



## He4 und CA 125: Kombinierte Tumormarker des Ovarialkarzinoms im ROMA-Index

Das Ovarialkarzinom steht an 5. Stelle der Krebserkrankungen der Frau und hat in fortgeschrittenen Stadien eine sehr ungünstige Prognose. Eine Früherkennung wird durch die unspezifische Symptomatik erschwert. Der Tumormarker CA 125 kann auch bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen (Endometriose, funktionelle Zysten etc.) erhöhte Werte aufweisen. Bei vergleichbarer Empfindlichkeit (Sensitivität) zeichnet sich der neue Marker HE4 durch weniger falsch erhöhte Ergebnisse bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen aus. Die beste Aussagekraft hat aber die Kombination der beiden Marker: Die Werte für CA125 und HE4 werden in einem aus Studiendaten abgeleiteten Modell zum ROMA-Index (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) verrechnet. Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms bei Nachweis eines ovariellen Tumors an. Wie bei allen anderen Tumormarkern auch, ist anlassfreies Screening nicht sinnvoll. Die Erstellung des ROMA-Index ist aber ein verbessertes Instrument der Labordiagnostik, Hochrisikopatientinnen mit klinisch und sonografisch suspekten Befunden frühzeitig zu identifizieren, einer leitliniengerechten Therapie zuzuführen und zielgerichtet im Verlauf zu überwachen.

### Epidemiologie und Klinik

Das Ovarialkarzinom steht in Deutschland mit ca. 9600 Neuerkrankungen pro Jahr an 5. Stelle der Krebserkrankungen der Frau. Bereits bei der Erstmanifestation werden in 70% der Fälle fortgeschrittene Tumorstadien mit ungünstiger Prognose diagnostiziert (5-Jahres-Überlebensrate < 40%). Dagegen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate in Frühstadien > 80%, was die besondere Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose unterstreicht. Leider sind die Symptome zunächst unspezifisch (Gewichtsabnahme, Zunahme des Bauchumfangs, Meteorismus, veränderte Stuhlgewohnheiten) und führen zur Diagnoseverschleppung und verzögerter Therapie. Die aktuelle Literatur betont den prognoserelevanten Aspekt der frühzeitigen Zuweisung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom zur leitliniengerechten Therapie an Zentren mit gynäkologisch-onkologischem Schwerpunkt. Verdächtige Befunde bei der gynäkologischen Untersuchung und Transvaginal- und Abdominalsonographie bedürfen der weiteren Abklärung. Effektive Screeningmaßnahmen zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms bei klinisch unauffälligen Frauen sind dagegen nicht bekannt.

### Labordiagnostik bei Ovarialtumoren

Zunächst empfiehlt sich bei der prämenopausalen Frau oder bei unklarem Menopausenstatus der Ausschluss einer Schwangerschaft. Der Verdacht auf eine entzündliche Genese lässt sich durch den Nachweis einer Leukozytose, erhöhter Entzündungsparameter (z.B. CRP) und direkten oder indirekten Erregernachweis erhärten.

Die meisten Tumormarker verfügen nicht über eine ausreichende Sensitivität zur Erkennung von Frühstadien einer Tumorerkrankung. Umgekehrt können diverse benigne Erkrankungen zu erhöhten Werten und dadurch eingeschränkter Spezifität führen.

Auch bei dem lange als Tumormarker der ersten Wahl für Ovarialkarzinome etablierten CA 125 können erhöhte Werte durch etliche benigne und maligne Erkrankungen verursacht werden. Tab. 1 gibt eine Übersicht der häufigsten Ursache einer CA 125 Erhöhung.

Tab. 1: Ursachen erhöhter CA 125 Konzentrationen

Maligne Ursachen	Benigne Ursachen
Epitheliale Ovarialkarzinome	Endometriose, Adenomyosis uteri, Myome
Zervix-, Tuben-, Endometriumkarzinom	Funktionelle Ovarzysten
Keimzelltumore	STD/PID/Entzündung
Mamma-, Kolon-, Bronchial-, Pankreaskarzinom	Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz
	Menstruation

Ein neuer Tumormarker mit deutlich höherer Spezifität ist das HE4 (humanes Epididymis-Protein 4), welches im Serum von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden kann. Die häufigsten benignen Erkrankungen (Endometriose, Myome und funktionelle Zysten) gehen aber im Gegensatz zum CA 125 nicht mit erhöhten HE4-Werten einher.

Tab. 2: Ursachen erhöhter HE4 Konzentrationen.

Maligne Ursachen	Benigne Ursachen
Epitheliale Ovarialkarzinome	Herzinsuffizienz
Zervix-, Endometriumkarzinom	Rauchen (bis 30% höhere Werte)
Gastrointestinale Tu. und Blasenkarzinom	Niereninsuffizienz (Kreatinin >1,3 mg/dl)

Die beste Aussagekraft in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms ergibt sich bei einer kombinierten Bewertung beider Tumormarker. In einem aus umfangreichen klinischen Studien abgeleiteten Modell werden die CA 125- und HE4-Werte zum ROMA-Index (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)

verrechnet. Dieser gibt, getrennt für prä- und postmenopausalen Status, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms bei Nachweis eines ovariellen Tumors an. Die Vorhersagekraft des ROMA-Index ist bei postmenopausalen Frauen insgesamt besser als bei prämenopausalen. Bemerkenswert ist aber der auch bei prämenopausalen Frauen hohe negative Vorhersagewert von > 95% (postmenopausal > 90%): Bei negativem CA 125, HE4 und ROMA-Index ist das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms sehr unwahrscheinlich.

