

Ultraschall der Eierstöcke zur Krebsfrüherkennung

Evidenzsynthese 1.0 - Erstbewertung

Datenlage:

Zu unserer Fragestellung nach dem Nutzen- und Schadenspotenzial der Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung des Eierstockkrebses fanden wir 4 systematische Reviews, in denen u.a. Daten aus zwei großen RCTs ausgewertet worden sind (PLCO-Studie aus den USA, UKCTOC-Studie aus dem Vereinigten Königreich). Ziel der RCTs ist der Nutznachweis der Ultraschalluntersuchung als Früherkennungsinstrument anhand des Vergleichs der Sterblichkeit an Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom-Mortalität) bzw. der Gesamtsterblichkeit (Gesamtmortalität) zwischen gescreenten und nicht gescreenten Frauen. Im Juni 2011 wurden die ersten Ergebnisse zum Nutzen und Schaden eines Screenings mittels transvaginalem Ultraschall (TVS) und Bestimmung des Krebsmarkers CA-125 veröffentlicht. Diese Ergebnisse bilden die wesentliche Grundlage unserer Bewertung.

Zum Zeitpunkt der systematischen Recherche wurde dagegen noch keine Studien zu den relevanten Endpunkten (Mortalität) gefunden. Daher haben wir auf Grundlage der in den 4 Reviews dargestellten Literatur und 3 aktuellen Publikationen zu RCTs nur Studienergebnisse mit dem Ziel ausgewertet, Erkenntnisse über die sogenannte Testperformance (s.u.) und über die Stadienverteilung gefundener Tumore zu gewinnen und orientierende Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden abzuleiten. Diese Ergebnisse stellen wir ergänzend zu den Ergebnissen der PLCO-Studie dar.

Bei der Interpretation aller Studienergebnisse ist generell zu berücksichtigen, dass es sich bei den untersuchten Kollektiven ausschließlich um Frauen mittleren oder höheren Alters (i.d.R. über 50 Jahre / postmenopausale Frauen) handelt.

Evidenz zum Nutzen:

Es liegt aktuelle Evidenz aus einer großen, randomisierten Screening-Studie (PLCO-Studie) vor, deren Ergebnisse im Juni 2011 erstmals veröffentlicht worden sind. In der Studie an Frauen zwischen 55 und 74 Jahren zeigte sich weder bezüglich des Hauptendpunktes, der Ovarialkarzinom-spezifischen Mortalität, noch bezüglich der Gesamtmortalität ein Vorteil für die Intervention (Kombination aus Ultraschall und biochemischem Screening). Nach einer ungefähr 14 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeit zeigte sich in beiden Studiengruppen eine unerwartete Verteilung der krebspezifischen Sterblichkeit: Es starben 118 von 34.253 Frauen im Screeningarm und 100 von 34.304 Frauen im Kontrollarm (keine Untersuchungen) an einer der relevanten Krebsformen. Genauer gesagt lag damit das Risiko, an einem typischen Krebs zu sterben, in der Interventionsgruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe, und zwar um das ca. 1,18-fache. Bei Betrachtung des Konfidenzintervalls kann bei den vorliegenden Ergebnissen theoretisch ein (kleiner) Vorteil für die Screening-Intervention nicht ausgeschlossen werden (95% Konfidenzintervall [0,82 – 1,71]).

Die Gesamtsterblichkeit war in den beiden Studienarmen ähnlich. Bei insgesamt 2.924 bzw. 2.914 Todesfällen betrug das Verhältnis der Mortalität in den beiden Armen 1,01 (95% KI (0,96 – 1,06)).

Aus den Ergebnissen der PLCO-Studie können wir keine Hinweise auf einen Nutzen einer Ultraschall-basierten Früherkennung ableiten.

Evidenz zum Schaden:

Direkte Evidenz zum Schaden, die einem potenziellen Nutzen gegenüber gestellt werden müsste, liegt ebenfalls aktuell aus der PLCO-Studie vor. Neben seltenen und wenig gravierenden Schäden, die während der Screening-Untersuchung auftraten, sind insbesondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch Operationen bzw. die Abklärungsuntersuchungen zu nennen. Untersuchungen und Oophorektomien fanden zwar im Studienverlauf auch im Kontrollarm statt, jedoch waren diese Maßnahmen (ausgelöst durch falsch-positive Screening-Tests) im Interventionsarm erheblich häufiger. Ungefähr 5% der Frauen hatten pro Screening-Runde (pro Jahr) ein falsch-positives Ergebnis, insbesondere durch eine falsch-positive Ultraschalluntersuchung. Ungefähr ein Drittel davon unterzog sich für eine abschließende Diagnostik der Oophorektomie, die in der Studie mit einer Rate von ca. 20% schwerwiegender Komplikationen pro Eingriff verbunden war.

Die Ergebnisse der PLCO-Studie zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere in Kombination mit den im Weiteren dargestellten Ergebnissen zur Komplikationsrate in der UKCTOC-Studie (s.u.) stellen für uns einen Beleg für einen Schaden dar, den wir aufgrund der relativen Seltenheit möglicherweise gravierender Ereignisse als (mindestens) gering einstufen.

Orientierende Betrachtungen zur Testperformance in Hinblick auf Nutzen

Zum Zeitpunkt der systematischen Literaturrecherche lagen noch keine vergleichenden Studienergebnisse der relevanten Endpunkte (Mortalität) aus durchgeführten RCTs vor, so dass ergänzend zu den Auswertungen der PLCO-Studie die orientierenden Betrachtungen zum potenziellen Nutzen und Schaden der Ultraschalluntersuchung dargestellt werden. Diese Betrachtungen zielen im Wesentlichen auf Aspekte der Testperformance und der Stadienverteilung gefundener Tumore ab. Unter der Testperformance versteht man im vorliegenden Zusammenhang vor allem die Häufigkeit gefundener Tumore, die Häufigkeit übersehener Tumore, die Häufigkeit notwendiger Anschlussuntersuchungen sowie hieraus abgeleitete Abschätzungen zu positiv prädiktiven Werten (PPV). Die Häufigkeit gefundener Tumore soll auf den potenziellen Nutzen der Untersuchung hinweisen („man kann Tumore finden, diese behandeln und ggf. heilen“). Der PPV liefert wichtige Informationen für eine potenzielle Nutzen-Schaden-Abwägung: Mit dem PPV lässt sich abschätzen, wie häufig im Anschluss an ein falsch positives Untersuchungsergebnis die Durchführung belastender Anschlussdiagnostik (bis hin zur Oophorektomie) notwendig wird. Die Stadienverteilung soll ebenfalls Hinweise auf einen potenziellen Nutzen der Untersuchung geben, falls gezeigt werden kann, dass sie Krebs vor allem in heilbaren Frühstadien findet.

Die Ergebnisse zur Testperformance weisen in Übereinstimmung mit den oben dargestellten Ergebnissen der PLCO-Studie darauf hin, dass ein potenzieller Nutzen durch entdeckte (und im Anschluss geheilte) erkrankte Frauen mit einem erheblichen Anteil von falsch-positiven Ergebnissen erkauft werden müsste. So hatten in den Studien bis zu 12% der Frauen einen positiven ersten Screeningbefund (auffälliges Ultraschall-Ergebnis), während die Häufigkeit der gefundenen Krebsfälle wie zu erwarten im Promillebereich lag. Der PPV der Ultraschalluntersuchung betrug in den Studien durchgängig unter 1%, d.h. im Durchschnitt befand sich unter ungefähr 230 im Ultraschall „auffälligen“ Frauen höchstens eine mit einem Krebs. Zusätzlich wurde in den Studien der PPV für die Indikationsstellung zur Operation angegeben, da zwischen dieser und dem ursprünglichen ersten Screeningbefund in der Regel weitere, nicht invasive Untersuchungen angeschlossen werden, um den ersten Befund zu verifizieren. In den Studien wurden auf sehr unterschiedliche Weise Anschlussdiagnostik oder andere Untersuchungen parallel zum Ultraschall angeboten, so dass die Indikationsstellung zur Operation nicht einheitlich bewertet werden kann. „Der“ „PPV der Operation“ lag in den Studien zwischen 2,3% und 5% - das bedeutet, dass bei 20 bis über 40 operierten Frauen im Durchschnitt nur bei einer tatsächlich Krebs vorlag.

