

Verbesserung der Früherkennung beim Ovarialkarzinom Übersicht und Update

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

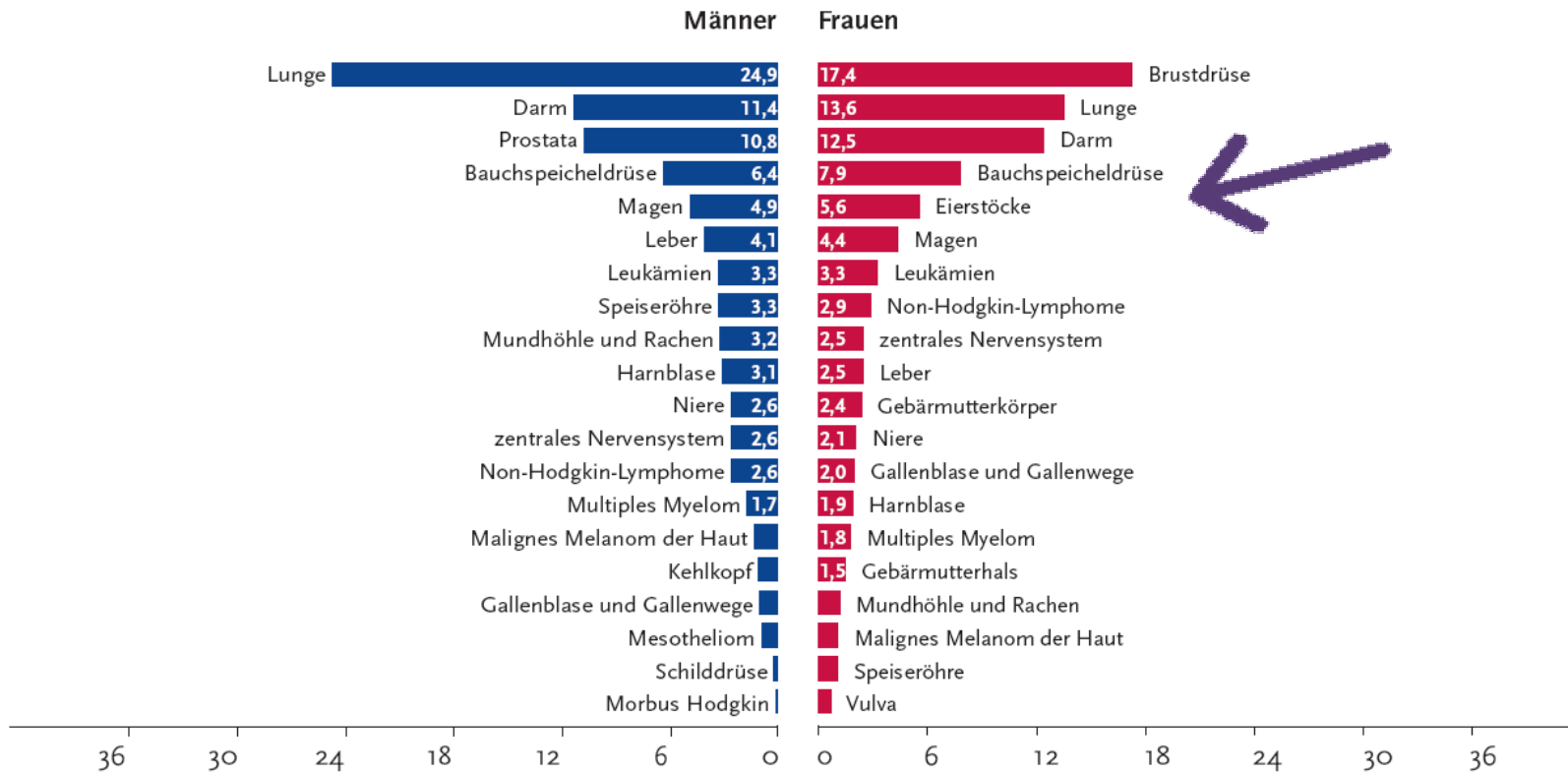
Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität
Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef



