

# **Verbesserung der Früherkennung beim Ovarialkarzinom Übersicht und Update**

**Priv.-Doz. Dr. med. Claus Richard Lattrich**

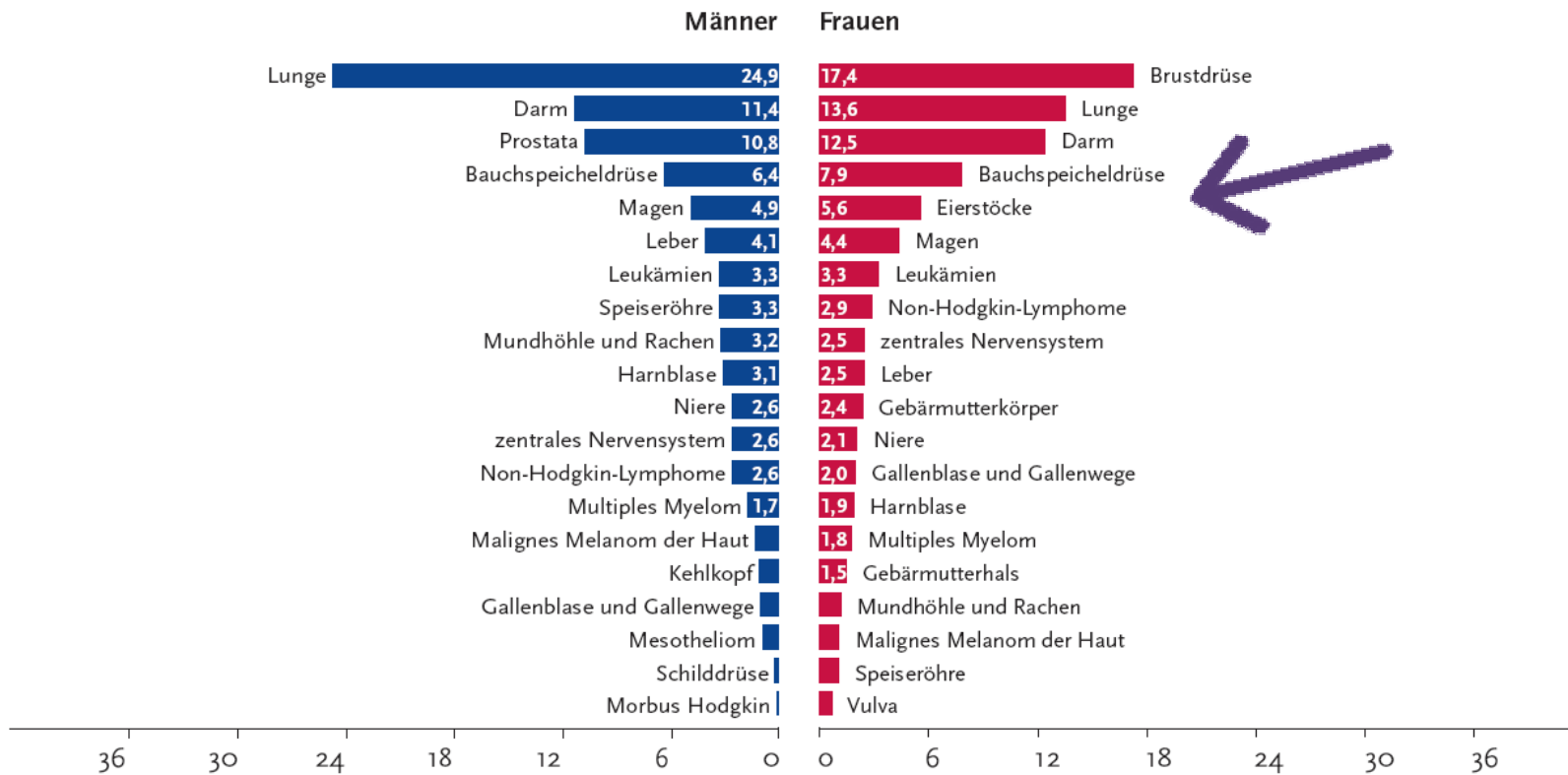
Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität  
Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef



