

HE4 und CA 125: Kombinierte Tumormarker des Ovarialkarzinoms im ROMA-Index

Das Ovarialkarzinom steht mit der Häufigkeit an 8. Stelle der Krebserkrankungen der Frau und hat in fortgeschrittenen Stadien eine sehr ungünstige Prognose. Eine Früherkennung wird durch die unspezifische Symptomatik erschwert. Der Tumormarker Cancer Antigen 125 (CA 125) kann auch bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen (Endometriose, funktionellen Zysten etc.) erhöhte Werte aufweisen. Bei vergleichbarer Sensitivität zeichnet sich der Tumormarker Human Epididymis Protein 4 (HE4) durch weniger falsch erhöhte Ergebnisse bei gutartigen gynäkologischen Erkrankungen aus. Die beste Aussagekraft hat die Kombination der beiden Marker: die Werte für CA 125 und HE4 werden zum Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA-Index) verrechnet. Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms bei Nachweis eines ovariellen Tumors an. Wie bei allen anderen Tumormarkern auch, ist ein anlassfreies Screening nicht sinnvoll. Die Erstellung des ROMA-Index ist 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. 6.700 Neuerkrankungen im Jahr 2022 in der Häufigkeit an 8. Stelle der Krebserkrankungen der Frau. Bereits bei der Erstmanifestation werden in 76 % der Fälle fortgeschrittene Tumorstadien (III + IV) mit ungünstiger Prognose diagnostiziert. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 44 %. Dagegen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Frühstadium (I) > 90 %, was die besondere Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose unterstreicht. Leider sind die Symptome zunächst unspezifisch (Gewichtsabnahme, Zunahme des Bauchumfangs, Meteorismus, veränderte Stuhlgewohnheiten). Dies führt 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

Der Verdacht auf eine entzündliche bzw. infektiöse Genese lässt sich durch laborchemischen Nachweis 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 Ursachen einer CA 125-Erhöhung. Ein neuer Tumormarker mit deutlich höherer Spezifität ist das HE4, welches im Serum von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden kann. Die häufigsten benignen Erkrankungen gehen aber im Gegensatz zum CA 125 nicht mit erhöhten HE4-Werten einher.

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 verrechnet. Dieser gibt, getrennt für prä- und postmenopausalen Status, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms bei Nachweis eines ovariellen Tumors an. Die Sensitivität des ROMA-Index ist bei postmenopausalen Frauen mit 93 % insgesamt besser als bei prämenopausalen mit 82 %. Bemerkenswert ist aber der auch bei prämenopausalen Frauen hohe negative Vorhersagewert von > 98 % (postmenopausal > 95 %): Bei negativem CA 125, HE4 und ROMA-Index ist das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms sehr unwahrscheinlich.

Tab. 1: Ursachen erhöhter CA 125-Konzentrationen

Maligne Ursache	Benigne Ursache
Epitheliale Ovarialkarzinome	Endometriose, Adenomyosis uteri, Myome
Zervix-, Tuben-, Endometriumkarzinome	Funktionelle Ovarzysten
Keimzelltumore	STD/PID/Entzündung/ Adnexitis
Mamma-, Kolon-, Bronchial-, Pankreaskarzinome	Lebererkrankungen, Nieren-/ Herzinsuffizienz, Autoimmunerkrankungen
	Menstruation

Tab. 2: Ursachen erhöhter HE4-Konzentrationen

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

Verlaufskontrolle

Für HE4 wird beschrieben, dass es bei Tumorrezidiven 5-8 Monate früher als CA 125 ansteigen kann. In einigen Studien wurde aber auch von einem CA 125-Anstieg bereits 2-5 Monate vor der radiologischen Erkennung berichtet. Durch die simultane Bestimmung beider Parameter kann somit eine Identifizierung von Patientinnen mit Rezidiv gelingen, die bei einem alleinigen Nachweis von nur einem Parameter womöglich nicht erkannt worden wären. Die ergänzende Bestimmung eines Mucinmarkers der zweiten Linie (CA 15-3 oder CA 72-4) kann je nach pathologischem Subtyp sinnvoll sein.

Bewertung von Ovarialtumoren

Nach neusten Erkenntnissen könnte ein regelmäßiges Screening mit CA 125 für Frauen mit genetisch erhöhtem Risiko auf ein Ovarialkarzinom (v. a. BRCA1- oder BRCA2-Mutationen), die sich gegen eine prophylaktischen Operation entscheiden, eine Alternative darstellen. Das anlassfreie Screening mit diesen Tumormarkern ist fachlich nicht empfehlenswert und kein Bestandteil der kassenärztlichen Versorgung. 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 Hochrisikogruppe, die von der Zuweisung zu einem Zentrum mit gynäkologisch-onkologischem Schwerpunkt zur weiteren Abklärung profitiert.

Fazit

Die Tumormarker CA 125 und HE4 zeigen eine vergleichbare Nachweisempfindlichkeit für ein Ovarialkarzinom. Beim mucinösen Subtyp sind die Mucinmarker CA 15-3 oder CA 72-4 besser geeignet, jedoch sind auch hier 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.

Anforderung und Untersuchungsmaterial

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
HE4 erhöht	Maligne Erkrankung wahrscheinlich	Maligne Erkrankung wahrscheinlich

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 Apr;31(2):113-9. doi: 10.1007/s13277-009-0015-y. Epub 2010 Jan 23. PMID: 20358424.
- 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. doi: 10.1373/clinchem.2010.157073. Epub 2011 Sep 20. PMID: 21933899
- 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 Dec;32(6):1087-95. doi: 10.1007/s13277-011-0204-3. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21863264; PMCID: PMC3195682.

- 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 Sep;203(3):228.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.043. Epub 2010 May 14. PMID: 20471625; PMCID: PMC3594101.
- González-Martín A, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Oct;34(10):833-848. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37597580
- Li F, et al. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012 Jun 19;12:258. doi: 10.1186/1471-2407-12-258. PMID: 22712526; PMCID: PMC3443004.
- Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Langfassung (Version 6.0). Oktober 2024. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom>, aufgerufen am 06.01.2025
- Skates SJ, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res.* 2017 Jul 15;23(14):3628-3637. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2750. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28143870; PMCID: PMC5726402

Stand: 01/2025