Universität Regensburg

Häufigkeit n=7500

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010



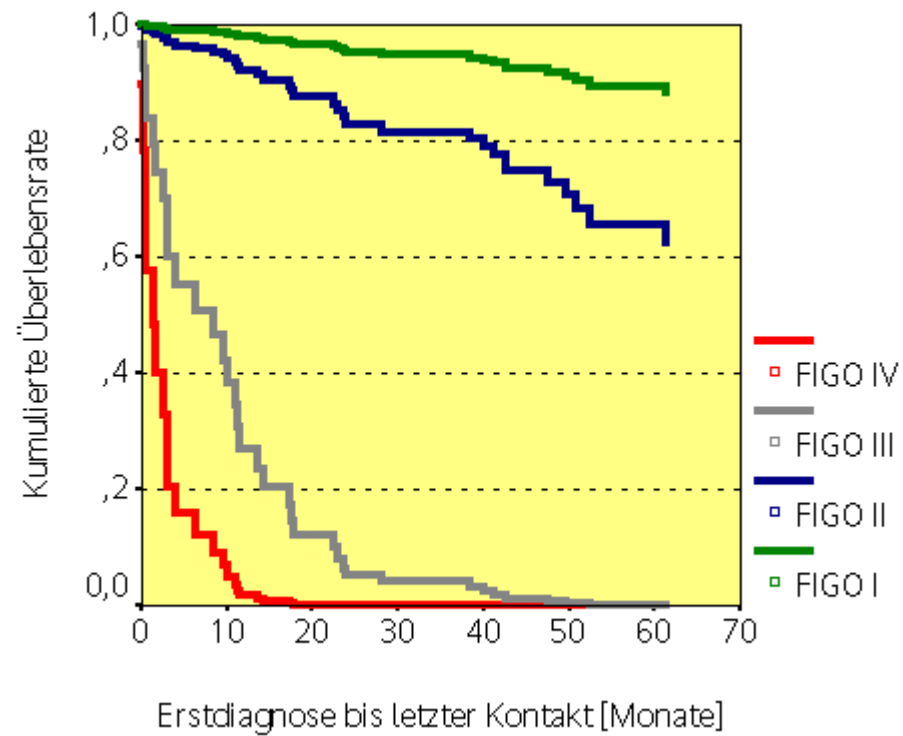
Symptome

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

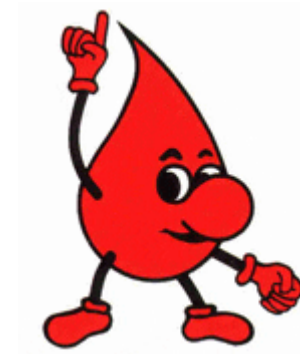
Risk factors for ovarian cancer

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

Screening



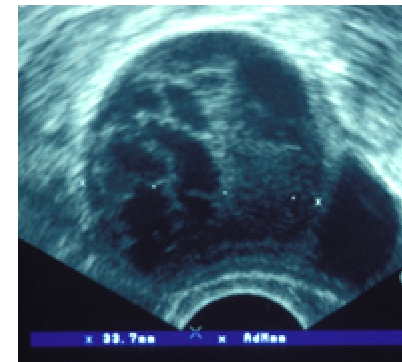
Transvaginale Sonografie



Tumormarker

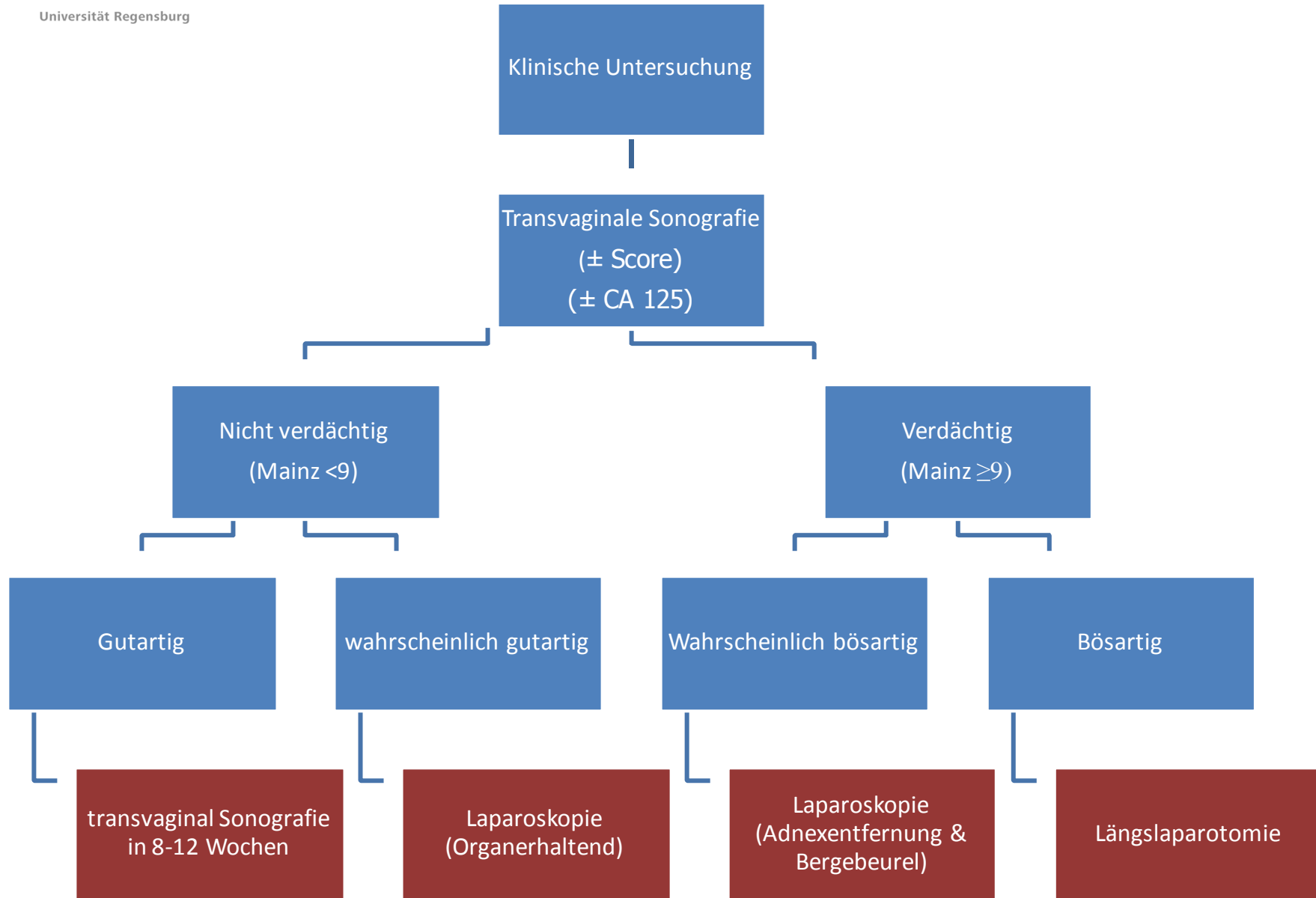
Kriterien zur Dignitätsbeurteilung

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



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

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

	PLCO	UKCTOCS	SCSOCS	Kentucky
	TVS & CA	TVS & CA	TVS & CA	TVS
Land	USA	England	Japan	USA
Follow-up	12,4	13,8	17	5,8
Screening- gruppe	34253	48230	41688	37293
Richtig positiv	212	45	35	76
Stadium I & II	27,8%	47%	63%	70,2%
Falsch positiv	1080	781	39	447
Mortalität	=	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