Universität Regensburg

# Häufigkeit n=7500

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010



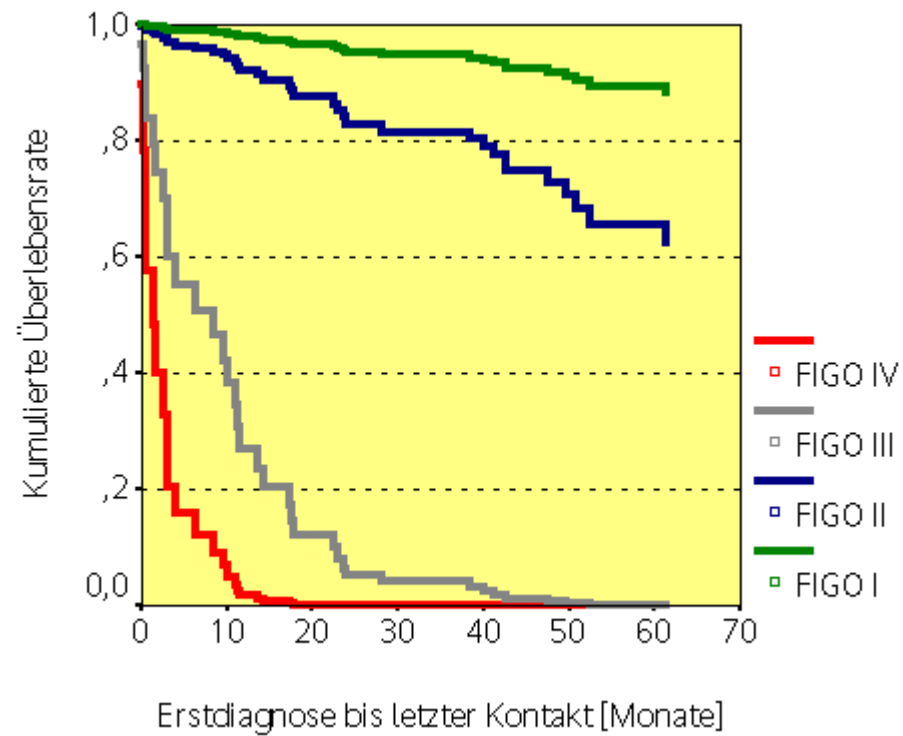
## Symptome

**Langes symptomfreies Intervall (silent killer)**

### **Abdominelle Symptome**

- **Völlegefühl**
- **Unklare Schmerzen**
- **Zunahme der Miktionsfrequenz**

# Früherkennung



## Probleme des Screenings

- ❖ 11/100.000 gesamt
- ❖ Diagnosestellung nur operativ / Morbiditätsrisiko
- ❖ Multifokaler Ursprung
- ❖ Peritoneale Tumore

	Histologisch	Vorstufen	Klinische Merkmale
Typ I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• low grade seröse Ca (LGSC)</li> <li>• low grade endometroide Ca</li> <li>• klarzellige Ca</li> <li>• muzinöse Ca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Borderline Tumoren“</li> <li>• Endometriosezyste</li> <li>• Endometriosezyste</li> <li>• Walthard Zellnester (Übergangsepithel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oft grosse Tumoren</li> <li>• Oft auf Ovar beschränkt (Stadium Ia)</li> <li>• Relativ gutartiger Verlauf</li> <li>• Gute Prognose</li> </ul>
Typ II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• high grade seröse Ca</li> <li>• maligne mesodermale Mischtumoren (Karzinom-sarkome)</li> <li>• undifferenzierte Ca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• p53 Signatur</li> <li>• Seröse tubare intraepitheliale Karzinome in den Fimbrien („STIC“)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In 75% Stadium III und IV</li> <li>• Schnell wachsend</li> <li>• Aggressiv</li> <li>• Praktisch unheilbar trotz radikaler Chirurgie und adjuvanter Chemotherapie</li> </ul>

