms"[MeSH Terms]) OR (ovar*[tw] AND (cancer*[tw] OR neoplas*[tw] OR carcinoma*[tw] OR malignan*[tw] OR tumor*[tw] OR tumour*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR "low malignant potential"[tw] OR borderline[tw])) OR ((ovar*[tw] OR gynecolo*[tw]) AND (("granulosa cell tumor"[MeSH Terms]) OR ("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal "[MeSH Terms]) OR ("granulosa cell tumor" [tw] OR "granulosa cell tumorigenesis" [tw] OR "granulosa cell tumors" [tw] OR "stromal cell tumor" [tw] OR "stromal cell tumors" [tw] OR "germ cell tumor" [tw] OR germinoma[tw] OR dysgerminoma[tw]))) AND („randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields] OR random*[tw] OR "phase 3"[tw] OR placebo[tw]) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2019/03/18"[PDAT])
```

Treffer: initial - 420,

Eingeschlossen -1111 [2-12])- thematische Zuordnung siehe Kapitel [10.2](#).

PMID	Publikation	Thematik	Wo zitiert?
30353045	[2]	1st-line	9.4 Fließtext Olaparib
30345884	[3]	1st-line PARPi	8.3, Statement 8.7
30298516	[4]	Diagnostik	3.3.2, Fließtext
29342393	[5]	HIPEC	8.4, Statement 8.8
30413383	[6]	neoadjuvant	7.4.5, Fließtext
30811909	[7]	OP LNE	7.4.2, Statement 7.9
30141832	[8]	Prävention	5.3, Fließtext BSO
30638768	[9]	Rezidiv PARPi	9.4 Fließtext Niraparib
30026002	[10]	Rezidiv PARPi	9.4 Fließtext Olaparib
30026000	[11]	Rezidiv PARPi	9.4 Fließtext Niraparib