In wie fern diese Abschätzungen auch für jüngere Frauen, die zur Zielgruppe der IGeL gehören, gilt, ist unbekannt. Diese Unsicherheit betrifft sowohl die Testgüte als auch die Indikationsstellung zur Operation. Grundsätzlich ist aber allein aufgrund der geringeren Inzidenz des Ovarialkarzinoms bei jüngeren Frauen für die Ultraschalluntersuchung mit eher schlechteren PPV zu rechnen, d.h. mit einer ungünstigeren Bilanz „auffälliger Frauen“ zu „tatsächlich zu entdeckender Krebsfälle“ als bei postmenopausalen Frauen.

Die Untersuchung der Stadienverteilung in den Studien weist auf einen „Stadienshift“ hin, da sich die in der Ultraschalluntersuchung gefundenen Tumore relativ häufiger als erwartet in einem noch frühen Stadium befanden. Die Beurteilung der relativen Häufigkeit zur erwarteten erfolgte in den Studien zumeist nur indirekt über den Vergleich mit Registerdaten, waren über die Studien allerdings deutlich und konsistent. Zusammenfassend können sie als Indiz dafür angesehen werden, dass durch die Untersuchung vor allem gut heilbare Tumore in Frühstadien gefunden werden. Dennoch bleibt der tatsächliche Nutzen durch die Erkennung dieser Tumore offen, da unklar ist, in wie weit die gefundenen Tumore auch ohne das Screening frühzeitig genug für eine erfolgreiche Behandlung entdeckt worden bzw. überhaupt jemals klinisch aufgefallen wären. Die Autoren der Studien bzw. der Reviews diskutieren insbesondere die Bedeutung der sogenannten „low malignant potential“- (LMP-) Tumore, die gehäuft bei Screening-Untersuchungen auffallen, bekanntermaßen aber eine gute Prognose zeigen. Mindestens ein Teil dieser Tumore stellen also „Überdiagnosen“ dar, von Autoren einer Screening-Studie (Menon et al. 2009) auch als „Pseudodisease“ bezeichnet: Pathologische Diagnosen, die zwar „richtig“ gestellt werden, die jedoch von wenig klinischer Relevanz für den Patienten sind, und die daher für die Screening-Bewertung ebenfalls als „falsch Positive“ kategorisiert werden könnten.

Daneben zeigte sich in den Studien, dass durch die Ultraschalluntersuchung auch Krebsfälle übersehen werden bzw. erst innerhalb eines Jahres nach der Untersuchung auffällig wurden („Intervalltumore“). Analysen der Stadienverteilung dieser Tumore ergaben, dass sich die Intervalltumore häufig in einem späten, schlecht behandelbaren Stadium befanden. Diese Ergebnisse entsprechen wiederum denen der PLCO-Studie, und in der sich die Stadienverteilung in Kontroll- und

Interventionsarm insgesamt (unabhängig davon, ob der Krebs durch die Früherkennungsmaßnahme oder unabhängig davon entdeckt wurde) ähnlich darstellte.

Orientierende Betrachtungen zur Testperformance in Hinblick auf Schaden

Der potenzielle Schaden der Ultraschalluntersuchung wurde in den Studien in psychologischen Effekten (falsch) positiver Ergebnisse und in den Risiken operativer Eingriffe, die durch auffällige Befunde induziert werden, gesehen.

Daten aus verschiedenen Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass die psychische Belastung durch auffällige Befunde vermutlich höchstens kurzzeitig und im Ausmaß gering ist. Dagegen weisen Längsschnittuntersuchungen auf das Risiko des operativen Eingriffs (Oophorektomie) hin, der auch in einer randomisierten Studien (UKCTOC-Studie) untersucht worden ist: Dort kam es bei ca. 3% der gesunden, aber aufgrund des Verdachts notwendigerweise operierten Frauen (d.h. Frauen mit normalem Ovar oder sicher benignen Tumoren) zu postoperativen Infektionen, Verletzungen innerer Organe, Blutungen oder anderen schwerwiegenden Komplikationen.

Insgesamt zeigt sich in den vorliegenden Daten ein geringes Schadenspotenzial der Maßnahme durch die Indikationsstellung zur Operation bei eigentlich gesunden Frauen. Da das Ausmaß des Schadens jedoch maßgeblich von der Ausgestaltung weiterer bzw. von Anschlussuntersuchungen abhängt, welche in den Studien unterschiedlich gehandhabt bzw. kaum beschrieben wurde und nicht direkt auf Zielkollektiv der IGeL (Frauen jeden Alters) anwendbar ist, bewerten wir die vorliegenden Erkenntnisse nur als Hinweis auf einen geringen Schaden.

Fazit:

Derzeit liegen Studienergebnisse aus einer großen randomisierten Studie vor, die erstmalig Evidenz für die Nutzen-Schaden-Bewertung der Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms liefert: Hieraus lassen sich keine Hinweise auf einen Nutzen, sondern nur Belege für einen mindestens geringen Schaden ableiten.

Endgültige Ergebnisse aus mindestens einer weiteren großen randomisierten kontrollierten Studie stehen noch aus. Doch auch deren vorläufige Ergebnisse zur Testperformance zeigen bereits, dass selbst ein sich in der Studie potenziell zeigender Nutzen durch die Früherkennung mit einer erheblichen Anzahl falsch positiver Befunde und damit induzierter „überflüssiger“ Diagnostik, einschließlich Eierstockentnahmen, einhergehen würde.

Zusammenfassend bewerten wir den Ultraschall zur Früherkennung des Ovarialkrebses in unserer Nutzen-Schaden-Abwägung somit als „negativ“: Die derzeitige Studienlage deutet nicht darauf hin, dass eine Früherkennung durch den Ultraschall die Sterblichkeit am Ovarialkarzinom senken kann. Es gibt deshalb keine Hinweise auf einen Nutzen. Dagegen sehen wir auf Grundlage der identifizierten Studien Belege für einen mindestens geringen Schaden, der durch falsch positive Befunde bzw. Überdiagnosen und deren Abklärung bei gesunden Frauen entstehen kann.

Ultraschall der Eierstöcke zur Krebsfrüherkennung

Ergebnisbericht 1.0 - Erstbewertung

Recherche

Datum der Suche: 18.03.2011

PICO-Fragestellung:

Population: asymptomatische Frauen ohne besondere Einschränkungen

Intervention: Ultraschall (US) des Beckens bzw. der Eierstöcke

Kontrolle (Control): keine Intervention; ggf. Vergleich der Ultraschalluntersuchung mit anderen Maßnahmen

Zielgröße (Outcome): Eierstockkrebs (Ovarial-Karzinom; OCA)-bedingte Mortalität; ggf. Lebensqualität; unerwünschte Ereignisse

Kommentar:

Erläuterung der PICO-Fragestellung: Allein die richtige Entdeckung (früher) Krebsfälle („gute Testgenauigkeit/Treffsicherheit“) stellt keinen Nutzen dar. Ein erkannter Tumor, der niemals auffällig geworden wäre, hat ebenso wenig Einfluss auf die Zielgröße wie ein Tumor, der zwar erkannt wird, aber nicht heilbar ist: Ein Nutzen der Untersuchung läge also in der Senkung der Sterblichkeit an Eierstockkrebs bzw. der Gesamtmortalität. Er entstünde dadurch, dass sie Krebsfälle erkennt, die ohne sie unerkannt bleiben würden, die mit dem Risiko erhöhter Mortalität einhergehen und für die eine wirksame Therapie verfügbar ist.

Intervention und Zielerkrankung:

Meist wird der Ultraschall zur Eierstockkrebs-Früherkennung im Rahmen eines Krebsvorsorge-Paketes angeboten und mit derselben Ultraschall-Untersuchung auch nach Gebärmutterkrebs gesucht. Da die Nutzen-Schaden-Bewertung dennoch verschieden sein kann, wird hier nur die Früherkennung von Eierstockkrebs behandelt. Dies ist insofern auch sinnvoll, als die beiden Untersuchungen abrechnungstechnisch getrennt sind, so dass eine Frau durchaus nur eine von beiden Untersuchungen wahrnehmen kann.