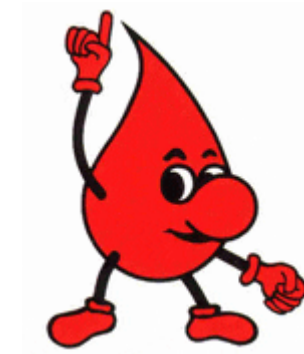
## Risk factors for ovarian cancer

	Relative risk	Lifetime probability, percent <sup>[1]</sup>
General population	1.0	1.4 <sup>[1]</sup>
<i>BRCA1</i> gene mutation		35 to 46 <sup>[2]</sup>
<i>BRCA2</i> gene mutation		13 to 23 <sup>[2]</sup>
Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colon cancer)		3 to 14 <sup>[3]</sup>
Family history of ovarian cancer (with negative testing for a familial ovarian cancer syndrome)	Uncertain <sup>[4]</sup>	5
Infertility	2.67 <sup>[5]</sup>	
Polycystic ovarian syndrome	2.52 <sup>[6]</sup>	
Endometriosis (increase in risk of clear cell, endometrioid, or low grade serous carcinomas)	2.04 to 3.05 <sup>[7]</sup>	
Cigarette smoking (increase in risk of mucinous carcinoma)	2.1 <sup>[8]</sup>	
Intrauterine device	1.76 <sup>[9]</sup>	
Past use of oral contraceptives	0.73 <sup>[10]</sup>	
Past breast feeding (for >12 months)	0.72 <sup>[11]</sup>	
Tubal ligation	0.69 <sup>[12]</sup>	
Previous pregnancy	0.6	