30591028	[12]	Rezidiv Pt-resistant	9.2.1 Fließtext

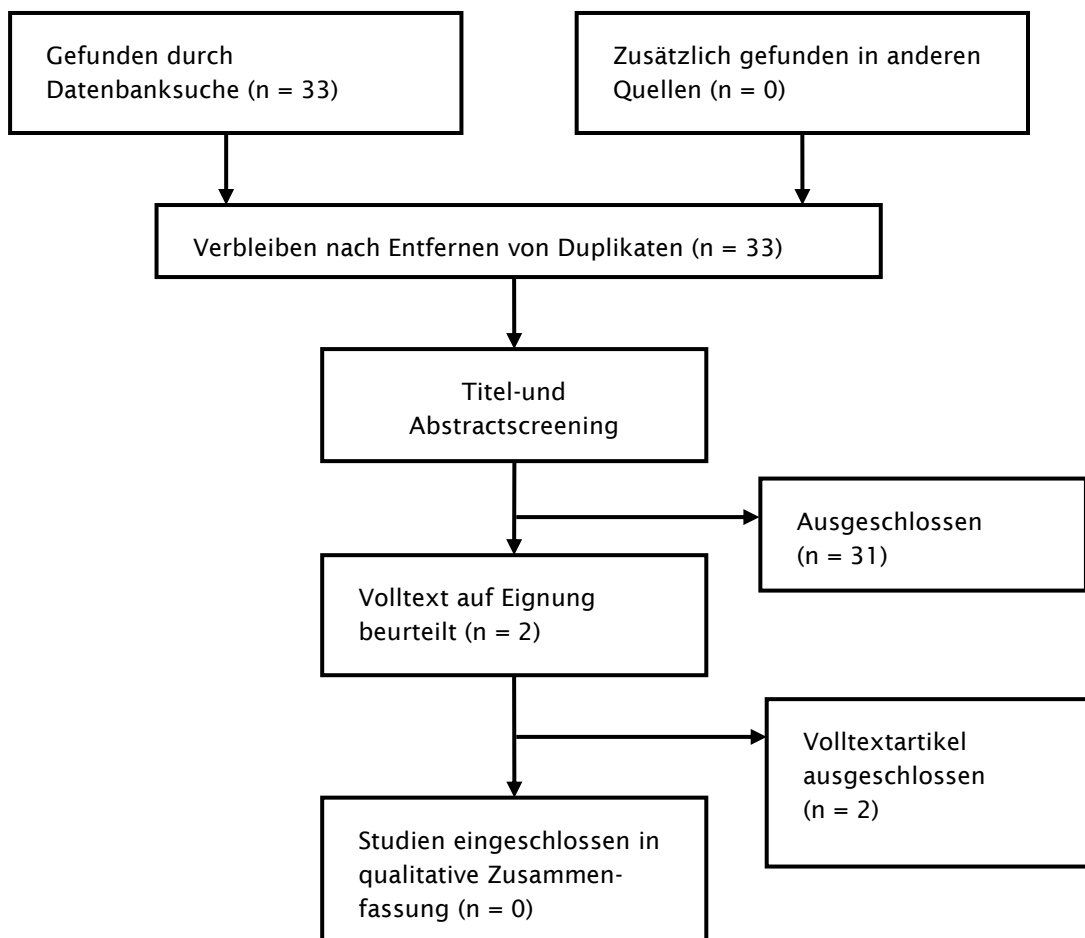


10.1.2. Systematische Reviews BOT

Verwendeter Suchstring:

(ovar*[tw] AND ("low malignant potential"[tw] OR borderline[tw])) AND
 (((((((systematic[sb]) OR meta analysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Publication
 Type]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR review[Publication Type]) OR
 search*[Title/Abstract]) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2019/03/18"[PDAT])

Treffer: 33



10.1.3. Systematische Reviews Keimzell- und Keimstrangstromatumoren des Ovars

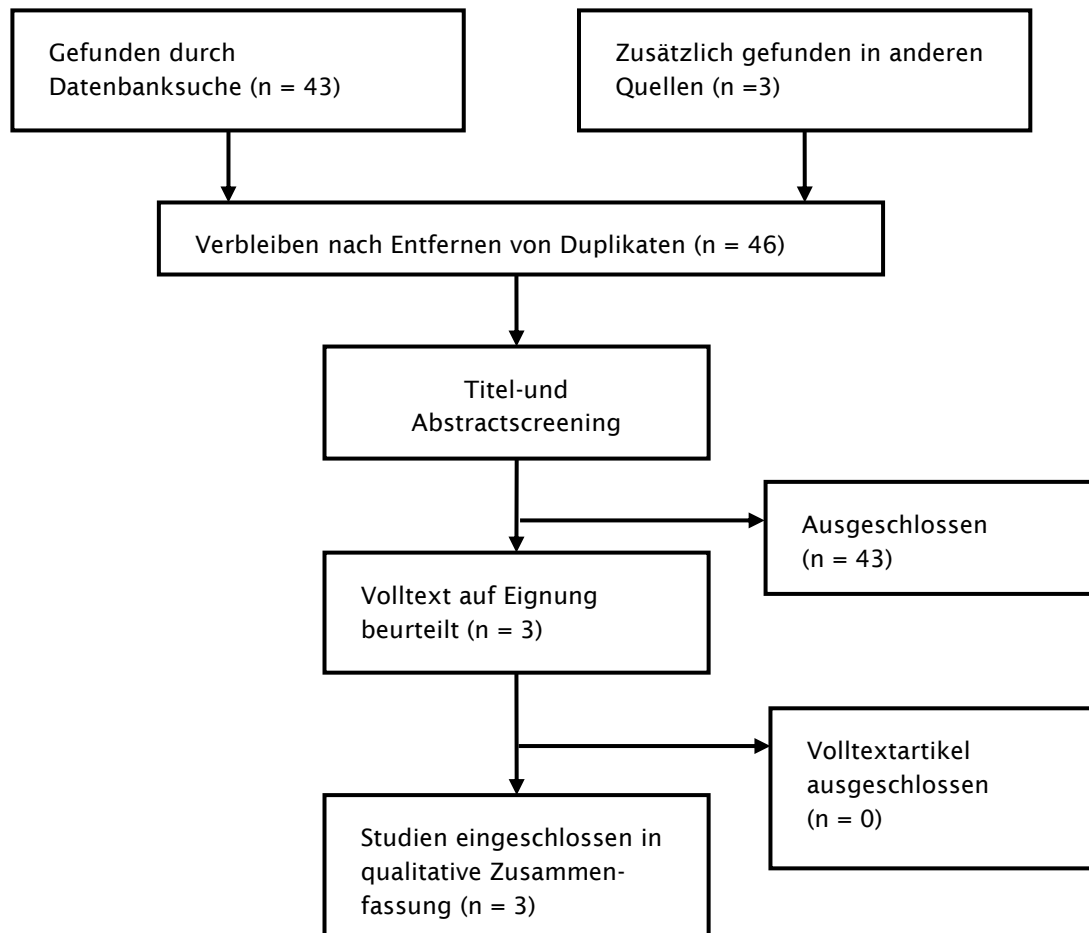
Verwendeter Suchstring:

(ovar*[tw] OR gynecolo*[tw]) AND (("granulosa cell tumor"[MeSH Terms]) OR ("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal "[MeSH Terms]) OR ("granulosa cell tumor" [tw] OR "granulosa cell tumorigenesis" [tw] OR "granulosa cell tumors" [tw] OR "stromal cell tumor" [tw] OR "stromal cell tumors" [tw] OR "germ cell tumor" [tw] OR germinoma[tw] OR dysgerminoma[tw])) AND (((((((systematic[sb]) OR meta analysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Publication Type]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR review[Publication Type]) OR search*[Title/Abstract]) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2019/03/18"[PDAT])

Treffer: 43

Eingeschlossen: 3 , eingeschlossen 3 ([13-15])

PMID	Publikation	Thematik	Wo zitiert?
