

Bedeutung des Screenings beim Ovarialkarzinom

G. Teichmann

Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom weist lange Zeit keine oder nur unspezifische Symptome auf und die Erkrankung wird in der Regel erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, mit konsekutiv hoher Mortalität. Keine der etablierten laborchemischen oder bildgebenden Verfahren erfüllen derzeit allein oder in Kombination die Voraussetzungen für ein effektives Screening, weder in der Allgemein-, noch in einer Risikobevölkerung. Aktuelle Studien zeigen vielversprechende Ansätze, jedoch kann zum aktuellen Zeitpunkt ein Screening noch nicht empfohlen werden.

Einleitung

Obwohl in den letzten Jahren enorme Fortschritte in der operativen und systemischen Therapie erreicht wurden, liegt das Ovarialkarzinom unverändert an der Spitze der durch gynäkologische Malignome und an der fünften Stelle der insgesamt durch Malignome verursachten Todesfälle der Frau. Dies ist unter anderem in der späten Diagnose begründet. Zum Zeitpunkt der ersten, oft unspezifischen Beschwerden liegt meist ein fortgeschrittenes Stadium vor (Cragun J 2011, Goff B 2012). Die Fünfjahres-Überlebensrate im FIGO-Stadium I beträgt ~70 Prozent und sinkt im FIGO-Stadium III ~27 Prozent (Engel J et al. 2009). In Konsequenz der hohen Mortalität bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Stadiums werden Methoden zur frühzeitigen, möglichst präklinischen Entdeckung des Ovarialkarzinoms intensiv untersucht. Ziel ist die Entwicklung eines Screenings der weiblichen Bevölkerung oder definierter Risikogruppen.

Voraussetzungen für ein Screeningverfahren

Für die Etablierung eines Screeningverfahrens muss die zu erkennende Erkrankung einen hohen Grad an

gesellschaftspolitischer und sozialer Bedeutung besitzen. Basierend auf der Tumorcharakteristik sollten sich Risikogruppen, Altersgrenzen und Wiederholungsintervalle definieren lassen. Die Screeningmethode muss technisch einfach, reproduzierbar, kosteneffektiv und in einem geringen Zeitrahmen durchführbar sein. Die Beeinflussbarkeit des Testes durch einzelne Untersucher sollte gering bleiben. Um eine hohe Compliance zu erreichen, dürfen keine unerwünschten Nebeneffekte und wenig logistische Probleme auftreten. Vom Grad der Sensitivität und Spezifität ist die Effektivität des Tests abhängig. Ziel des Verfahrens ist eine Steigerung der Rate an entdeckten Frühkarzinomen und damit die Senkung der malignombedingten Mortalität.

Auf den ersten Blick scheint das Ovarialkarzinom dafür geeignet zu sein. Aufgrund des meist fortgeschrittenen Stadiums bei Erstdiagnose sind die operative und systemische Therapie mit hohen technischen und finanziellen Herausforderungen verbunden. Trotz des extensiven Therapieaufwandes bleibt die Mortalität unverändert hoch. Das Risiko einer Erkrankung steigt signifikant mit dem Alter (Engel J et al. 2009). Nulliparität, familiäre Belastung, Zweitkarzinome und eine genetische Disposition stellen starke Risikofaktoren dar (Hunn J et al. 2012). In der Karzinogenese des Ovarialkarzinoms werden verschiedene Wege diskutiert: Direkt entstehende high-grade Karzinome oder sich indirekt und langsamer über Borderline-Läsionen entwickelnde low-grade Karzinome (Crum C et al. 2007, Kurman R, Shih I 2010). In Konsequenz wird ein Screening ab dem 50. Lebensjahr mit Absenkung des Eintrittsalters bei genetischer Belastung diskutiert. Zur Detektion von high-grade-Karzinomen sollten die Screeningintervalle kürzer gestaltet werden (van Nagell J, Pavlik E 2012).