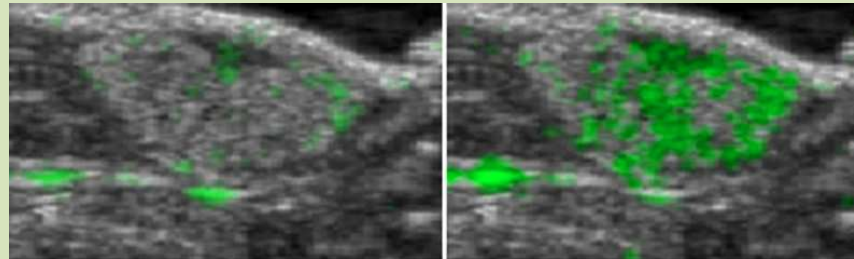
1 Jahr Stadium III/IV; 3cm

Klinisch auffällig; Verdopplung alle 2,5 Monate

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

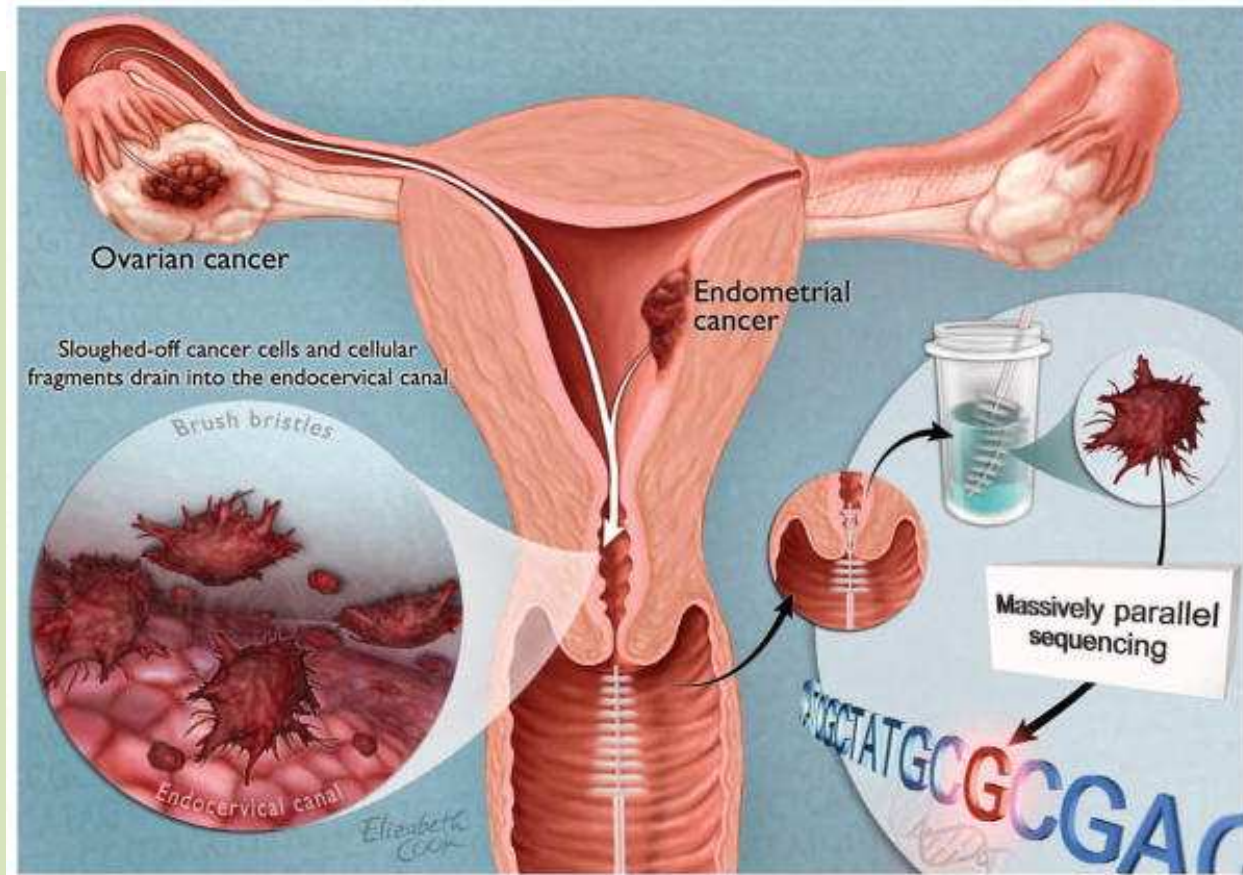
Ausblick

Kontrastmittelverstärkter Ultraschall ?