27597380	[13]	Keimstrangstroma / Emons	13.3 Fließtext
30740951	[14]	Keimstrangstroma / Emons	13.3 Fließtext
29587835	[15]	Keimstrangstroma / Emons	13.3 Fließtext



10.1.4. **Diagnostik**

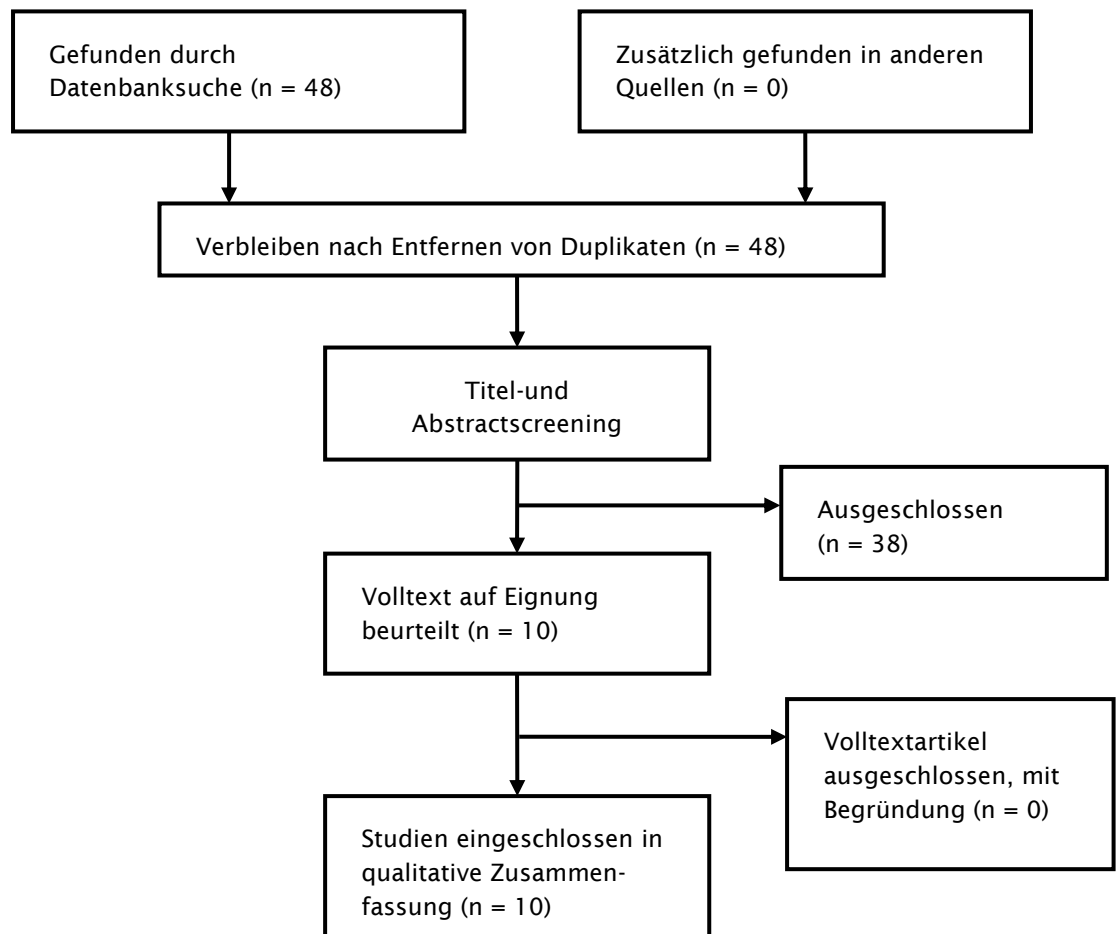
Verwendeter Suchstring:

```
("Ovarian Neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms]) OR "Ovarian  
Neoplasms/ultrasonography"[MeSH Terms]) AND (((((diagnosis[Title/Abstract]) OR  
diagnostic*[Title/Abstract]) OR screen*[Title/Abstract]) OR detect*[Title/Abstract]) OR  
predict*[Title/Abstract]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND  
(English[lang] OR German[lang])) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR  
"guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[ Publication Type] OR "meta  
analysis"[Publication Type] OR systematic[sb]) AND ("2017/01/01"[PDAT] :  
"2019/03/18"[PDAT])
```

Treffer: 48

Eingeschlossen: 10 , eingeschlossen: 10 ([4, 16-24])

PMID	Publikation	Thematik	Wo zitiert?
