IGeL-Monitor

Ultraschall der Eierstöcke zur Krebsfrüherkennung

Evidenzsynthese – aktualisierte Fassung

Aktualisierung

Es handelt sich um eine Aktualisierung der Erstbewertung (Evidenzsynthese 1.0) der Ultraschalluntersuchung der Eierstöcke zur Krebsfrüherkennung.

In die Erstbewertung aus Januar 2012 gingen die Ergebnisse aus mehreren identifizierten Reviews ein, die im Wesentlichen zwei große internationale RCTs (PLCO- und UKCTOCS-Studie) sowie ein japanisches RCT (SCSOCS –Studie) zur Thematik einschlossen. Nur aus der PLCO-Studie lagen zum damaligen Zeitpunkt Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens vor, die beiden anderen RCTs lieferten Erkenntnisse zur Testperformance sowie zur Bewertung des Schadens.

In der Aktualisierungsrecherche, die im Juni 2014 durchgeführt wurde, sollte die Frage beantwortet werden, ob sich aufgrund aktueller Literatur eine Veränderung der Erstbewertung ergibt. Im Rahmen dieser Recherche (Suchzeitraum ab August 2011) wurde eine potentiell relevante Übersichtsarbeit (Reade 2013), eine S3-Leitlinie sowie ein Bericht der AHRQ identifiziert. Die in den Arbeiten getroffenen Aussagen beziehen sich im Wesentlichen auf die Ergebnisse der PLCO, der UKCTOCS sowie der japanischen SCSOCS-Studie, die bereits in die Erstbewertung eingegangen sind. Neue Daten aus der PLCO bzw. Daten zur Bewertung des Nutzens aus den beiden anderen RCTs liegen nicht vor. Die identifizierten Arbeiten liefern für unsere Aktualisierung im Vergleich zur Erstbewertung keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Bewertung des Nutzens und Schadens. Die bisherige Bewertung (siehe unten) behält somit ihre Gültigkeit.

Datenlage:

Zu unserer Fragestellung nach dem Nutzen- und Schadenspotenzial der Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung des Eierstockkrebses wurden vier systematische Reviews berücksichtigt, 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 Nutzennachweis 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.

Darüber hinaus wurde auf Grundlage der in den vier Reviews dargestellten Literatur und drei aktuellen Publikationen zu RCTs Studienergebnisse mit dem Ziel ausgewertet, Erkenntnisse über die sogenannte Testperformance (s.u.) und über die Stadienverteilung gefundener Tumore zu gewinnen. 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:

Derzeit liegt 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 krebsspezifischen 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 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
Ergänzend zu den Auswertungen der PLCO-Studie werden die orientierenden Betrachtungen zum potenziellen Nutzen und Schaden der Ultraschalluntersuchung dargestellt. 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 Stadien 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 für die Nutzen-Schaden-Bewertung der Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms nur Studienergebnisse aus einer großen randomisierten Studie vor: Hieraus lassen sich keine Hinweise auf einen Nutzen, sondern nur Belege für einen mindestens geringen Schaden ableiten.

Endgültige Ergebnisse aus zwei weiteren großen randomisierten kontrollierten Studien stehen noch aus. Doch auch deren vorläufige Ergebnisse zur Testperformance zeigen, 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.