# Screening



**Transvaginale Sonografie**

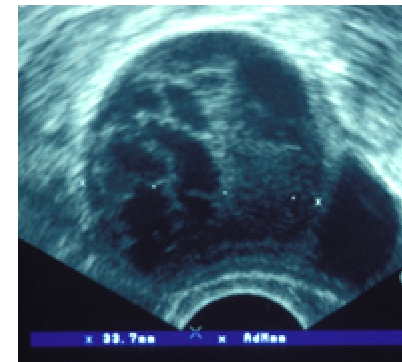


**Tumormarker**



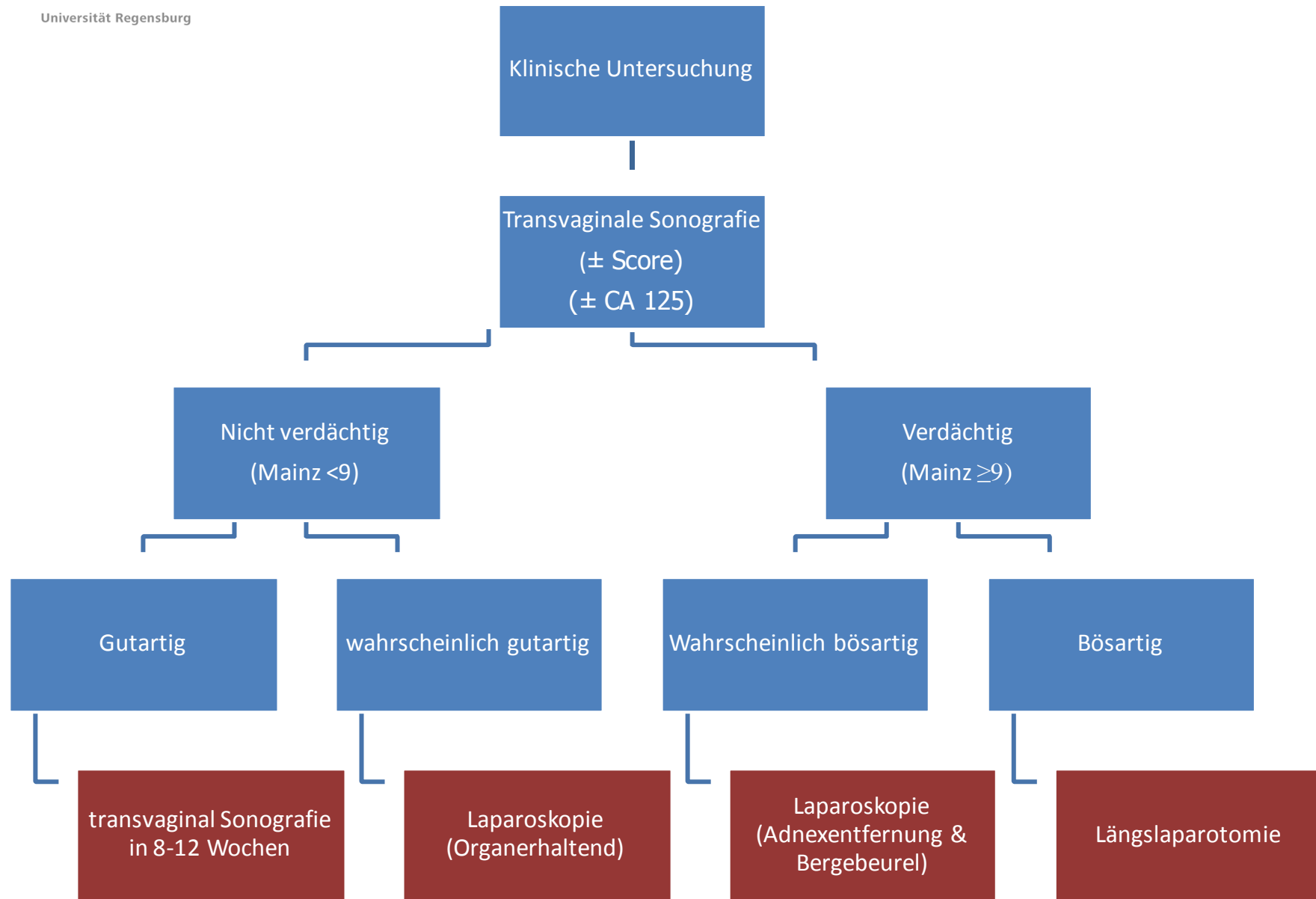
# Kriterien zur Dignitätsbeurteilung

- Anamnese: Alter / Zyklusphase
- Größe
- Homogenität des Binnenecho
- Binnenecho: zystisch oder solide
- Aszites
- Begrenzung



Score	0	1	2
<b>Gesamtstruktur des Tumors</b>	-	Einfach	Komplex
<b>Begrenzung des Tumors</b>	Glatt	Leicht irregulär	Deutlich irregulär
<b>Wanddicke</b>	<3 mm	3-5 mm	>5 mm
<b>Binnenechos im zystischen Anteil</b>	Keine	Homogen	Inhomogen
<b>Septen</b>	Keine	≤3 mm	>3 mm
<b>Form des komplexen oder rein soliden Anteils</b>	Keine	Glatt	Höckerig
<b>Echogenität des komplexen oder rein soliden Anteils</b>	Keine	Homogen	Inhomogen
<b>Schallschatten</b>	Echoverstärkung	Teilweise	Vollständig
<b>Aszites</b>	Keiner	Wenig	Mäßig
<b>Lebermetastasen/Peritoneal karzinose</b>	Nicht nachweisbar	Nicht schlüssig beurteilbar	darstellbar

Tabelle 1: Score nach Mainz: Bösartiger Befund prämenopausal bei Score ≥9, postmenopausal bei Score ≥10.



# Tumormarker CA 125

50% im Frühstadium Ovariakarzinom  
80% im Spätstadium Ovariakarzinom

---

1% gesunde Frauen, zyklusabhängig

Endometriose

Myome

Leberzirrhose

Adnexitis

Karzinome: Endometrium, Mamma, Lunge, Pankreas

Ascites

# Tumormarker CA 125

**Postmenopausale Frauen**

**Einzelwerte / cut-off**



**Zeitlicher Verlauf / longitudinaler Verlauf  
ROCA**

# Tumormarker CA 125

**Postmenopausale Frauen**

~~Einzelwerte / cut-off~~



**Zeitlicher Verlauf / longitudinaler Verlauf  
ROCA**

## Tumormarker HE4

- Höhere Sensivität in der Prämenopause
- ROMA Score (CA 125 & HE4)
- Kombination: CA 125, HE4, CEA, VCAM-1

**Vorteil Tumormarker:** Veränderung bevor klinische Veränderung sichtbar

	<b>PLCO</b>	<b>UKCTOCS</b>	<b>SCSOCS</b>	<b>Kentucky</b>
	TVS & CA	TVS & CA	TVS & CA	TVS
<b>Land</b>	USA	England	Japan	USA
<b>Follow-up</b>	12,4	13,8	17	5,8
<b>Screening- gruppe</b>	34253	48230	41688	37293
<b>Richtig positiv</b>	212	45	35	76
<b>Stadium I &amp; II</b>	27,8%	47%	63%	70,2%
<b>Falsch positiv</b>	1080	781	39	447
<b>Mortalität</b>	=	2015	?	74,8 vs. 53,7