28027973	[16]	Diagnose Borderline	3.3.2 Fließtext
27984747	[17]	Diagnostik	3.3.2 Fließtext
28150407	[18]	Diagnostik Rezidiv	3.3.2 Fließtext
30298516	[4]	Diagnostik,	3.3.2 Fließtext
28029317	[23]	OP/LSK zur Einschätzung der Operabilität	3.3.2 Fließtext
29450531	[20]	Screening	3.3.2 Fließtext
29450530	[21]	Screening	3.3.2 Fließtext
29156299	[24]	Screening	3.3.2 Fließtext
29101987	[22]	Screening	3.3.2 Fließtext
28357559	[19]	Screening	3.3.2 Fließtext



10.2. Evidenztabellen

Evidenztabellen wurden zu Studien erstellt, die als Grundlage für neue oder modifizierte Empfehlungen diskutiert werden sollten.

10.2.1. Themenkomplex Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Erstautor, Jahr	Studien-typ	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenz-klassifikation
Harter et.al 2019 [7]	LION A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms RCT	We intraoperatively randomly assigned patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIB through IV) who had undergone macroscopically complete resection and had normal lymph nodes both before and during surgery to either undergo or not undergo lymphadenectomy. All centers had to qualify with regard to surgical skills before participation in the trial. The primary end point was overall survival.	A total of 647 patients underwent randomization from December 2008 through January 2012, were assigned to undergo lymphadenectomy (323 patients) or not undergo lymphadenectomy (324), and were included in the analysis. Among patients who underwent lymphadenectomy, the median number of removed nodes was 57 (35 pelvic and 22 paraaortic nodes). The median overall survival was 69.2 months in the no-lymphadenectomy group and 65.5 months in the lymphadenectomy group (hazard ratio for death in the lymphadenectomy group, 1.06; 95% confidence interval [CI], 0.83 to 1.34; P = 0.65), and median progression-free survival was 25.5 months in both groups (hazard ratio for progression or death in the lymphadenectomy group, 1.11; 95% CI, 0.92 to 1.34; P = 0.29). Serious postoperative complications occurred more frequently in the lymphadenectomy group (e.g., incidence of repeat laparotomy, 12.4% vs. 6.5% [P = 0.01]; mortality within 60 days after surgery, 3.1% vs. 0.9% [P = 0.049]).	Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced ovarian cancer who had undergone intraabdominal macroscopically complete resection and had normal lymph nodes both before and during surgery was not associated with longer overall or progression-free survival than no lymphadenectomy and was associated with a higher incidence of postoperative complications.	1+

10.2.2. Themenkomplex Systemische Primärtherapie

Erstautor, Jahr	Studien-typ	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenz-klassifikation
Moore et al. 2018 [3]	SOLO1 Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer RCT	We conducted an international, randomized, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy of olaparib as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV) high-grade serous or endometrioid ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer (or a combination thereof) with a mutation in BRCA1, BRCA2, or both (BRCA1/2) who had a complete or partial clinical response after platinum-based chemotherapy. The patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to receive olaparib tablets (300 mg twice daily) or placebo. The primary end point was progression-free survival.	Of the 391 patients who underwent randomization, 260 were assigned to receive olaparib and 131 to receive placebo. A total of 388 patients had a centrally confirmed germline BRCA1/2 mutation, and 2 patients had a centrally confirmed somatic BRCA1/2 mutation. After a median follow-up of 41 months, the risk of disease progression or death was 70% lower with olaparib than with placebo (Kaplan–Meier estimate of the rate of freedom from disease progression and from death at 3 years, 60% vs. 27%; hazard ratio for disease progression or death, 0.30; 95% confidence interval, 0.23 to 0.41; $P < 0.001$). Adverse events were consistent with the known toxic effects of olaparib. The analysis of the primary end point was performed after 198 of the 391 patients had had investigator-assessed disease progression or had died (data maturity, 51%).	The use of maintenance therapy with olaparib provided a substantial benefit with regard to progression-free survival among women with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation, with a 70% lower risk of disease progression or death with olaparib than with placebo.	1+

Erstautor, Jahr	Studien-typ	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenz-klassifikation