Bei genauerer Analyse zeigen sich die Herausforderungen in der Etablierung eines Screeningverfahrens. Die standardisierte Inzidenz des Ovarial-

karzinoms in Deutschland beträgt ca. 12/100.000 Personen pro Jahr (Engel J et al. 2009). Die endgültige Diagnose ist nur mittels operativer Entfernung des Ovarialtumors verifizierbar (Anderson G 2010). Ein falsch-positives Screening hätte demnach einen nicht indizierten operativen Eingriff mit entsprechender physischer und psychischer Belastung der Patientinnen zur Folge. Bei einer hypothetischen Spezifität von 99 % (nicht vorliegendes Karzinom richtig erkannt) und der genannten Inzidenz würden pro Jahr etwa 1.000 gesunde Patientinnen von 100.000 gescreenten Patientinnen falsch als verdächtig selektiert und operiert werden.

Sonografie

Der transvaginale Ultraschall ist ein weit verbreitetes, anerkanntes und von den Patientinnen akzeptiertes bildgebendes Verfahren zur Einschätzung von Ovarialtumoren. Anhand von Score-Systemen können Veränderungen der ovariellen Struktur erfasst und abstrahiert werden. Bei Auffälligkeiten kann eine Wiederholung der sonografischen Untersuchung nach mehreren Wochen die Dynamik der Veränderungen erfassen. Bei postmenopausalen Patientinnen sind aufgrund geringerer physiologischer Veränderungen der Ovarien falsch-positive Ergebnisse unwahrscheinlicher. Es ist jedoch noch kein standardisiertes System etabliert, welches eine eindeutige Zuordnung der sonografischen Befunde zu histologischen Diagnosen zulässt. Zusätzlich ist der transvaginale Ultraschall mit einer langen Lernkurve und einer Divergenz zwischen verschiedenen Untersuchern verbunden (van Nagell J et al. 2007).

Cancer Antigen 125

Der am besten untersuchte Tumormarker beim Ovarialkarzinom ist das Cancer Antigen 125 (Bast R et al. 1983). Es ist in ca. 80 % der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome und etwa 50 % der Frühstadien erhöht. Anstiege des Serumspiegels können einem Karzinom Monate bis Jahre vorausgehen (Anderson G et al. 2010). Der anerkannte Normalbereich von unter 35 U/ml entspricht

der Verteilung in gesunden Probanden mit einer hohen Variabilität in Abhängigkeit von zum Beispiel Alter, Rasse und Menstrualstatus. Postmenopausale Frauen weisen geringere Serumspiegel auf (Meyer T, Rustin G 2000). Unabhängig vom Vorliegen eines Ovarialkarzinoms kann Ca 125 bei einer Reihe benigner oder nicht-gynäkologischer Erkrankungen wie Endometriose, Peritonitis, Pankreatitis, Hepatitis, Leberzirrhose oder Tuberkulose erhöht sein (Sevinc A et al. 2007).

Human Epididymis Protein 4

Human Epididymis Protein 4 (HE 4) ist ein von Ovarialkarzinomen überexprimiertes Glukoprotein (Drapkin R et al. 2005). Insbesondere bei serösen und endometroiden Adenokarzinomen ist der Serumspiegel bereits in frühen Stadien erhöht, nicht jedoch bei muzinösen oder klarzelligem Karzinomen. Seine Expression im normalen Gewebe oder benignen Ovarialtumoren ist gering. Insbesondere in frühen Tumorstadien ist die Sensitivität höher als beim Ca 125 (Nolen B et al. 2010). Die Kombination von Ca 125 und HE 4 soll eine höhere Testgenauigkeit im Vergleich zur Bestimmung der einzelnen Tumormarker ermöglichen (Moore R et al. 2009).