In den Studien, die wir für unsere Nutzenbewertung ausgewertet haben, wurde die Ultraschalluntersuchung den Frauen auf unterschiedliche Weise angeboten. Folgende Ultraschall-Arten kamen zum Einsatz: Transvaginaler Ultraschall (TVS), transabdominaler Ultraschall (TAS), farbkodierter Doppler-Ultraschall (CDI). Außerdem wurde in den Studien den Ärzten häufig genau vorgegeben, den Ultraschall in bestimmter Art und Weise zu wiederholen oder verschiedene Ultraschallmethoden zu kombinieren oder zusätzlich noch weitere Verfahren anzuwenden, beispielsweise die gleichzeitige Bestimmung des Tumormarkers CA 125 (kurz: CA125). Entsprechende Studien haben wir für unsere Nutzenbewertung herangezogen, jedoch, soweit möglich, mit dem besonderen Fokus auf die Studienergebnisse für die Ultraschalluntersuchung. Für die Nutzenbewertung ist jedoch relevant, dass die Testkombinationen in den Studien (positiver Screeningtest, wenn die TVS oder die zusätzliche Untersuchung ein positives Testergebnis zeigten) generell sensitiver als der alleinige TVS ist, so dass ein potenzieller Nutzen der TVS durch die verbesserten Diagnoseraten in den Studien mit Test-Kombinationen (noch) größer ausfallen würde als in Studien, in denen allein die TVS zum Einsatz käme. Allerdings würden Schäden durch falsch-positive Fälle bei alleiniger TVS-Verwendung ebenfalls geringer ausfallen als bei kombinierten Untersuchungen. Dies wäre bei der Abwägung eines potenziellen Nutzens zu berücksichtigen.

Aktuelle Literatur:

In der Medline-Recherche nach aktueller Literatur fand sich ein aktuelles Review, das zusätzlich zu den eingeschlossenen Reviews weitere Studien berücksichtigte (Kyrgiou et al., 2006) und ausgewertet wurde. Weiterhin fanden sich aktuelle Publikationen zu RCTs, die ebenfalls ausgewertet worden sind. Hierzu zählen insbesondere Publikationen zu zwei großen RCTs, die auch in den Reviews erwähnt worden waren (PLCO-Studie, Partridge et al. 2009; UKTOCS-Studie; Menon et al. 2009), sowie zu einem weiteren RCT (Japan-Studie; Kobayashi et al. 2008). Schließlich wurden im Juni 2011 aktuelle Ergebnisse der PLCO-Studie veröffentlicht (Buys et al. 2010). Die Publikation wurde zwar nach dem Zeitpunkt der systematischen Recherche identifiziert, jedoch aufgrund ihrer Bewertung mit in unsere Bewertung einbezogen.

Suchbegriffe:

deutsch: Eierstockkrebs/Ovarialkarzinom, Ultraschall/Sonographie, (gynäkologische) Krebsfrüherkennung, Screening

englisch: ovar/ovarian cancer, ultrasound/ sonography, (gynaecologic cancer) screening

Datenbank	gefundene Dokumente	verwendete Dokumente
IQWiG (Berichte)	1 Treffer: nicht relevant (Merkblatt zu Lymphödemen)	0
Cochrane (Reviews)	0 Treffer	0
G-BA	0	0
AWMF (S2e und S3)	gynäkologische Krebsfrüherkennung: 4 Zervix- und Vulvakarzinom Ovarialkarzinom: 7, darunter S2-Leitlinie zu Ovarialkarzinom, aber nicht evidenzbasiert/nicht zur Evidenzaufbereitung verwendet (nur S2k) Andere Suchbegriffe: 0 Treffer	0
NICE (Guidance documents)	1: Guideline in Entwicklung (Publikation voraussichtlich 4/2011; nicht verwendbar)	0
CRD (DARE und HTA)	13 Treffer: u.a. 2 zu Screening (verwendet); 11 Treffer nicht relevant (andere Indikationen/ andere Themen)	Bell R et al.: Screening for ovarian cancer: a systematic review. Health Technol Assess, 1998; 2(2) Carlson K J, Skates S J, Singer D E: Screening for ovarian cancer. Ann Intern Med, 1994; 121(2): 124- 132
AHRQ/ USPSTF (Index-Suche)	1 Treffer: verwendet	U.S. Preventive Services Task Force: Screening for Ovarian Cancer. 2004

Eingeschlossene Dokumente: Beschreibung, Qualitätsbewertung, Extraktion

Verwendete Reviews

Verwendetes Review	Reviewqualität 1. Methodik der Recherche und Auswahl systematisch? 2. Ende des Suchzeitraums? 3. Ergebnispräsentation ausführlich?	Einschlusskriterien für Studienauswahl Design und ggf. PICO-Erläuterung	Evidenz
Bell R et al.: Screening for ovarian cancer: a systematic review. Health Technol Assess, 1998; 2(2)	1. ja 2. Mai 1997 3. ja	<p>Einschlusskriterien abhängig von definierten Detail-Forschungsfragen (siehe nächste Spalte).</p> <p>Für Nutznachweis: RCTs; Population: Asymptomatische Frauen; Intervention: Screening-Tests (ggf. in Kombinationen)</p> <p>Zu Frage 1: Prospektive (Diagnose-/Screening-) Studien (auch unkontrolliert); Referenztest/Follow-up (FU) der Testpositiven: Oophorektomie</p> <p>Zu Frage 2 (Schaden) Sicherheit der OP: Fallzahl mind. 50, sonst keine Einschränkungen</p>	<p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Es wurden 3 laufende RCTs identifiziert (UKTOCS, UK; ERTOCS-Studie, Europa-weit; PLCO-Studie, USA), zu denen zum Zeitpunkt der Reviewerstellung noch gar keine vergleichenden Ergebnisse vorlagen. Der Nutzen des Screenings wird im Review daher nicht abschließend beantwortet. Zur orientierenden Bewertung der Früherkennungsuntersuchungen werden Studienergebnisse zur „Testperformance“ dargestellt. Unter „Testperformance“ werden Ergebnisse zur Rate positiver Screening-Tests („Recall-Rate“), zur „Testausbeute“ („Yield of screening“; Rate gefundener OCA) sowie zur Testgüte, und hier insbesondere zu positiv prädiktiven Werten sowie zur Sensitivität, verstanden. Die prädiktiven Werte sind letztlich auch relevant für die Schaden-Bewertung, da sie ein Maß für die induzierte, nachträglich als „überlässig“ erkannte Abklärungsdiagnostik bei (falsch) positiven Befunden darstellen. Potenziellen Schaden der Maßnahme bewerten die Autoren vorläufig nur in Hinblick auf gesundheitliche Risiken durch die Abklärungsdiagnostik/Oophorektomie. Die Autoren stellen jedoch klar, dass zur abschließenden Bewertung der Früherkennungsmaßnahme die unbekannt klinische Relevanz der im Screening-Test gefundenen Tumore von größter Bedeutung ist. Dazu gehören insbesondere die im Screening vermehrt gefundenen „Low malignant potential-Tumore (LMP-Tumore). Unter Annahme, dass ein Teil der durch die Früherkennungsmaßnahme gefundenen Tumore nur wenig klinische oder teilweise sogar gar keine klinische Relevanz haben, führt deren Berücksichtigung nicht nur zu überoptimischen Abschätzungen bei Testgüte, sondern stellt dies einen Nutzen der Früherkennungsmaßnahme in Frage. Eine Klärung ist nur durch kontrollierte Studien möglich.</p> <p><u>Testgüte („Frage 1: Testperformance gebräuchlicher Screening-Test(-Strategien“)</u> Im Review wurden 25 (große) prospektive unkontrollierte Screeningstudien (Screening-Programme mit Intervallen von</p>