Van Driel et al 2018 [5]	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer RCT	<p>Treatment of newly diagnosed advanced-stage ovarian cancer typically involves cytoreductive surgery and systemic chemotherapy. We conducted a trial to investigate whether the addition of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) to interval cytoreductive surgery would improve outcomes among patients who were receiving neoadjuvant chemotherapy for stage III epithelial ovarian cancer.</p> <p>In a multicenter, open-label, phase 3 trial, we randomly assigned 245 patients who had at least stable disease after three cycles of carboplatin (area under the curve of 5 to 6 mg per milliliter per minute) and paclitaxel (175 mg per square meter of body-surface area) to undergo interval cytoreductive surgery either with or without administration of HIPEC with cisplatin (100 mg per square meter). Randomization was performed at the time of surgery in cases in which surgery that would result in no visible disease (complete cytoreduction) or surgery after which one or more</p>	<p>In the intention-to-treat analysis, events of disease recurrence or death occurred in 110 of the 123 patients (89%) who underwent cytoreductive surgery without HIPEC (surgery group) and in 99 of the 122 patients (81%) who underwent cytoreductive surgery with HIPEC (surgery-plus-HIPEC group) (hazard ratio for disease recurrence or death, 0.66; 95% confidence interval [CI], 0.50 to 0.87; P = 0.003). The median recurrence-free survival was 10.7 months in the surgery group and 14.2 months in the surgery-plus-HIPEC group. At a median follow-up of 4.7 years, 76 patients (62%) in the surgery group and 61 patients (50%) in the surgery-plus-HIPEC group had died (hazard ratio, 0.67; 95% CI, 0.48 to 0.94; P = 0.02). The median overall survival was 33.9 months in the surgery group and 45.7 months in the surgery-plus-HIPEC group. The percentage of patients who had adverse events of grade 3 or 4 was similar in the two groups (25% in the surgery group and 27% in the surgery-plus-HIPEC group, P = 0.76).</p>	<p>Among patients with stage III epithelial ovarian cancer, the addition of HIPEC to interval cytoreductive surgery resulted in longer recurrence-free survival and overall survival than surgery alone and did not result in higher rates of side effects.</p> <p>Bewertung der LL-Gruppe: Die Studie wirft erhebliche Fragen auf und sorgt für Diskussionen [401-403]. Kritische Punkte: Selektionprozess der Patientinnen, Auswahl der Zentren und Operateure, (chirurgische) Qualifikation der Operateure ist nichts berichtet. Schleppende Rekrutierung und fast die Hälfte aus einem Zentrum Rate an Stomaanlagen mit 72 % im HIPEC Arm sehr hoch. Nur 20 % Alopezierate bei 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel ist ist ungewöhnlich. Es fehlen Lebensqualitätsdaten und Daten zu chirurgischen Komplikationsraten</p>	1-

Erstautor, Jahr	Studien-typ	Fragestellung	Ergebnis	Aussage/ Bewertung	Evidenz-klassifikation
		residual tumors measuring 10 mm or less in diameter remain (optimal cytoreduction) was deemed to be feasible. Three additional cycles of carboplatin and paclitaxel were administered postoperatively. The primary end point was recurrence-free survival. Overall survival and the side-effect profile were key secondary end points.		Randomisierung in 2 Zentren präoperativ Es gibt keine Stratifikation für wichtige prognostische Faktoren (Substadium, den BRCA-Mutationsstatus oder den histologischen Typ)	

10.3. Formblatt der AWMF zur Erklärung von Interessenkonflikten (Stand: 23.05.2018)

Erklärung von Interessen

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

(Leitlinienkoordinator)

Vorbemerkung

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe sind gehalten, die nachstehende Erklärung von Interessen auszufüllen. Die Erklärung wird gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Dies soll bereits zu Beginn des Leitlinienprojekts erfolgen bzw. zu dem Zeitpunkt, an dem die Mitglieder ihre Teilnahme am Leitlinienprojekt gegenüber dem Koordinator bestätigen. Bei länger andauernden Projekten ist eine Erneuerung der Erklärung einmal pro Jahr bis zum Abschluss der Leitlinienentwicklung, zumindest aber vor der Konsensfindung, erforderlich.

In der Erklärung sind alle Interessen aufzuführen, unabhängig davon, ob der/die Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Leitlinie oder einen Interessenskonflikt sieht oder nicht. Ob Interessenkonflikte bestehen und ob dadurch die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen speziellen Bereichen /Fragestellungen der Leitlinie das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte, ist durch einen Dritten zu bewerten und in der Leitliniengruppe zu diskutieren. Die Erklärung betrifft Interessen innerhalb des laufenden Jahres sowie der zurückliegenden 3 Jahre.

Die Originale der Erklärungen verbleiben vertraulich beim Leitlinienkoordinator. Die Inhalte der Erklärungen sind in der Langfassung der Leitlinie bzw. im Leitlinienreport in standardisierter Zusammenfassung offen darzulegen. Ergänzend sind das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen sowie die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten darzulegen.

