



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Was bringt ein Screening beim Ovarial- und Korpus-Ca?

Imesch, P ; Fink, D ; Gabriel, N

Abstract: In Diskussion stehen Screenings für das Ovarial- und für Korpuskarzinome, ähnlich denen, die bereits heute beim Mamma- und beim Zervixkarzinom durchgeführt werden. Es stellt sich jedoch die Frage, ob solche Screenings derzeit Sinn machen. Unser Beitrag soll die aktuelle Situation beleuchten und unsere Einschätzung darstellen.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-74226>
Journal Article
Published Version

Originally published at:

Imesch, P; Fink, D; Gabriel, N (2012). Was bringt ein Screening beim Ovarial- und Korpus-Ca? *Leading Opinions Medizin für die Frau*, (3):28-30.

Was bringt ein Screening beim Ovarial- und Korpus-Ca?

In Diskussion stehen Screenings für das Ovarial- und für Korpuskarzinome, ähnlich denen, die bereits heute beim Mamma- und beim Zervixkarzinom durchgeführt werden. Es stellt sich jedoch die Frage, ob solche Screenings derzeit Sinn machen. Unser Beitrag soll die aktuelle Situation beleuchten und unsere Einschätzung darstellen.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom macht 3,7% aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr aus und ist damit zwar ein relativ seltenes Karzinom, welches allerdings mit einer hohen Mortalität einhergeht. Die hohe Mortalität hängt unter anderem damit zusammen, dass Frühsymptome häufig fehlen bzw. sehr unspezifisch sind und die Karzinome in 70% der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate bleibt im Stadium III und IV deutlich unter 40%, beträgt aber über 90% im Stadium I. Diese Zahlen legen nahe, dass speziell im Falle des Ovarialkarzinoms ein Screening durchaus sinnvoll sein könnte. Statistische Schätzungen zeigen, dass für ein effektives Screening des Ovarialkarzinoms angesichts der epidemiologischen Rahmenbedingungen ein positiver prädiktiver Wert von >10%, eine Spezifität von über 99,6% und eine Sensitivität von >75% erreicht werden müsste. Diese Forderungen mit einem einzigen Test (beispielsweise mit bimanueller Untersuchung, Bestimmung von Tumormarkern, bildgebenden Verfahren wie abdominalem oder vaginalem Ultraschall, MRI, CT und PET bzw. PET-CT) zu erzielen ist derzeit allerdings unmöglich.

Die Sensitivität der bimanuellen Erkennung von pelvinen Massen liegt bei 45%, die Spezifität bei 90%, sie ist somit als Screeningmethode sicher



P. Imesch, Zürich



N. Gabriel, Zürich

nicht geeignet. In einer Studie mit 2.869 postmenopausalen, asymptomatischen Patientinnen wurden Becken-CTs zu Screeningzwecken durchgeführt. Dabei wurden 118 (4,1%) unklare Adnaxbefunde entdeckt, wovon 26 auch operiert wurden. Alle operierten Befunde erwiesen sich als benigne. Keine der anderen Patientinnen entwickelte im Follow-up einen malignen Ovarialtumor. Bei vier als unauffällig beurteilten Patientinnen entwickelte sich in den folgenden 3,5 Jahren allerdings ein Ovarialkarzinom, sodass die Schlussfolgerung gezogen werden muss, dass CTs und andere Schnittbildverfahren zu Screeningzwecken derzeit ebenfalls nicht spezifisch genug sind.

In den letzten 25 Jahren wurde das Thema Screening des Ovarialkarzinoms relativ gut erforscht und mehrere grössere, randomisierte Trials wurden durchgeführt oder sind derzeit im Laufen. Die Screeningstrategien haben sich im Wesentlichen auf Ultraschall und Bestimmung von Serum-Tumormarkern, insbesondere von CA 125, beschränkt. CA 125 ist die antigene Determinante eines hochmolekularen Glykoproteins, welches durch das MUC-16-Gen kodiert wird. CA 125 ist nicht spezifisch für das Ovarialkarzinom, da es von allen Geweben, welche aus Zölon-Epithelien entstanden sind (Mesothel, Pleura, Perikard, Peritoneum, Tube, Endometrium, endozervikale Zellen), exprimiert werden kann. Jeder Prozess, der die epitheliale Grenze durchbricht, kann eine CA-125-Erhöhung bewirken. Die fehlende Spezifität erklärt denn auch die hohe falsch positive Rate. Das normale Oberflächenepithel des Ovars exprimiert allerdings kein CA 125 und erst das Durchbrechen der epithelialen Grenze kann eine CA-125-Erhöhung bewirken, sodass man in über 90% der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome, allerdings nur in 50–60% der Fälle im Stadium I ein erhöhtes CA 125 findet.