			<p>1 bzw. 2 Jahren) identifiziert und ausgewertet, wobei sich die berichteten Ergebnisse i.d.R. nur auf die jeweils erste Screeningrunde und nur die Interventionsarme der einzelnen Studien beziehen. Sechszehn der 25 Studien waren in <i>Nicht-Hochrisiko</i>-Populationen durchgeführt worden und entsprechen damit der hier interessierenden „Früherkennungssituation“. Die Studien hatten Fallzahlen zwischen 435 und 22.000 im Interventionsarm. Ultraschall als (erster) Screening-Test wurde in 14 der Studien eingesetzt (3xTAS, Rest: TVS). Die Ergebnisse der Studien werden im Review größtenteils differenziert nach Population bzw. Intervention dargestellt, was ggf. die leichten Inkonsistenzen im Bericht erklärt (s.u.).</p> <p>Die Zielpopulation war in den Studien durchgängig bezüglich des Alters eingeschränkt. Dies wird über Anforderungen an eine für eine Screening-Maßnahme ausreichende Krankheitslast durch das OCA begründet: Die Inzidenz des OCA steigt mit dem Alter an; 94% aller Tumore bei Frauen >40; 50% aller Tumore bei Frauen 50 – 69 Jahren; Inzidenz bei Frauen >40 Jahre beträgt ca. 40/HT = 1/2.500. Für die Untersuchungen in Frage kamen je nach Studie Frauen über 45, über 50 Jahre oder nur postmenopausale Frauen.</p> <p>Aufgrund der beträchtlichen (klinischen) Heterogenität zwischen den Studien (in Hinblick auf das Alter und den postmenopausalen Status eingeschlossener Frauen; die Definition des Tests, der Teststrategien bzw. des positiven Testresultats; die Realisierung des Follow-ups Test-positiver / Test-negativer Frauen) wurde von gepoolten Auswertungen abgesehen.</p> <p><u>Sensitivität:</u> Aufgrund der (auch bei älteren Frauen) geringen Inzidenz traten in den Studien nur sehr wenige (teilweise gar keine) Krebsfälle auf. Aus diesem Grund sind Aussagen zur Sensitivität nur bedingt ableitbar. Außerdem ist die Aussagekraft der Schätzungen Falsch-Positiver und FalschNegativer gering, da insbesondere das Follow-Up Test-Negativer häufig nur unvollständig war, d.h. gar kein bzw. nur mangelhaftes FU durch postalische Nacherhebungen erfolgte. Dies kann zu überoptimistischen Schätzungen der Sensitivität führen. Im Review wird die Sensitivität des Ultraschalls (v.a. TVS) generell höher als die der CA125-Bestimmung eingeschätzt. Quantitativ wird die Sensitivität des TVS als „nahe 100%“ bezeichnet, wobei diese Aussage allerdings auf nur den ausnahmsweise 3 ausgewerteten Screening-Runden einer einzigen ausgewerteten Studien mit</p>
--	--	--	---

			<p>mangelhaftem (postalischen) FU beruht. <u>Recall/Yield/Positiv Prädiktive Werte (PPV):</u> Recall-Raten schwankten zwischen den Studien zwischen 3% und 12 % (Frauen mit positivem 1. Screening-Test). Ein Karzinom lag bei nur einem Bruchteil dieser Frauen vor (→ PPV). „Den PPV der Ultraschall-basierten Früherkennung“ kann man aus den Studien nicht abschätzen, da die Teststrategien unterschiedlich waren. Zusammenfassend werden PPV der Intervention zwischen 1% bis 6,7% berichtet. Diese Angaben korrespondieren nicht vollständig mit denen in der Zusammenfassung des Reviews angegeben Zahlen. Hier werden PPV differenziert für das Ergebnis des 1. Screeningtests bzw. für das Ergebnis einer Kette von Abklärungsdiagnostik, bei der die Indikationsstellung zur OP am Ende steht, angegeben. „Der“ PPV nach positivem 1. Test wird auf ca. 0,6% geschätzt (Interpretationshilfe: Aus 166 Screening-Testauffälligen fand sich am Ende nur bei einer ein OCA), der PPV zur OP-Indikationsstellung auf 3% (Interpretationshilfe: unter 33 operierten nur eine Frau mit OCA).</p> <p><u>Stadienverteilung:</u> In den Studien zeigte sich ein Shift der gegenüber einer gemäß Registerdaten „erwarteten“ Verteilung; anteilmäßig wurden mehr frühe (Stadium-I-) Tumore gefunden (Studien mit Ultraschall-basierten Tests: Stadium I in ca. 60% bzw. 75% gegenüber ca. ¼ „erwartet“.). Dieser beobachtete Shift wird allerdings aufgrund der selektierten Studienpopulationen als potenziell zu optimistisch/verzerrt angesehen, da nur „ganz gesunde“ Frauen eingeschlossen/Frauen mit „leisem“ Verdacht ggf. ausgeschlossen worden sind, so dass fortgeschrittene Tumore ggf. weniger repräsentiert sind als in einer echten Screening-Situation. Dies bedeutete optimistisch verzerrte Schätzungen zur Stadienverteilung.</p> <p>Die Autoren schätzen die Lead-time (Vorverlegung der Diagnose) auf ca. 7-8 Monate, was im Verhältnis zum (schnellen) Wachstum eines OCA ggf. ausreichend für klinischen Benefit sein könnte, wobei Screening-Intervalle entsprechend dicht erfolgen müssten (mind. jährlich).</p> <p><u>Ergänzung des US durch andere Tests:</u> Studien mit erweiterter Screening-Strategie (US + weitere Untersuchungen) weisen darauf hin, dass der Anschluss einer Farbdoppler-Sonographie den PPV verbessern kann (PPV der Kombination aus TAS/TVS und CDI bzw. CDI als Anschlussstest: 4,2 – 20%; d.h. verbessertes Zahlenverhältnis 1 Frau mit Karzinom zu Test-positiven Frauen: 1:5 – 1:24).</p> <p><u>Evidenz zum Schaden („Frage 2“)</u> Es wurde Evidenz zu zwei</p>
--	--	--	---

			<p>Schadensaspekten ausgewertet.</p> <p><u>Psychologische Belastung durch Tests:</u> Aus Beobachtungsstudien (Befragungen) wird über psychologische Belastungen durch das Screening bzw. Kenntnis von (falsch-/richtig) positiven Ergebnisse berichtet. Falls sie auftreten, stellen sich entsprechende Belastungen eher kurzzeitig dar; langfristige Folgen sind aufgrund verfügbarer Daten als vermutlich sehr selten einzuschätzen.</p> <p><u>Risiken durch OP:</u> Anhand von 9 weiteren Beobachtungsstudien (insgesamt 2.820 Frauen) werden Risiken/potenzielle physiologische Schäden durch die invasive Abklärungsdiagnostik/laparoskopische Oophorektomie bewertet. Daten legen nahe, dass Komplikationen selten sind, und, falls sie auftreten, meistens nicht schwerwiegend. Eine vorsichtige Schätzung liegt bei einer Komplikationsrate von 0,5 – 1% (Blutungen, postoperative Infektionen, besonders selten: Verletzungen innerer Organe).</p>
<p>Carlson K J, Skates S J, Singer D E: Screening for ovarian cancer. Ann Intern Med, 1994; 121(2): 124-132</p>	<p>1. ja 2. 1994 3. Ja</p>	<p>Einschlusskriterien abhängig von verschiedenen Forschungsfragen (generell: englischsprachiges Abstract)</p> <p>1. Bewertung der Testgüte: Beobachtungsstudien bei Frauen ohne besonderes Risiko;</p> <p>2. Bewertung der Effektivität des Screenings RCTs; Zielkriterien: krankheitsspezifische Mortalität)</p>	<p><u>Evidenz zum Nutzen:</u> Im Review findet keine abschließende Bewertung des Nutzens des US zur Früherkennung statt. Lediglich für die Bewertung der Test-Performance (s.o.) wurden insgesamt 7 Studien identifiziert und ausgewertet. Vier der Studien sind auch im Review von Bell et al. 1998 (s.o.) eingeschlossen worden, 3 weitere sind dort explizit ausgeschlossen worden (Gründe: Mehrfachpublikation bei Verfügbarkeit aktuellerer Publikationen; Einschluss symptomatischer Frauen; kein angemessenes FU/Work-up).</p> <p><u>Nutzen des Screenings („Frage 2: Effektivität“):</u> Unter Ermangelung von RCT-Ergebnissen wurden Modellrechnungen auf Grundlage von hypothetischen Annahmen angestellt, die hier nicht dargelegt werden.</p> <p><u>Testperformance („Frage 1“)</u> Da keine über die bei Bell (1998 s.o.) hinausgehende belastbare Evidenz dargestellt wird, wird hier auf eine detaillierte Präsentation der Reviewergebnisse verzichtet.</p> <p><u>Evidenz zum Schaden</u> Im Review wurde keine spezifische Bewertung der Risiken durch Screening vorgenommen. Schaden wird indirekt abgeleitet aus den Daten zur Testgüte bzw. der Häufigkeit falsch-Positiver (mit den Folgen induzierter invasiver Diagnostik, d.h. Laparoskopie bzw. Laparotomie).</p>
<p>U.S. Preventive Services Task Force: Screening for Ovarian</p>	<p>1. ja (Update des Reviews von 1996) 2. Dez. 2002 3. ja</p>	<p>Einschlusskriterien abhängig von definierten Forschungsfragen (siehe nächste Spalte)</p>	<p>Das Review der USPSTF bezieht sich weitgehend, aber nicht ausschließlich auf den HTA-Bericht von Bell 1998.</p> <p><u>Evidenz zum Nutzen (Frage 1: Führt ein Screening zur Früherkennung und, bei effektiver Behandlung, zur Reduktion von</u></p>