Informationen zur Datenerhebung gemäß Artikel 13 DSGVO

Der Leitlinienkoordinator erhebt Ihre Daten zum Zweck des o.g. Leitlinienvorhabens sowie zur Erfüllung des Regelwerkes der AWMF. Die Datenerhebung und Datenverarbeitung sind für die Durchführung des Leitlinienvorhabens erforderlich und beruhen auf Artikel 6 Abs. 1 b) DSGVO. Eine Weitergabe der Daten an Dritte findet nur zum Zweck der Erfüllung des Regelwerkes der AWMF statt. Die Daten werden gelöscht, sobald sie für den Zweck ihrer Verarbeitung nicht mehr erforderlich sind. Sie sind berechtigt, Auskunft der im Rahmen des Leitlinienvorhabens über Sie gespeicherten Daten zu beantragen sowie bei Unrichtigkeit der Daten die Berichtigung oder bei unzulässiger Datenspeicherung die Löschung der Daten zu fordern.

Erklärung

1. Allgemeine Angaben

Name, Vorname, Titel		
Arbeitgeber / Institution	Gegenwärtig	Früher(e) innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor
Position / Funktion in der Institution		
Adresse		
e-mail-Adresse		
Bei Rückfragen telefonisch zu erreichen unter		
Funktion in der Leitliniengruppe		
Datum		
Zeitraum, auf den sich die Erklärung bezieht		

2. Direkte, finanzielle Interessen

Hier werden finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern? Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ¹	Thema, Bezug zur Leitlinie ²	Art der Zuwendung ³	Höhe der Zuwendung ⁴	Empfänger ⁵
Berater-/Gutachtertätigkeit						
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)						
Vortrags-/oder Schulungstätigkeit						

¹ Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h.im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

² Angabe des Themas, bei Präparaten/Geräten auch Handelsname bzw. Wirkstoffname (Freitext), zusätzlich Angabe einer Selbsteinschätzung des Bezugs zur Leitlinie: „Nein“ oder „Ja“

³ Honorar, Drittmittel, geldwerte Vorteile (z.B. Personal-oder Sachmittel; Reisekosten, Teilnahmegebühren, Bewirtung i.R. von Veranstaltungen), Verkaufslizenz

⁴ Es können gerundete Beträge angegeben werden (z.B. bei Beiträgen > 1000 € jeweils auf die nächste Tausenderstelle): Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtsumme der Zuwendungen für eine angegebene Tätigkeit über den Erfassungszeitraum, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr). Diese Angaben werden vertraulich behandelt.

⁵ Bitte angeben: a) wenn Sie persönlich Empfänger der Zuwendung sind oder b) wenn es die Institution ist, für die Sie tätig sind und Sie innerhalb Ihrer Institution direkt entscheidungsverantwortlich für die Verwendung der Zuwendung/Mittel sind. Sind Sie nicht direkt entscheidungsverantwortlich, sind keine Angaben nötig.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ¹	Thema, Bezug zur Leitlinie ²	Art der Zuwendung ³	Höhe der Zuwendung ⁴	Empfänger ⁵
Autoren-/oder Coautorenschaft						
Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien						
Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz ⁶)						

⁶ Betrifft nur Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen; auch sind Angaben zu Mischfonds nicht erforderlich.

3. Indirekte Interessen

Hier werden persönliche Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen, „intellektuelle“, akademische, und wissenschaftliche Interessen oder Standpunkte sowie Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten/Einkommensquellen erfasst (für den Zeitraum des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor). Hierunter fallen auch solche, die indirekt mit finanziellen persönlichen Interessen verbunden sein können.

- Sind oder waren Sie in Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Institutionen der Selbstverwaltung, Patientenselbsthilfegruppen, Verbraucherververtretungen oder anderen Verbänden aktiv? Wenn ja, in welcher Funktion (z.B. Mandatsträger für diese/andere Leitlinien, Vorstand)?
- Können Sie Schwerpunkte Ihrer wissenschaftlichen und /oder klinischen Tätigkeiten benennen? Fühlen Sie sich bestimmten „Schulen“ zugehörig?
- Waren Sie an der inhaltlichen Gestaltung von Fortbildungen federführend beteiligt?
- Haben Sie persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft?

Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Namen / Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/ Tätigkeit ⁷	Themenbezug zur Leitlinie ⁸
Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden			
Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen			
Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten			

⁷ Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h. im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

⁸ Angabe einer Selbsteinschätzung „Nein“ oder „Ja“

Art der Beziehung/Tätigkeit	Namen / Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/ Tätigkeit ⁷	Themenbezug zur Leitlinie ⁸
Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten			
Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft			

4. Sonstige Interessen

Sehen Sie andere Aspekte oder Umstände, die von Dritten als einschränkend in Bezug auf Ihre Objektivität oder Unabhängigkeit wahrgenommen werden könnten?