Perspektiven

Die multifaktoriellen Abläufe in der Entstehung des Ovarialkarzinoms umfassen im Rahmen von Proliferation, Invasion, Neoangiogenese und

Metastasierung komplexe Signalketten. Diese führen zur Expression von Biomarkern, die im Vergleich zur gesunden Population bereits beim Auftreten früher Ovarialkarzinome erhöht sind. Die Analyse der Literatur ergibt etwa 160 Proteine, die verschiedenen biologischen Funktionen zugeordnet werden. Die Herausforderung liegt in der Definition von Biomarkern, die allein oder in Kombination für alle oder zumindest den überwiegenden Anteil der histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms typisch und reproduzierbar sind. Die bislang angebotenen industriellen Tests für Ovarialkarzinome erfüllen diese Kriterien nur unzureichend (Nolen B, Lokshin A 2012).

Die etablierten bildgebenden Verfahren genügen in ihrer jeweiligen Spezifität und Sensitivität zum aktuellen Zeitpunkt nicht den Anforderungen an ein reproduzierbares und breit von verschiedenen Untersuchern anwendbares Screeningtool. Mehrere Studien beinhalten daher Untersuchungen zur Optimierung der transvaginalen Sonografie durch zum Beispiel intravenös applizierte „targeted microbubbles“. Mit einer Größe von 2 – 4 µm binden diese am Endothel von Tumorgefäßen. VEGF-Rezeptoren und angiogenese-abhängige Integrine wurden als mögliche Ziele identifiziert. Die Entwicklung ähnlicher Substanzen zur verbesserten Darstellung von Tumorstrukturen im CT wird durch die notwendige Stabilität unter Röntgenstrahlung

und die erhöhte Strahlendosis erschwert. Das Aussagepotenzial von PET/CT-Verfahren, Magnetresonanztomographie oder diffusionsgewichteter MRT in der Differenzierung ovarieller Raumforderungen ist noch limitiert (Lutz A et al. 2011).

Screeningstudien beim Ovarialkarzinom

In den Jahren von 1993 bis 2001 wurden im PLCO Cancer Screening Randomized Controlled Trial 78.216 Frauen zwischen 55 und 74 Jahren eingeschlossen. Mittels einer Kombination aus Ca 125-Bestimmung über sechs Jahre und transvaginalem Ultraschall über vier Jahre wurden 39.105 Frauen untersucht. Die Kontrollgruppe mit 39.111 Frauen erhielt die normale Routinebetreuung. Das mediane Follow-up lag bei 12,4 Jahren. Als primäres Ziel wurde die Senkung der Mortalität, als sekundäres Ziel die Quantifizierung der Inzidenz und screeningbedingten Komplikationsrate formuliert. Die Untersucher fanden eine ähnliche Mortalität (118 versus 100, RR 1,18) und eine vergleichbare Inzidenz (212 versus 176, RR 1,21) in beiden Gruppen. Die Komplikationsrate nach Interventionen bei falsch-positiven Patientinnen betrug 15 % (Buys S et al. 2011).

Im UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) wurden zwischen 2001 und 2005 202.638 Frauen im Alter von 50 bis 74 Jahren erfasst (Sharma A et al. 2012). Die jährliche Bestimmung des

Serumlevels von Ca 125 entsprechend des ROCA-Scores (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) mit anschließender vaginale Sonografie (n=50.640) wurde mit der jährlichen Untersuchung per alleinigem transvaginale Ultraschall (n=50.639) und einer Kontrollgruppe mit nur palpatorischer Untersuchung (n=101.359) verglichen. Patientinnen mit persistierenden Auffälligkeiten wurden einem klinischen Onkologen vorgestellt und wenn erforderlich operiert. Primäres Studienziel war der Einfluss des Screenings auf die Mortalität, sekundäres Ziel waren Angaben zu Kosten, Akzeptanz und der screening-bedingten Morbidität. Die Inzidenz in den Untersuchungsgruppen war ähnlich. Vorteile in der Sensitivität und Spezifität ergaben sich für die Kombination von Ca 125-Bestimmung und transvaginaler Sonografie. Die Ergebnisse zur Mortalität werden für 2014 erwartet. Mit der Verwendung des ROCA-Scores wurde in dieser Studie ein Algorithmus eingeschlossen, der die Dynamik des Tumormarkers Ca 125 über mehrere Jahre hinweg erfasst. Dazu erfolgten ab dem 50. Lebensjahr jährliche Bestimmungen des Serumlevels von Ca 125. Aufgrund dieser Werte wurden die Patientinnen in Risikogruppen eingeteilt. Bei niedrigem Risiko erfolgte die erneute Bestimmung erst nach einem Jahr. Bei mittlerem Risiko wurde Ca 125 erneut nach drei Monaten kontrolliert oder ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt. Bei hohem Risiko erfolgte die weitere Betreuung über gynäkologische Onkologen (Skates S 2012).