	PLCO	UKCTOCS	SCSOCS	Kentucky
	TVS & CA	TVS & CA	TVS & CA	TVS
<b>Land</b>	USA	England	Japan	USA
<b>Follow-up</b>	12,4	13,8	17	5,8
<b>Screening-gruppe</b>	34253	48230	41688	37293
<b>Richtig positiv</b>	212	45	35	76
<b>Stadium I &amp; II</b>	27,8%	47%	63%	70,2%
<b>Falsch positiv</b>	1080	781	39	447
<b>Mortalität</b>	=	2015	?	74,8 vs. 53,7

## High-risk Kollektiv

- mind. drei Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter
- mind. zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- mind. eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- mind. zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- mind. ein Mann mit Brustkrebs
- mind. eine Frau mit Eierstockkrebs und ein Mann mit Brustkrebs
- mind. eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag
- mind. eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs, wobei die Ersterkrankung vor dem 51. Geburtstag war
- mind. eine Frau mit Brust- und Eierstockkrebs

## High-risk Kollektiv

4526 Frauen

12.709 Untersuchungen → Alle Karzinome wurden im Stadium III gefunden Am J Obstet Gynecol. 2005;192(4):1214.

3 weitere Studien mit gleichen Ergebnissen

→ Adnexektomie, orale Kontrazeptiva

# Schlussfolgerungen

## Durchschnittliches Risiko

Kein Screening mit TVS oder CA 125

## Erhöhtes Risiko

### Familien-Anamnese positiv, keine Hochrisikofamilie

Beratung (Alter, Geburten, Pille) über limitierten Nutzen eines Screenings und mögliche Nebenwirkungen

### Familien-Anamnese positiv, Hochrisikofamilie

Humangenetische Beratung (BRCA1/2, Lynch Syndrom)

Risiko-reduzierende OP, Tumormarker, TVS. Kein etabliertes Protokoll.