Daten aus grossen prospektiven Studien zeigen, dass in der Allgemeinbevölkerung das sequenzielle, multimodale Prinzip (Tumormarkerbestimmung und Sonografie) der alleinigen sonografischen Kontrolle überlegen ist. Vier grosse Studien sind diesbezüglich durchgeführt worden. In der Kentucky-Screening-Studie wurden 25.327 Frauen jährlich mittels Ultraschall untersucht. Die Sensitivität für ein primäres Ovarialkarzinom lag bei 81%, pro entdecktem Karzinom mussten 9,3 zusätzliche Operationen durchgeführt werden. Kobayashi et al untersuchten in einer randomisierten Studie 82.487 Patientinnen mit niedrigem OC-Risiko mittels jährlichen Ultraschalls und Bestimmung des Tumormarkers CA 125. Diese Strategie ergab eine Sensitivität von 77,1% und eine Spezifität von 99,9%. Der Effekt auf die Mortalität wurde nicht berechnet, ein nicht signifikanter Unterschied zugunsten der Screeninggruppe ($p=0,2285$) in der Entdeckung von Stadium-I-Karzinomen wurde beschrieben. In das PLCO-Screening-Trial konnten insgesamt 78.237 Frauen eingeschlossen werden, wobei 34.202 in den Ovarialkarzinom-Screening-Arm randomisiert wurden. In dieser Studie wurde über 3 Jahre hinweg CA 125 bestimmt und ein transvaginaler Ultraschall (TVUS) durchgeführt, gefolgt von weiteren 2 Jahren alleinigen CA-125-Bestimmungen. Im Schnitt wurden die Patientinnen über 12,4 Jahre beobachtet. Diese Studie zeigte – unter Berücksichtigung der Mortalität –, dass das simultane Durchführen von CA-125-Messungen und TVUS die Mortalität in der Screeninggruppe nicht mindern konnte. In der UKCTOCS-Studie konnten 202.638 postmenopausale Frauen zwischen 50 und 74 Jahren entweder in die Kontrollgruppe (101.359) oder in die Screeninggruppe mit jährlichem Ultraschall (650.639) oder in eine multimodale Strategieguppe (50.640) randomisiert werden. In der multimodalen Gruppe wurden die Frauen nach Messung des CA 125 in Patientinnen mit niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko eingeteilt. In der intermediären Gruppe wurde nach 12 Wochen eine Verlaufs-CA-125-Messung

durchgeführt, bei den Patientinnen mit hohem Risiko ein TVUS mit 6-wöchentlichen CA-125-Verlaufs-Messungen. Dies ist die bisher grösste randomisierte, kontrollierte Studie und die erste Studie, die verschiedene Screeningmethoden miteinander vergleicht. Die Sensitivität war in den zwei Gruppen gleich, bei schlechterer Spezifität in der US-Gruppe. Es zeigte sich zwischen den Gruppen kein Unterschied in der Stadienverteilung der entdeckten Karzinome.

Bislang fehlt der Beweis, dass ein Screening die Mortalität des Ovarialkarzinoms reduzieren kann. Die Resultate des UKCTOCS-Trials, welche auf diese Frage Antworten liefern könnten, werden für 2015 erwartet.

Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist mit einer Inzidenz von 6% das häufigste gynäkologische Karzinom. Mit ca. 890 Neuerkrankungen in der Schweiz pro Jahr macht es 6% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Da unter anderem Adipositas und sinkende Fertilitätsraten Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom sind, wird die Inzidenz in den nächsten Jahren wahrscheinlich noch weiter ansteigen. Aufgrund seiner Häufigkeit wäre das Endometriumkarzinom für ein effizientes Screening sehr interessant.

Bisher wurden wenige Studien mit kleinen Kollektiven zum Screening beim Endometriumkarzinom durchgeführt. Die grösste Studie wurde von Fleischer et al mit einem Kollektiv von 1.926 Frauen mit blutungsfreier Menopause veröffentlicht. In diesem Kollektiv konnte eine Sensitivität von 17% mit einem negativen prädiktiven Wert von $>99\%$ für die sonografische Endometriumsdicke (ED) von $<6\text{mm}$ bzw. ein positiver prädiktiver Wert von nur 2% und eine Sensitivität von 33% für ED von $>6\text{mm}$ gezeigt werden bei allerdings für eine aussagekräftige statistische Analyse zu kleinem Kollektiv.