Cancer. 2004		<p>Zu Frage 1: Screening-Studien mit Daten zur Stadienverteilung; keine besonderen Einschränkungen Zu Frage 2: Keine definierten Kriterien (Darstellung der Evidenz im HTA von Bell 1998 s.o.) Zu Frage 3: Keine definierten Kriterien (Darstellung der Evidenz im HTA von Bell 1998 s.o.)</p>	<p><u>Tod und Behinderung?</u> Abschließend kommen die Autoren zum selben Schluss wie Bell (1998) bzw. Carlson (1994), d.h. dass die Evidenz zu schwach und nicht ausreichend für die Empfehlung eines Screenings asymptomatischer Frauen ist. Gemäß des Ansatzes bei Bell et al. sowie anderen Autoren, wird die Testperformance betrachtet, um Orientierung über einen potenziellen Nutzen zu erzielen. Auf der Grundlage der Daten aus Bell 1998 (8 Studien zum Ultraschall-basierten Screening) und 3 zusätzlich identifizierten prospektiven Screening-Studien wird dargestellt, dass der US zu einem Stadienshift bei entdeckten Tumoren führt. Dies zeigt sich nicht nur in historisch kontrollierten Studien, sondern sogar in solchen, in denen die Stadienverteilung nach US-Früherkennung mit zeitlich parallel erhobenen Kontrollen verglichen werden. <u>Testgüte (Frage 2)</u>. Die Frage wird nur auf Grundlage der Daten aus Bell 1998 und den dort ausgewerteten Studien beantwortet (s.o.). <u>Evidenz zum Schaden (Frage 3)</u> Die Frage wird nur auf Grundlage der Daten aus Bell 1998 und den dort ausgewerteten Studien beantwortet (s.o.).</p>
Kyrgiou M et al.: Ovarian cancer screening. Anticancer Res, 2006; 26 (6C):4793-4801.	<ol style="list-style-type: none"> 1. teilweise unklar 2. unklar 3. ja 	<p>Prospektive Diagnose- bzw. Screening-Studien bei asymptomatischen Frauen, die Daten zur diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte) liefern. Indextest: keine Einschränkungen (TVS, TAS, CDI, CA125, PE)</p>	<p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Es wurden 4 RCTs identifiziert, darunter die zum Zeitpunkt der Reviewerstellung noch nicht abgeschlossene PLCO-Studie (s.o., Bell 1998) sowie 3 weitere „Pilot“- bzw. „Feasibility“-Studien (Jacobs 1999, Tabor 1994, Parker 1994), zu denen jedoch ebenfalls keine Ergebnisse in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität bzw. Ovar-CA-spezifische Mortalität) vorlagen und somit keine Nutzennachweise abgeleitet werden konnten. Auf Grundlage der vorhandenen Daten bzw. des fehlenden Nutzenbelegs bestätigen die Autoren die älteren Reviews (kein Beleg für verbesserte Mortalität bzw. krebsspezifische Mortalität, Daten über diagnostische Güte / Stadienverteilung nicht ausreichend für Ableitung eines Nutzens; keine Empfehlung eines Screenings asymptomatischer Frauen). Wie auch in den anderen Reviews, wurden für die orientierende Bewertung der Früherkennungsmaßnahme Studien zur Testperformance aufgearbeitet. <u>Testperformance</u>. Es wurden 8 prospektive Studien (Gesamtfallzahl: 51.888 Frauen) identifiziert, in denen Ultraschall als primärer Screening-Test eingesetzt worden ist. Neben den bei Bell (1998, s.o.) ausgewerteten Studien wurden zusätzlich 3 neuere Publikationen eingeschlossen. <u>Sensitivität</u>: Die Sichtung der Datenlage ergibt Sensitivitätsschätzungen im Bereich von 81% - 88,9%, wobei die Autoren diese Schätzung kritisch (potenziell</p>

			<p>überoptimistisch verzerrt) sehen. Erstens wurden in einigen Studien gar keine CA-Fälle identifiziert, zweitens wurde nur bei 3 Studien das FU Test-Negativer als ausreichend angesehen, darunter 2 neueren Studien, die von Bell (1998) nicht berücksichtigt werden konnten. Die Studie, aus der bei Bell (1998) eine Sensitivität von 100% abgeleitet wurde, wurde wegen unzureichendem Work-up (telefonische bzw. postalische Kontaktaufnahme der Frauen) als nicht hinreichend angesehen. Aus dem unterschiedlichen Studienpool erklärt sich die weitaus schlechtere Beurteilung der Sensitivität im Vergleich zu Bell (1998).</p> <p><u>PPV:</u> Der (nicht nach Recall/Indikation zur OP differenzierte) PPV wird mit 1,5 – 9,5% angegeben; dies entspricht in etwa dem nicht differenzierten PPV bei Bell 1998 (s.o.: 1,5% - 6%). Aus dem Range der PPV ergibt sich ein Verhältnis zwischen gefundenem Karzinom und positivem Test von 16 – 65.</p> <p><u>Evidenz zum Schaden</u> Im Review wurde keine spezifische Bewertung der Risiken durch Screening vorgenommen.</p>
--	--	--	---

Ausgewertete Originalarbeiten

Studie	Studientyp und PICO-Erläuterung	Evidenz
<p>Buyss SS et al.: Effect of screening on ovarian cancer mortality. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. JAMA, 2011; 305 (22): 2295 – 2303</p>	<p>RCT (PLCO-Studie; USA; s.u. Partridge et al. 2009) Population: Gesunde Frauen, 55-74 Jahre; Intervention: Screening-Programm (jährliches Screening : TVS [4 Jahre] und CA125 [5 Jahre]) über 5 Jahre; Kontrolle: „usual care“ (inkl. Tastuntersuchung); Endpunkte: Inzidenz, Mortalität.</p>	<p>In der vorliegenden Publikation werden erstmals Ergebnisse zu den relevanten Nutzen- und Schaden-Endpunkten der PLCO-Studie berichtet. Die Darstellung zielt dabei nur auf OCA-Fälle ab (keine LMP-Fälle). Die Ergebnisse zum Nutzen werden für die Screening-Intervention insgesamt dargestellt, d.h. nicht getrennt für die Intervention „TVS“ bzw. „CA-125“. Insgesamt hatten 1,4%– 1,8% der Frauen ein positives CA-125-Ergebnis und 2,9%– 4,6% ein positives TVS-Ergebnis nach dem ersten Screening-Test, für dessen Abklärung Folgeuntersuchungen bis hin zur Oophorektomie durchgeführt wurden.</p> <p><u>Studiendesign</u> Insgesamt wurden von Nov. 1993 bis Juli 2001 78.216 Frauen in die Studie randomisiert. Von der vorliegenden Auswertung ausgeschlossen wurden Frauen mit beidseitiger Oophorektomie vor Beginn der Studie. Zur Auswertung kamen die übrigen 34.253 in den Interventionsarm (IA) bzw. 34.304 in den Kontrollarm (KA). Das Screeningprogramm wurde pro Frau 5 Jahre angeboten (s. linke Spalte). Das Follow-up betrug maximal 13 Jahre (Range: 10,9 – 13; Median: 12,4). Die Studie konnte Probanden- bzw. ärztlicherseits nicht verblindet werden.</p>