**ACOG: 30. Lebensjahr, CA 125 & TVS alle 6-12 Monate → OP 35.-40. LJ**

# Ausblick

## Mathematisches Modell

> 4 Jahre in situ Karzinom

1 Jahr Stadium I/II; 1cm

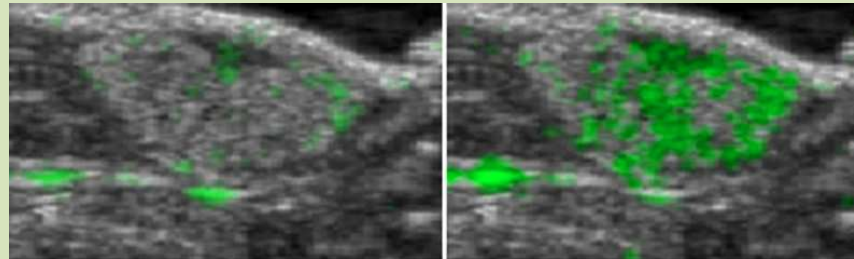
1 Jahr Stadium III/IV; 3cm

Klinisch auffällig; Verdopplung alle 2,5 Monate

→ 50% Sensivität (Jahr) um Tumore vor Stadium III zu entdecken: **1,3 cm**

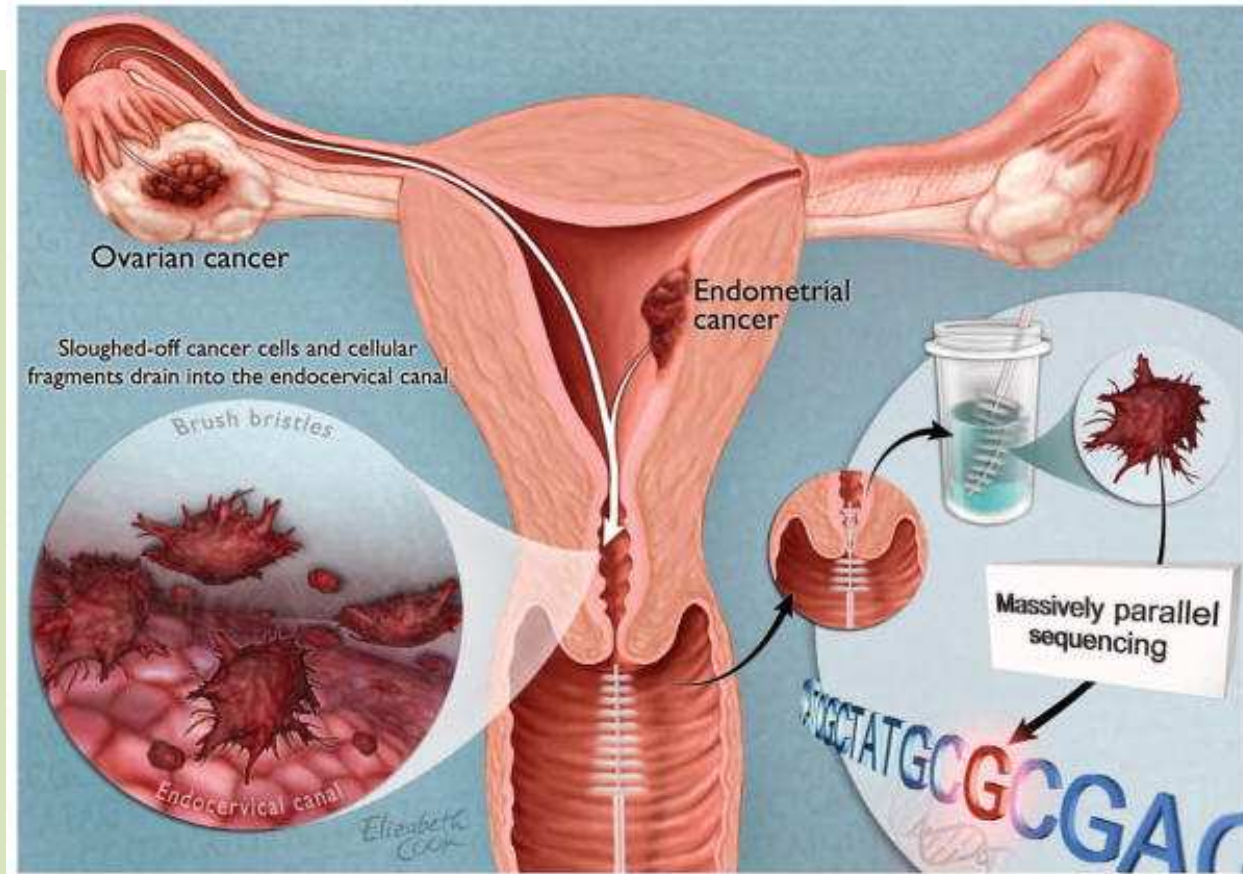
# Ausblick

## Kontrastmittelverstärkter Ultraschall ?



# Ausblick

## Tubenlavage / Zervixabstrich?



Sci Transl Med. 2013 Jan 9;5(167):167ra4. doi: 10.1126/scitranslmed.3004952.

Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers.