Ausblick

Tubenlavage / Zervixabstrich?



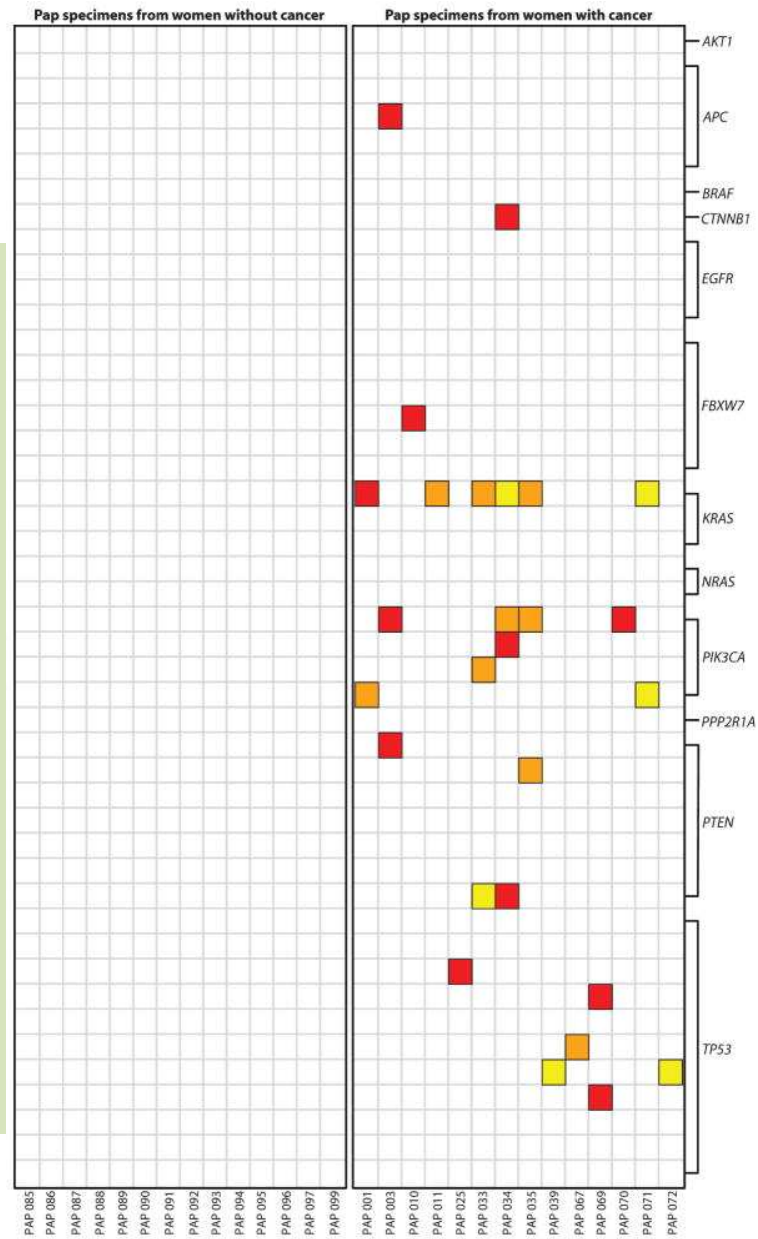
Sci Transl Med. 2013 Jan 9;5(167):167ra4. doi: 10.1126/scitranslmed.3004952.

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 IeM, 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.