Im Rahmen der bereits erwähnten UKCTOCS-Screening-Studie bzgl.

Ovarialkarzinom wurde bei der Randomisierung von gut 37.000 Frauen die sonografische Endometriumsdicke dokumentiert und im Lauf des folgenden Jahres das Auftreten eines Endometriumkarzinoms registriert (Jacobs et al). 125 Frauen entwickelten ein Endometriumkarzinom, 6 ein endometriales Stromasarkom, 6 ein Karzinosarkom und 13 eine komplex-atypische Hyperplasie. 81% (107) der Frauen mit einem Endometriumkarzinom hatten initial eine ED von $>5\text{mm}$, womit sich statistisch ein signifikanter Unterschied in der ED zwischen erkrankten und gesunden Frauen zeigen liess. Bei einem Cut-off von 5mm lag in diesem Kollektiv die Sensitivität bei 80,5% und die Spezifität bei 85,7%. Konkret würde das bedeuten, dass 58 Frauen mit benigner Histologie kürettiert werden müssten, um bei einer blutungsfreien Frau mit dieser Screeningmethode ein Endometriumkarzinom zu finden. Liegt der Cut-off bei 10mm, sind es noch 17 „unnötige“ Kürettagen pro gefundem Endometriumkarzinom. Zudem gilt es, zu erwähnen, dass von den Frauen mit einer ED $<5\text{mm}$ 26 Frauen (19% aller Endometriumkarzinome) im Laufe des folgenden Jahres ein Endometriumkarzinom entwickelten.

Aufgrund der heutigen Datenlage kann ein Screening mittels transvaginalen Ultraschalls bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen nicht empfohlen werden. Ein Benefit für das Überleben und die Mortalität durch das Screening wurde bisher nicht untersucht. Zudem konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass eine frühzeitige Erkennung bei blutungsfreien Patientinnen im Gegensatz zu symptomatischen Patientinnen mit Diagnosestellung innerhalb von 8 Wochen nach Auftreten einer postmenopausalen Blutung einen Vorteil bzgl. des Überlebens bringt.

Spezialkollektive

Frauen mit einem Lynch-Syndrom (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer) haben ein Life-time-

Risiko von 40–60% für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms. Obwohl systematische Untersuchungen fehlen, wird bei diesem Kollektiv eine jährliche transvaginale Ultraschalluntersuchung mit Endometriumbiopsie empfohlen, wobei auch eine prophylaktische Hysterektomie mit Adnexektomie bei abgeschlossener Familienplanung sinnvoll sein kann.

Frauen, welche aufgrund eines Mammakarzinoms Tamoxifen einnehmen oder eingenommen haben, haben ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms. Auch das Risiko für die Entwicklung eines Karzinomsarkoms ist etwas höher als bei Frauen, welche nie Tamoxifen eingenommen haben. Das Endometrium unter Tamoxifen zeigt häufig sonografisch pathologische Veränderungen, welche jedoch nicht mit pathologischer Histologie korrelieren. Diverse Studien konnten zeigen, dass die sonografische Überwachung des Endometriums unter Tamoxifen zu vielen unnötigen histologischen Ab-

klärungen führt, mit den entsprechenden Komplikationsraten und psychischen Belastungen.

Eine sonografische Überwachung des Endometriums unter Tamoxifen bei blutungsfreien Patientinnen wird deshalb nicht empfohlen. Allerdings wird bei Auftreten einer vaginalen Blutung unter Tamoxifen unabhängig vom Sonografiebefund eine umgehende histologische Abklärung mittels Hysteroskopie und Kürettage empfohlen.

Literatur:

- Buys SS, Partridge E, Greene MH et al: Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1630-9
- Fleischer AC et al: An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(2): 70-5
- Jacobs I et al: Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol* 2011; 12(1): 38-48. Epub 2010 Dec 10
- Kobayashi H, Yamada Y, Sado T et al: A randomized study of screening for ovarian cancer: a

multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 414-20

- Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT et al: Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009, 113: 775-82
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al: Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327-40
- van Nagell Jr. R, Depriest PD, Ueland FR et al: Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 2007; 109: 1887-96

Autoren:

Patrick Imesch, Daniel Fink, Natalie Gabriel
Klinik für Gynäkologie, UniversitätsSpital Zürich

Korrespondenz:

Dr. med. Patrick Imesch
Klinik für Gynäkologie, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
Tel.: +41/44/255 11 11
Fax: +41/44/255 45 53
E-Mail: patrick.imesch@usz.ch
LOfra120328