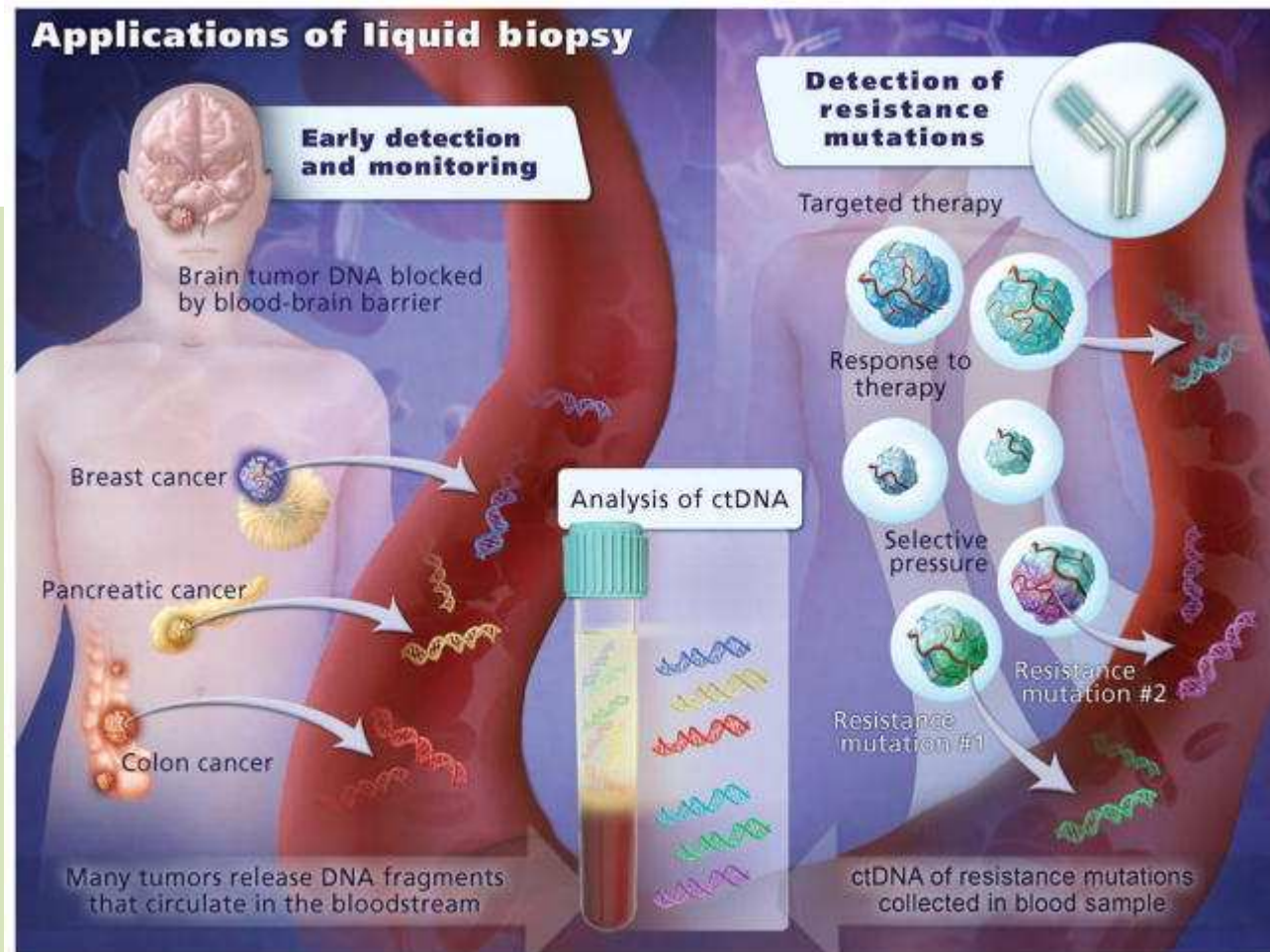
Kinde I1, Bettgow da C, Wang Y, Wu J, Agrawal N, Shih leM, Kurman R, Dao F, Levine DA, Giuntoli R, Roden R, Eshleman JR, Carvalho JP, Marie SK, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA Jr.





# Ausblick

## Zirkulierende TumorDNA ?



Sci Transl Med. 2014 Feb 19;6(224):224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.

Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies.

Bettegowda C1, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, Bartlett BR, Wang H, Lubner B, Alani RM, Antonarakis ES, Azad NS, Bardelli A, Brem H, Cameron JL, Lee CC, Fecher LA, Gallia GL, Gibbs P, Le D, Giuntoli RL, Goggins M, Hogarty MD, Holdhoff M, Hong SM, Jiao Y, Juhl HH, Kim JJ, Siravegna G, Laheru DA, Lauricella C, Lim M, Lipson EJ, Marie SK, Netto GJ, Oliner KS, Olivi A, Olsson L, Riggins GJ, Sartore-Bianchi A, Schmidt K, Shih IM, Oba-Shinjo SM, Siena S, Theodorescu D, Tie J, Harkins TT, Veronese S, Wang TL, Weingart JD, Wolfgang CL, Wood LD, Xing D, Hruban RH, Wu J, Allen PJ, Schmidt CM, Choti MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N, Diaz LA Jr.



**Vielen Dank!**