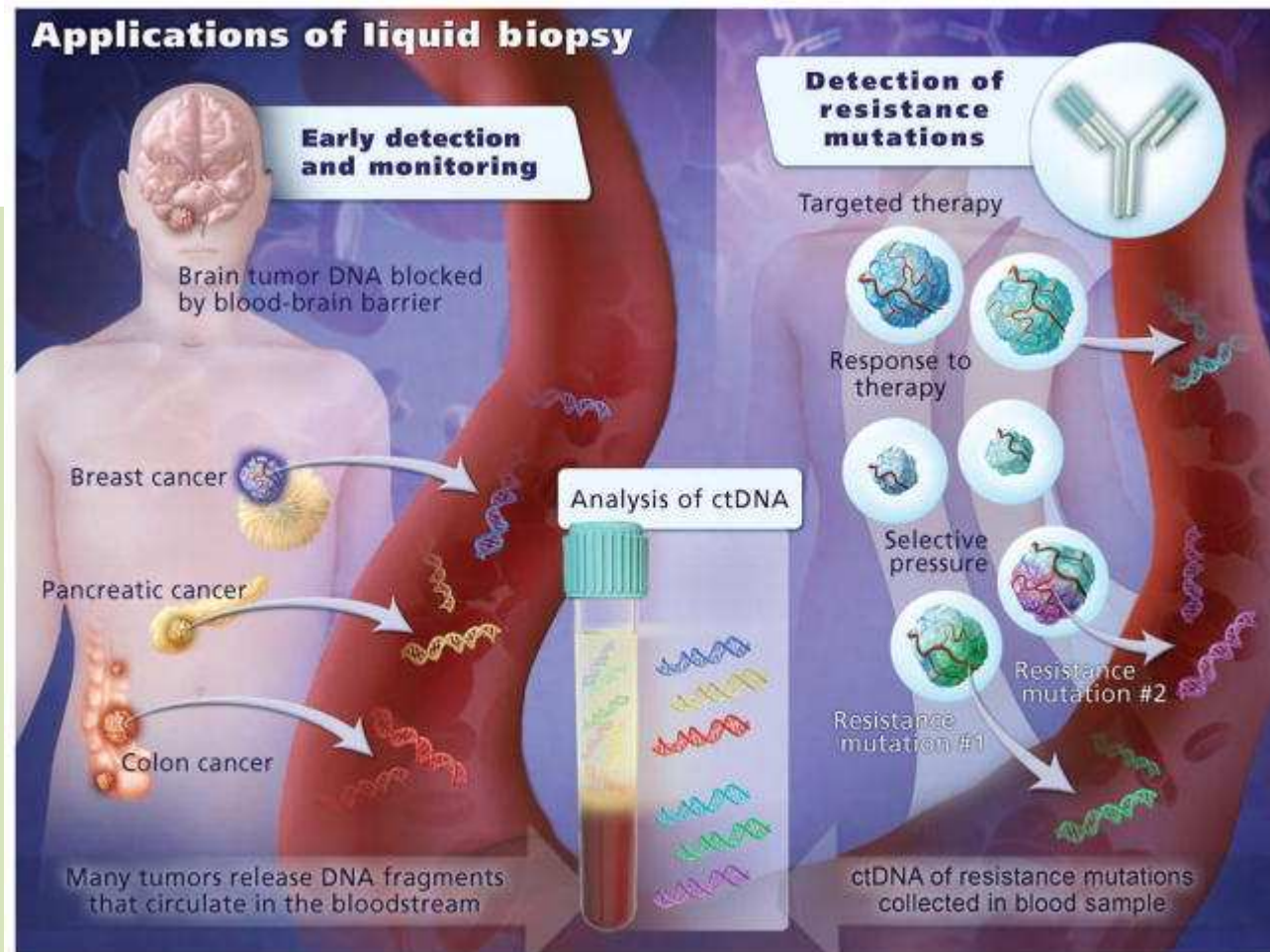
Ausblick

**Tubenlavage /
Zervixabstrich?**



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!