## Verlaufskontrolle

In der Verlaufskontrolle ist eine ausbleibende Normalisierung der Tumormarker CA 125 und HE4 binnen vier Wochen nach Abschluss der Primärtherapie mit schlechter Prognose assoziiert. Der Wiederanstieg von Tumormarkern weist auf ein Rezidiv hin, bevor eine erneute klinische Manifestation erfolgt. Für HE4 wird beschrieben, daß es bei Tumorrezidiven 4-8 Monate früher als CA 125 ansteigt. Bei Ovarialkarzinomen vom mucinösen Subtyp finden sich nur in ca. 50% der Fälle erhöhte CA 125-Werte. Hier erscheint das HE4 empfindlicher, allerdings sind die beobachteten Werte niedriger als beim serösen Subtyp. In dieser Situation kann die ergänzende Bestimmung eines Mucinmarkers der zweiten Linie (CA 15-3, CASA oder CA 72-4) sinnvoll sein.

## Bewertung von Ovarialtumoren

Aus einer großen prospektiven klinischen Studie (PLCO Cancer Screening Trial) ist bekannt, dass die Tumormarker CA 125 und HE4 zu einem Zeitpunkt mehr als sechs Monate vor der klinischen Manifestation eines Ovarialkarzinoms noch keine Vorhersage ermöglichen. Insbesondere bei sehr geringer Tumorlast bleiben die Tumormarker negativ. Daher ist das anlassfreie Screening mit diesen Tumormarkern fachlich nicht empfehlenswert und kein Bestandteil der kassenärztlichen Versorgung.

Bei Vorliegen eines noch nicht spezifizierten Ovarialtumors wurde bisher eine Risikobewertung im Sinne des Risk of Malignancy Index (RMI) empfohlen, bei dem der Menopausenstatus, CA 125-Konzentration und ein Sonografie-Score verrechnet werden. Der ROMA-Index benötigt dagegen keinen Sonografie-Score. Im Performance-Vergleich zwischen RMI und ROMA war der alleinige ROMA-Index besser geeignet, Frauen mit epithelalem Ovarialkarzinom zu identifizieren. Die Referenzbereiche sind methodenabhängig. Bei den in unserem Labor verwendeten Tests der Firma Roche gehören Patientinnen mit einem ROMA-Index prämenopausal  $\geq 11.4\%$  oder postmenopausal  $\geq 29.9\%$  zu einer Hochrisiko-Gruppe, die von der Zuweisung zu einem Zentrum mit gynäkologisch-onkologischem Schwerpunkt zur weiteren Abklärung profitiert.

**Tab. 3:** Gemeinsame Interpretation von CA 125 und HE4 Werten. Zusätzlich wird aus beiden Werten der ROMA-Index berechnet, der eine Risikowahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms angibt.

	CA 125 unauffällig	CA 125 erhöht
HE4 unauffällig	Benigne Erkrankung wahrscheinlich	Benigne Erkrankung wahrscheinlich (z. B. Endometriose, funkt. Zysten)
HE4 erhöht	Maligne Erkrankung wahrscheinlich	Maligne Erkrankung wahrscheinlich

## Fazit

Die Tumormarker CA 125 und HE4 zeigen eine vergleichbare Nachweisempfindlichkeit für ein Ovarialkarzinom. Beim mucinösen Subtyp sind die Mucinmarker CA 15-3, CASA oder CA 72-4 besser geeignet, jedoch sind auch erhöhte HE4-Werte zu erwarten. Wichtige benigne Ursachen falsch erhöhter CA 125-Konzentrationen (z. B. Endometriose, Zysten) führen dagegen nicht zu erhöhten HE4-Werten (höhere Spezifität). Die beste Aussage erlaubt eine gemeinsame Bewertung von CA 125 und HE4 im ROMA-Index. Beim sonografischen Nachweis von suspekten Ovarialtumoren hat der ROMA-Index das Potential, Hochrisikopatientinnen frühzeitig zu identifizieren und einer leitliniengerechten Therapie zuzuführen.

## Anforderung und Untersuchungsmaterial

**Anforderung:** CA 125, HE4 oder ROMA-Index  
**Material:** Ein Vollblut-Röhrchen (Serum)

Bei ärztlicher Indikation sind alle erwähnten Laboruntersuchungen für Privat- und Kassenpatientinnen verfügbar.

## Literatur

- Anastasi E, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2010;31:113
- Burges A, Schmalfeldt B. Ovarialkarzinom - Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl.* 2011;108:635
- Cramer DW, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4:365
- Escudero JM, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem.* 2011;57:1534
- Huhtinen K, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 2009;100:1315
- Molina R, et al., HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011;32:1087
- Moore RG, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol.* 2011;118:280
- Moore RG, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:228.e1
- Moore RG, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112:40