Ich erkläre hiermit nach bestem Wissen und Gewissen, dass ich alle mir derzeit bekannten Umstände aufgeführt habe, die gegebenenfalls zu einem persönlichen Interessenkonflikt bei der themenbezogenen Mitwirkung bei der Erstellung der Leitlinie führen können. Ich erkläre weiterhin, dass ich die Diskussion der Erklärungen anderer Mitglieder in der Leitliniengruppe absolut vertraulich behandeln werde. Ich bin darüber informiert, dass die Angaben in standardisierter Zusammenfassung mit der Leitlinie/in einem begleitenden Leitlinienreport veröffentlicht werden, und dass das vorliegende Formular vor der Einsicht unberechtigter Dritter geschützt aufbewahrt wird. Hiermit bin ich einverstanden.

Datum

Unterschrift

Ergänzende Hinweise

- Bitte füllen Sie das Formular vollständig aus.
- Falls Sie zu bestimmten Fragen keine Angaben machen können oder wollen, begründen Sie dies bitte.
- Bitte speichern Sie das ausgefüllte Formular und senden es an das Leitliniensekretariat: xxx@yyv.zz

Ort, Datum

Unterschrift

10.4. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Tabelle 6: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrech- t, Aktienbesit- z)	Indirekte, nicht- finanzielle Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Prof. Dr. N. Arnold	-	-	+	-	-	-	+	0
Dr. Alexander Burges	-	-	+	+	-	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2*)
Fr. Dr. Gabriele Calaminus	-	-	-	-	+	-	+	0
Fr. Dr. Christine Eggert	-	-	-	-	-	-	-	0
Prof. Dr. Günter Emons	-	-	+	-	+	-	+	0
Prof. Dr. Daniel Fink	+	+	+	-	-	-	+	0
Dr.med. Markus Follmann	-	-	+	-	-	-	+	0
Prof. Dr. Norbert Frickhofen	+	+	+	-	+	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2)
Fr. Marion Gebhardt	-	-	-	-	-	-	-	0

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrech- t, Aktienbesit- z)	Indirekte, nicht- finanzielle Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Prof. Dr. Dieter Grab	-	-	-	-	+	-	+	1
Prof. Dr. Frank Grünwald	+	+	+	+	+	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2*)
Dr. Philipp Harter	+	+	+	-	+	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2)
Fr. Prof. Dr. Annette Hasenburg	-	+	+	+	+	+	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2)
Prof. Dr. Felix Hilpert	+	+	+	+	+	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2)
Dr. Klaus König	-	-	-	-	-	-	+	0
Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke	-	-	-	-	-	-	+	0
Fr. Prof. Dr. Kaja Lindel	-	-	-	-	-	-	+	0

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrech- t, Aktienbesit- z)	Indirekte, nicht- finanzielle Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Dr.med.Ilka Luckas	+	-	+	-	-	-	+	0
Fr. Prof. Dr. Diana Lüftner	+	+	+	+	-	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2)
Dr. Bernd Oliver Maier	-	+	-	-	+	-	+	0
Prof. Dr. Sven Mahner	+	+	+	+	+	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2*)
Fr. Prof. Dr. Doris Mayr	-	-	-	-	-	-	+	0
Fr. Dr. Theresa Mokry	-	-	-	-	+	-	+	0
Fr. Dorothea Müller	-	-	-	-	-	-	-	0
Prof. Dr. Peter Niehoff	+	-	+	-	-	-	+	0
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann	+	+	+	+	+	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) 2*

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrech- t, Aktienbesit- z)	Indirekte, nicht- finanzielle Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Fr. Dr. Petra Ortner	-	-	+	-	-	-	+	0
Fr. Kerstin Paradies	-	-	+	+	-	-	+	0
Prof. Dr. J. Pelz	-	-	-	-	-	-	-	0
Prof. Dr. Edgar Petru	-	+	+	-	+	-	+	0
Prof. Dr. Jacobus Pfisterer	+	+	+	-	+	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2)
Alexander Reuss	-	-	-	-	-	-	-	0
Prof. Dr. Ingo Runnebaum	-	+	-	-	+	-	+	0
Dr. Jan Schmielau	-	+	-	-	-	-	+	0
Prof. Dr. Jalid Sehouli	+	+	+	+	+	-	+	PARP-Inhibitoren (Empfehlung 8.7) (2)
Fr. PD Dr. Annette Staebler	-	-	-	-	-	-	+	0

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrech- t, Aktienbesit- z)	Indirekte, nicht- finanzielle Interessen	Von Col betroffene Themen der Leitlinie (Einstufung bzgl. der Relevanz)
Prof. Dr. Dirk Vordermark	-	+	+	-	+	-	+	0
Prof. Dr. Uwe Wagner	-	-	-	-	-	-	+	0
Prof. Joachim Weis	-	-	+	+	-	-	+	0
PD Dr.med.Andreas Willer	-	-	+	-	+	-	+	0

+ = Sachverhalt angeben, der auf einen Interessenkonflikt hinweisen könnte

- = kein Sachverhalt angeben, der auf einen Interessenkonflikt hinweisen könnte

0 = Keine Konflikte, 1 = Col mit geringer Relevanz, 2 = Col mit moderater Relevanz, 3 = Col mit hoher Relevanz

*= nicht bei der Konsensuskonferenz anwesend

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlüsselfragen der S3-Leitlinie.....	8
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:.....	16
Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade	18
Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke	19
Tabelle 5: Ergebnisse des Konsultationsverfahrens zur Version 4.0	21
Tabelle 6: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen	93

12. Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), D.K.D., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0. 2017.* 2017, Berlin.