		<p>Allerdings wurden verschiedene Maßnahmen für eine standardisierte bzw. verblindete Endpunktevaluation (Todesursache) getroffen. Daten zu den Endpunkten stammten aus telefonischen Befragungen, Krebsregistern und jährlichem Linkage zum „National Death Index“ des CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) und schließlich der Sichtung von Krankenakten und Todesbescheinigungen. Die Intervention (TVS und Erhebung des CA-125-Serumwertes) wurde qualitätsgesichert, d.h. von trainierten Ärzten nach festgelegten Vorgaben zur Untersuchungsmethodik, Dauer und der Untersuchung sowie festen Cut-offs zur Diagnosestellung vorgenommen.</p> <p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Hauptzielkriterium war der Vergleich der OCA-Mortalität zwischen den Studienarmen (Fallzahlberechnung. 88% Power, 35% Reduktion der Mortalität, 1-seitiger Test, α: 0,05; unter Berücksichtigung von Noncompliance bzw. grauem Screening). Für die Studie war ein sequenzielles Design mit (mehreren) Zwischenauswertungen vorgesehen („interim analysis plan“). Im Jahr 2009 entschied das Data and Safety Monitoring Board nach Sichtung von Zwischenergebnissen das Studienziel (hier: „stopping for futility“) als erreicht und empfahl die Veröffentlichung der Studienergebnisse.</p> <p><u>1. OCA-spezifische Mortalität</u> Insgesamt kam es zu 118 OCA-bedingten Todesfällen im IA (31/HT Personenjahre) und 100 im KA (26/HT Personenjahre). Der Punktschätzer des RR betrug 1,18 zugunsten des KA, das für Zwischenauswertungen adjustierte 95% Konfidenzintervall (0,82 – 1,71), das unadjustierte 95%-KI (0,91 – 1,54). In Zusatzauswertungen (Überlebenszeitanalysen) ist ein Lead-Time-Bias erkennbar, d.h. die „Überlebenszeit nach Diagnose“ ist im IA leicht verbessert, die „Überlebenszeit nach Randomisierung“ dagegen nicht.</p> <p><u>2. Gesamtmortalität</u> Die Gesamtmortalität (ohne spezifisch interessierende Mortalität der PLCO-Studie) war in den beiden Armen vergleichbar. Sie lag, bei insgesamt 2.924 bzw. 2.914 Todesfällen, bei 766/HT Personenjahren im IA und 762/HT Personenjahren im KA (RR 1,01; 95% KI (0,96 – 1,06)).</p> <p><u>3. Tumorstadien</u> Ergänzend zu patientenrelevanten Endpunkten wird die Verteilung der Tumorstadien dargestellt. Die Verteilung der Tumorstadien zeigt keine besonderen Auffälligkeiten. Bei ca. 77% (IA) bzw. 78% (KA) handelte es sich um späte Tumore (Stadium III bzw. IV). Von Interesse für die Bewertung der Screening-Maßnahme ist es, dass im Interventionsarm zwar 41% der Fälle</p>
--	--	---

		<p>nach der Screening-Phase, dagegen der Hauptanteil der Fälle (59%) während der Screening-Phase diagnostiziert wurden. Von den während der Screening-Phase diagnostizierten Tumoren fielen 58% durch die Screeninguntersuchung auf, dagegen 29% als Intervall-Tumore innerhalb eines Jahres nach einer Untersuchung und schließlich 13% bei Frauen, die das Screening nicht wahrgenommen hatten („non-compliant“).</p> <p><u>Evidenz zum Schaden</u></p> <p><u>1. Anstieg der Inzidenz</u> Im Lauf des Follow-up kam es zu insgesamt 212 OCA-Fällen im Interventions- und 176 im Kontrollarm (57 / HT Personenjahre bzw. 47 / HT Personenjahre; RR, 1,21; 95% KI (0,99 – 1,48)).</p> <p><u>2. Direkte Schäden durch anschließende diagnostische bzw. therapeutische Interventionen</u> Kleinere Komplikationen während des Screening-Tests (Schwindel, Blutergüsse) traten in 583/HT (CA-125) bzw. 33/HT (TVS) auf. Von den 388 Frauen mit einer OCA-Diagnose trugen 45% (IA) bzw. 52% (KA) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis resp. eine Komplikation durch die Abklärungsdiagnostik davon (Blutungen, Infektionen, Verletzungen im Bauchraum, kardiovaskuläre Ereignisse). Von den 3285 Frauen mit einer falsch-positiven Diagnose im IA (~5% pro Screening-Runde, ca. 60% durch TVS-Screening; darunter Frauen mit LMP-Tumoren) wurden 1080 (33%) einer diagnostischen Oophorektomie unterzogen, bei 15% dieser Fälle (163) kam es dabei zu mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis resp. einer Komplikation (Komplikationsrate: 20,6% pro Eingriff). Insgesamt kam es über die Zeit auch im KA zu chirurgischen Eingriffen/Oophorektomien unabhängig von Screening-Maßnahmen, allerdings zu signifikant häufigeren Oophorektomien im IA (RR: 1,33; 95%-KI (1,24 – 1,43)).</p> <p><u>Methodische Aspekte</u> Die Ergebnisse zu den Aspekten „Compliance“ und „Kontamination im Kontrollarm“ waren unauffällig und können die fehlende Evidenz für einen Nutzen des Screenings nicht erklären (Compliance: 85% bzw. 84% in der Interventionsgruppe (CA-125; TVS); Kontamination bei Baseline: 2,8% bzw. 9,4% (CA-125; TVS)). Ebenso stellt sich die Behandlung in den Studienarmen gleich dar (ca. 80% erhielten Operation und adjuvante systemische Therapie).</p>
--	--	--