Durch die parallele Bestimmung von Ca 125 und HE 4 wurde mit dem

ROMA-Score (Risk of Ovarian Cancer Malignancies) einen weiteren auf Tumormarkern basierender Score inauguriert (Moore R et al. 2009). In Abhängigkeit vom Menopausenstatus und der Serumlevel von Ca 125 und HE 4 erfolgte die Definierung von Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko des Auftretens eines Ovarialkarzinoms.

Diesen Score untersuchten Karlsen M et al. (2012) zwischen 2004 und 2010 an 1.218 Frauen im Alter von median 51 Jahren vor einem operativen Eingriff. Verglichen wurde der ROMA-Score mit einem weiteren Algorithmus: dem RMI (Risk of Malignancy Index). Grundlage des RMI ist die Auswertung von Menopausenstatus, Ca 125 Serumlevel und vaginaler Sonografie (van den Akker P et al. 2010). In der Auswertung zeigte der RMI eine gering höhere Sensitivität und Spezifität bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zum ROMA-Score.

Im Gegensatz zu der in den meisten Studien bevorzugten Kombination von Tumormarkern und transvaginaler Sonografie formulierte die Arbeitsgruppe um van Gorp die Überlegenheit der alleinigen Ultraschalluntersuchung über den RMI oder den ROMA-Score. Die Sonografie erreichte eine Spezifität von 90,2 % (RMI 92,4 %, ROMA 76,8 %) und eine Sensitivität von 96,7 % (RMI 76,0 Prozent, ROMA 84,4 %). Allerdings handelte es sich in dieser unizentrischen Studie um ein von spezialisierten Untersuchern selektiertes Patientinnenkollektiv (Van Gorp T et al. 2012). Die in dieser Studie geschlussfolgerte Überlegenheit der Sonografie lässt sich allerdings nicht auf ein Screening übertragen.

Fazit

Das Ovarialkarzinom ist mit der höchsten Mortalität unter den gynäkologischen Genitalkarzinomen eine diagnostische Herausforderung. Die mit der Tumorerkrankung verbundenen Symptome bleiben lange unspezifisch und erschweren eine frühzeitige Diagnostik. Folglich liegt bei der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms häufig ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor. Für die Senkung der Mortalität des Ovarialkarzinoms ist die Entdeckung von Frühstadien notwendig. Keine der etablierten laborchemischen oder bildgebenden Verfahren erfüllen allein oder in Kombination die Voraussetzungen für ein effektives Screening. Auch die Konzentration auf definierte Risikogruppen ermöglicht keine exakte Erkennung präklinischer Läsionen oder früher Tumorstadien. Aufgrund der relativ geringen Inzidenz des Ovarialkarzinoms und der nur durch chirurgische Verfahren möglichen definitiven Diagnostik sind die Anforderungen an die Sensitivität und Spezifität des Screeningverfahrens hoch. Falsch-positive Diagnosen führen zu einer nicht indizierten physischen und psychischen Belastung der Patientinnen. Auch wenn die gegenwärtigen Studien vielversprechende Ansätze zeigen, kann zum aktuellen Zeitpunkt ein Screening weder in der Allgemeinbevölkerung noch in Risikogruppen empfohlen werden.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Gero Teichmann
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
HELIOS Vogtland-Klinikum Plauen
Röntgenstraße 2, 08529 Plauen
Tel.: 03741 49 - 2313
Fax: 0 3741 49 - 2350
E-Mail: gero.teichmann@helios-kliniken.de