2. Friedlander, M., et al., *Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy.* Br J Cancer, 2018. **119**(9): p. 1075-1085.
3. Moore, K., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer.* N Engl J Med, 2018. **379**(26): p. 2495-2505.
4. Roze, J.F., et al., *Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2018. **10**: p. Cd012567.
5. van Driel, W.J., et al., *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer.* N Engl J Med, 2018. **378**(3): p. 230-240.
6. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials.* Lancet Oncol, 2018. **19**(12): p. 1680-1687.
7. Harter, P., et al., *A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms.* N Engl J Med, 2019. **380**(9): p. 822-832.
8. Eleje, G.U., et al., *Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations.* Cochrane Database Syst Rev, 2018. **8**: p. CD012464.
9. Fabbro, M., et al., *Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (>=70years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial.* Gynecol Oncol, 2019. **152**(3): p. 560-567.
10. Friedlander, M., et al., *Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial.* Lancet Oncol, 2018. **19**(8): p. 1126-1134.
11. Oza, A.M., et al., *Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2018. **19**(8): p. 1117-1125.
12. McGuire, W.P., et al., *Randomized phase II study of the PDGFRalpha antibody olaratumab plus liposomal doxorubicin versus liposomal doxorubicin alone in patients with platinum-refractory or platinum-resistant advanced ovarian cancer.* BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 1292.
13. Mangili, G., et al., *Adjuvant chemotherapy does not improve disease-free survival in FIGO stage IC ovarian granulosa cell tumors: The MITO-9 study.* Gynecol Oncol, 2016. **143**(2): p. 276-280.
14. Nasioudis, D., et al., *Role of adjuvant chemotherapy in the management of non-granulosa cell ovarian sex cord-stromal tumors.* J Gynecol Oncol, 2019. **30**(2): p. e19.
15. Wang, D., et al., *Is adjuvant chemotherapy beneficial for patients with FIGO stage IC adult granulosa cell tumor of the ovary?* J Ovarian Res, 2018. **11**(1): p. 25.
16. Borrelli, G.M., et al., *Role of Imaging Tools for the Diagnosis of Borderline Ovarian Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Minim Invasive Gynecol, 2017. **24**(3): p. 353-363.

17. Kasper, S.M., et al., *Imaging diagnostics in ovarian cancer: magnetic resonance imaging and a scoring system guiding choice of primary treatment*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **210**: p. 83-89.
18. Xu, B., et al., *Diagnostic value of positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography in recurrent/metastatic ovarian cancer: A meta-analysis*. J Obstet Gynaecol Res, 2017. **43**(2): p. 378-386.
19. Buhling, K.J., et al., *The role of transvaginal ultrasonography for detecting ovarian cancer in an asymptomatic screening population: a systematic review*. Arch Gynecol Obstet, 2017. **295**(5): p. 1259-1268.
20. Grossman, D.C., et al., *Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Jama, 2018. **319**(6): p. 588-594.
21. Henderson, J.T., E.M. Webber, and G.F. Sawaya, *Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. Jama, 2018. **319**(6): p. 595-606.
22. Pandharipande, P.V., et al., *ACR Appropriateness Criteria((R)) Ovarian Cancer Screening*. J Am Coll Radiol, 2017. **14**(11s): p. S490-s499.
23. Rutten, M.J., et al., *Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol, 2017. **35**(6): p. 613-621.
24. Temkin, S.M., et al., *Outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis and survival*. Eur J Cancer, 2017. **87**: p. 182-188.