<p>Partridge E et al.: Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. <i>Obstet Gynecol.</i> 2009; 113 (4): 775-782</p>	<p>RCT (PLCO-Studie; USA) Population: Gesunde Frauen, 55-74 Jahre; Intervention: Screening-Programm (jährliches Screening : TVS und CA125); Kontrolle: keine Intervention; Geplante Endpunkte: Inzidenz, Mortalität. In vorliegender Publikation allerdings nur Daten zur OCA-Inzidenz (Stadienverteilung) aus dem Interventionsarm berichtet.</p>	<p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Aussagen über den Nutzen sind aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar, da noch kein Vergleich der beiden Behandlungsarme vorgenommen wurde. Stattdessen beschränken sich Aussagen auf die Testperformance (s.o.)</p> <p><u>Testgüte/Testperformance:</u> Unsere Auswertung beschränkt sich, wenn nicht anders beschrieben, auf die Ergebnisse in der 1. Screening-Runde. Bei der Darstellung ist zu beachten, dass in der Studie Tumore sowohl zusammenfassend, als auch unterteilt in „ovarian cancers of limited malignant potential“ („Low malignant potential“-Tumore, LMP) und „maligne Tumoren“ ausgewertet wurden. Die Abklärung der Screeningtest-Positiven erfolgte durch Oophorektomie (laparoskopisch oder laparotomisch), vorher stattgefunden Abklärungsdiagnostik bleibt unklar. Unklar ist ebenfalls die Verifizierung der Screen-Negativen (Ermittlung der „non-screen-detected“ Fälle), die über eine jährliche schriftliche Befragung lief, die aber mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit unvollständig geblieben ist: Es wird angenommen, dass durch dieses Follow-up Krebsfälle nicht berichtet worden sind bzw. im Rahmen der Studie „unentdeckt“ blieben. Denkbar ist aber ebenfalls, dass es durch die Befragung zu fälschlich als Zielerkrankung klassifizierten Fällen kam. Die Schätzung der Sensitivität ist daher nur bedingt aussagekräftig. Ergebnisse zu non-screen-detected-Fällen finden sich nur bezüglich der Gesamtinzidenz über die gesamte Studienlaufzeit (s.u.). Im ersten Screening-Jahr nahmen 28.746 Frauen an den Screeninguntersuchungen teil. Die Inzidenz im ersten Jahr ist nicht berichtet; die Gesamtinzidenz bis zur 5. Screeninguntersuchung betrug 89 Fälle in der Population von 34.261 Frauen (260/HT pro 4 Jahre ~ 65/HT pro Personenjahr; s.u.: unvollständiges FU, d.h. ggf. höhere Inzidenz).</p> <p><u>Recall/Yield/Positiv-Prädiktive Werte (PPV):</u> Test-Positiv (TVS) waren im ersten Jahr 4,6%, leicht geringere Raten folgten in den Jahren 2-4 (2,9% in Jahr 4). Eine OP erfolgte im ersten Jahr bei 41% der auffälligen TVS, später bei geringeren Anteilen (17-24%). Im Screening wurden unter den 28.746 Frauen im ersten Screening 21 Tumore bzw. 12 invasive Karzinome entdeckt (73 bzw. 41/HT). Der PPV des 1. Screening-Tests im ersten Screening-Jahr betrug 12/1.309 (0,9%, d.h. unter 110 Testpositiven Frauen nur 1 mit Karzinom). Der PPV für die Indikationsstellung zur OP lag bei 12/531 (2,3%, d.h. unter 44 Operierten 1 mit Karzinom).</p>
--	---	---

		<p><u>Sensitivität:</u> Über Falsch-Test-Negative finden sich in der Publikation nur Angaben für das gesamte Screening-Programm (CA125 und TVS über den Verlauf mehrerer Jahre), wobei die Vollständigkeit der Nachbeobachtung nicht gesichert ist (vermutlich nicht vollständig, optimistisch verzerrte Sensitivität). Von 89 insgesamt aufgetretenen Tumoren wurden 60 im Programm entdeckt, davon nur 33 durch die TVS-Untersuchung („Sensitivität der <i>angebotenen</i> US“: 33/89 ~ 37%). Berücksichtigt man allerdings, dass unentdeckte Fälle in 10 Fällen bei Frauen auftraten, die nie bzw. im Jahr des inzidenten Krebses nicht an am Screening teilgenommen hatten, ergibt sich eine bessere „Sensitivität“ der Untersuchung (33/64; ~ 52%).</p> <p><u>Stadienverteilung:</u> Angaben für das gesamte Screening-Programm (3 Jahre) zeigen, dass durch TVS vor allem frühe Stadien gefunden wurden (10/14 ~ $\frac{2}{3}$ im Stadium I/II). Unter den 10 „nie gescreenten“ und unter den 19 Intervallkarzinomen waren nur jeweils $\frac{1}{10}$ im frühen Stadium (2 von 10 und 2 von 19).</p> <p><u>Ergänzung von TVS durch CA125:</u> Durch die parallele Testung von TVS und CA125 (testpositiv, wenn einer der beiden Tests positiv war) wurde die Sensitivität des Programms erhöht. CA125-positive Fälle waren insbesondere (bereits) Tumore in späten Stadien (III, IV).</p> <p><u>Evidenz zum Schaden</u> Es wurden keine Daten zum (psychischen oder physischen) Schaden durch Test und Folgediagnostik erhoben bzw. es werden keine berichtet. Schaden lässt sich nur durch die Zahl „Falsch-Positiver“ Fälle (induzierte Diagnostik; überflüssige OP) ableiten. Für die Interpretation „überflüssiger“ Oophorektomien ist dabei ggf. zu bedenken, dass die Indikationsstellung zur OP u.a. abhängig vom Alter der Frauen sein könnte (hier: 55 und älter).</p>
<p>Menon U 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). <i>Lancet Oncol</i>, 2009; 10 (4): 327-340</p>	<p>3-armiges RCT (UKCTOC-Studie; UK) Population: Gesunde Frauen, 50-74 Jahre; Intervention: Screening-Programm (jährliches Screening: TVS oder „MMS“: multimodales Screening (CA125+TVS) als Screening-Test; Kontrolle: keine Intervention; Geplante Endpunkte: Inzidenz, Mortalität (FU bis Dez. 2014); berichtete Endpunkte: OCA-Inzidenz inkl. Tuben-CA (Stadienverteilung) aus dem Interventionsarm aus</p>	<p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Die Studie läuft derzeit noch (Einschluss 2001 – 2005; Screening-Angebot bis Ende 2011, FU bis Ende 2014 geplant). Aus den vorliegenden Studienergebnissen sind keine Aussagen zum Nutzen ableitbar. Stattdessen erfolgen die Ergebnisdarstellungen zur Orientierung über die Testperformance der Maßnahme, wobei im TVS-Arm an der ersten Screening-Untersuchung 48.230 (95,2% der eingeladenen) Frauen teilnahmen, die die Grundlage der Auswertung darstellen.</p> <p><u>Testperformance:</u> Bei der Interpretation der Ergebnisse beider Studienarme ist somit grundsätzlich zu berücksichtigen, dass auch im TVS-Arm vor OP im Rahmen der klinischen Untersuchung CA125 gemessen sowie grundsätzlich spezifische Anschlussdiagnostik durchgeführt</p>

	<p>dem ersten Jahr; FU anhand Register-Linkage</p>	<p>werden konnte bzw. sollte, die großen Einfluss auf die Testperformance ausübt. Bei auffälligem TVS erfolgte vor Indikationsstellung zur OP immer die Testwiederholung und bei Bedarf weiterer Untersuchungen (CDI, bei TVS-Gruppe die CA125-Bestimmung, u.a.). Empfohlene operative Maßnahme ist die bilaterale Salpingo-Oophorektomie (Entnahme von Eierstöcken und der bzw. Teilen der Eileiter). Bezüglich der Endpunkte sind Fälle von Peritoneal-CA ausdrücklich nicht als „OCA“ mitgezählt worden (<i>laut Autoren in vielen anderen Studien der Fall</i>), wohingegen LMP-Tumore mitgezählt, aber differenziert dargestellt worden sind, da die Bedeutung der LMP-Tumore im Sinne klinisch relevanter Tumore kritisch zu diskutieren ist (Autopsie-Studien zeigen bei 15,4% postmenopausaler Frauen mit nicht OCA-Todesursache Zysten; die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei LMP-Tumor wird auf >95% geschätzt). <u>Recall / Yield/ PPV:</u> 5.779 der 48.230 Frauen, die an dem ersten Screening teilgenommen hatten, hatten einen positiven ersten TVS-Befund (12%). Bei 845 der 48.230 Frauen (1,8%) bzw. der 5.779 im 1. Test Positiven (14,6%) erfolgte eine OP. Hierdurch wurden 45 Tumore identifiziert, u.z. 20 borderline-Tumore (LMS) und 25 invasive OCA. Zusammenfassend – mit neben dem Screening gefundenen Tumoren – kam es innerhalb des ersten FU-Jahres zu insgesamt 33 invasiven OCA (Inzidenz: 68/HT), bei Berücksichtigung der LMP-Fälle insgesamt 53 Tumore (Inzidenz: 110/HT in einem bzw. im ersten Jahr nach Screening). <u>Prädiktive Werte:</u> Bei Betrachtung nur der invasiven Neoplasien betrug der PPV des 1. Tests 0,4% (25/5.779; Interpretation: unter ca. 230 auffälligen ersten Screening-Tests nur 1 Frau mit invasivem Karzinom) und ein PPV nach weiterer (nicht-invasiver) Abklärung/Indikationsstellung zur OP ca. 3% (25/845; Interpretation: unter ca. 34 Operierten 1 Frau mit Karzinom). Bei Berücksichtigung der LMS-Fälle sind die PPV ungefähr fast doppelt so hoch – so betrug der PPV des 1. Tests ca. 0,8% (Interpretation: unter 128 Testauffälligen eine Frau mit maligner Neoplasie); der PPV der Indikation zur OP ca. 5,3% (Interpretation: unter 19 Operierten 1 Frau mit maligner Neoplasie).] <u>Sensitivität:</u> In der Gruppe der TVS-Gescreenten traten 8 Intervallkarzinome auf (alle invasiv), woraus sich eine Sensitivität von ~85% ergibt (45/53; KI: [73% – 92%]) bzw. von ~76% (25/33; KI: [59% – 87%]) ohne LMP-Fälle/nur invasive Tumore. <u>Stadienverteilung:</u> Unter TVS-basiertem Screening wurden, verglichen mit der MMS-Strategie, viele Borderline-Tumore (LMP-Fälle) gefunden (20/45). „Frühe Stadien“ (I und II) unter invasiven Karzinomen machten bei beiden Strategien TVS/MMS) ca. ½ der</p>
--	--	---

		<p>Fälle aus.</p> <p><u>Vergleich TVS- mit MMS-Screeningstrategie:</u> Durch die sequenzielle Testung CA125 und TVS wurde die Spezifität des Programms erhöht, was mit besseren PPV einhergeht (z.B. PPV der OP: 35% (nur invasive OCA); 43% (inkl. LMP-Tumore). Die Sensitivität war in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Die Stadienverteilungen unterschieden sich in den Studienarmen nicht (signifikant) voneinander, aber es wurden im TVS-Arm mehr LMS-Tumore entdeckt (20 vs. 8).</p> <p><u>Evidenz zum Schaden:</u> Schadenspotenzial wird in „unnötigen“ OPs/Risiken der OP gesehen und die Daten hierzu ausgewertet. In der TVS-Gruppe erfolgte bei 845 Frauen eine OP, und zwar in 787 Fällen bei Frauen mit „benignem“ Befund (d.h. bei gesundem Ovar bzw. benigner Neoplasie) und in 45 Fällen bei Frauen mit einem Tumor des Ovars, der nicht eindeutig als gutartig klassifiziert werden konnte (invasiver Krebs und LMP-Tumore) bzw. 12 Frauen mit einem anderen peritonealen Tumor. Im Arm MMS war die Häufigkeit der Abklärungsdiagnostik bei nachträglich als „Fehlalarm“ erkannten Fällen geringer (n=51). In beiden Interventionsarmen erlitten ca. 3% (24 der 834 falsch positiven Fälle; 95%-KI [1,9% – 4,2%]) eine schwerwiegende Komplikation (z.B. Perforationen, tiefe Beinvenen-Thrombosen/Embolien u.a.). Generell muss die Rate „überflüssiger“ diagnostischer Maßnahmen jedoch als noch höher als dargestellt eingeschätzt werden. So wird von den Studienautoren die Notwendigkeit der Entdeckung bzw. Entfernung von LMP-Tumoren kritisch diskutiert. Derzeit ist auch unter Experten unklar, in wie weit bzw. wie häufig es sich in diesen Fällen nur um „Pseudoerkrankungen“ („Überdiagnosen“) handelt, deren Entdeckung ebenfalls „überflüssig“ ist, da sie (unentdeckt) möglicherweise nicht von klinischer Relevanz sind.</p>
<p>Kobayashi H et al.: A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. Int J Gynecol Cancer, 2008;18(3): 414-420</p>	<p>RCT (Japan) Intervention: Screening-Programm (jährliches Screening ; sequenzieller Ultraschall (US) und CA125); Kontrolle: kein Screening; Population: asymptomatischen postmenopausale Frauen; Berichtete Endpunkte: OCA-Inzidenz (inkl. Stadienverteilung), FU erfolgte über Krebsregister-Linkage</p>	<p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Da in der Studie lediglich Ergebnisse zur Inzidenz dargestellt werden, nicht zu patientenrelevanten Endpunkten (Daten zur Mortalität), sind keine direkten Aussagen zum Nutzen möglich. Orientierend werden die Studiendaten aus dem Screening-Arm (Inzidenz) dargestellt, um die Testperformance zu beschreiben. Es sind (teilweise) separate Ergebnisse für die US-Untersuchung ableitbar. Bezüglich der Stadienverteilung können die Ergebnisse aus dem Screening- mit denen aus dem Kontrollarm verglichen werden. <u>Testperformance.</u> Studienteilnehmer waren postmenopausale Frauen (medianes Alter 58 Jahre), die ein</p>

		<p>Krankenhaus zur Inanspruchnahme von u.a. gynäkologischer Früherkennungsuntersuchungen aufgesucht haben. Zwischen 1985 und 1999 wurden 82.487 Frauen randomisiert (41.688 in den „Screeningarm“). Möglicherweise handelte es sich bei den Studienteilnehmerinnen um eine besondere Selektion („healthy screenee“), was ggf. zu einer überoptimistischen Schätzung z.B. der Stadienverteilung führen könnte. Alle Frauen im Interventionsarm erhielten mind. ein Screening. Das FU umfasste 3 bis 14 Jahre, wobei die Screening-Inanspruchnahme über die Jahre abnahm (5. Jahr: 56%). <i>Es bleibt unklar</i>, ob die Berichterstattung der Ergebnisse nur für die erste Screening-Runde stattfindet („...women screened at the first screening round plus recall during the study period“) bzw. zu welchem Zeitpunkt die Krebsfälle erhoben worden sind (innerhalb des 1. Jahres/später)</p> <p><u>Falsch Negative/Sensitivität:</u> Im Screening-Arm wurden von insgesamt 35 Krebsfällen (84/HT) 27 im Screening entdeckt, 24 aufgrund Auffälligkeiten im US. Die beobachtete Sensitivität des Screenings lag somit bei nur 77% (95%-Konfidenzintervall [61%-88%]) bzw. die Sensitivität des US bei 69% ([52% - 81%]).</p> <p><u>Recall/Yield/PPV:</u> 2,4% der Frauen im Interventionsarm hatten beim ersten Screening einen (auffälligen) Tumorbefund (1004/41.688; Befunde: adnexal mass; benigne/maligne Tumore). Ggf. nach weiterer Diagnostik wurde bei ca. einem Drittel der auffälligen Frauen eine Oophorektomie durchgeführt (305/1.004). Bei nur 26 entwickelte sich ein OCA (2 davon außerhalb des FU). Der PPV des US lag damit bei ca. 2,6% (26/1.004). Der PPV der Indikationsstellung lag damit bei ca. 7% (24/305).</p> <p><u>Stadienverteilung:</u> In der Studie konnten Stadien der Krebsfälle in der Kontrollgruppe (kein Screening, Inzidenz: 32/40.799) und Screeninggruppe (s.o.: 35/41.688 verglichen werden. Es zeigte sich in der Screeninggruppe eine Verschiebung zugunsten früher Karzinome mit insgesamt potenziell besserer Prognose: OCA im Stadium I waren 12 der 32 Fälle im Kontrollarm (ca. 38%) gegenüber 18 von insgesamt 35 Krebsfällen im Screeningarm (51%). Die Betrachtung nur der <i>durchs Screening gefundenen</i> Fälle ergäbe eine überoptimistische Schätzung der Stadium I-Fälle im Screeningarm (17 von 27 Fällen bzw. 63%).</p> <p><u>Evidenz zum Schaden:</u> In der Studie wurden keine Erhebungen zu Risiken durch Test bzw. Anschlussdiagnostik oder Therapie durchgeführt. Schaden durch das Screening wird auf falsche Testergebnisse,</p>
--	--	--

IGeL-Monitor

		insbesondere falsch-Positive bezogen (s.o., insbesondere Ergebnisse zu PPV).
--	--	--