

# Tumormarker bei Ovarialkarzinomen

**Prof. Dr. med. Jalid Sehouli**

Stellv. Direktor und leitender Oberarzt

Leiter des Europäischen

Kompetenzzentrum Eierstockkrebs

Frauenklinik Charité Campus Virchow  
Klinikum

## FOCUS

# Tumormarker bei Ovarialkarzinomen

Unter allen genitalen Krebserkrankungen ist das Ovarialkarzinom die häufigste relative Todesursache bei Frauen in den Industriestaaten. In den letzten 20 bis 30 Jahren blieb die Inzidenzrate für Ovarialtumore nahezu unverändert, bei gleichzeitiger Abnahme der Mortalität. Trotz Verbesserung der operativen und medikamentösen Therapie ist die Gesamtprognose insgesamt unbefriedigend. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen im frühen Stadium I beträgt bis zu 90 %, wohingegen diese im Spätstadium (III/IV) auf bis zu 10–25 % reduziert ist.

**Maligne Tumore des Ovars** werden in über 70 % der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da sie zu Beginn der Erkrankung symptomarm sind und effektive Früherkennungsmethoden fehlen. Eine verbesserte Frühdiagnose kann potenziell das klinische Outcome erheblich verbessern.

Im klinischen Alltag wird eine Vielzahl unterschiedlichster diagnostischer Verfahren präoperativ bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Ovarialkarzinom eingesetzt. Da die Symptome häufig primär sehr uncharakteristisch und unspezifisch sind, werden in der klinischen Praxis je nach dem Leitsymptom und der Erfahrung des zuerst von der Patientin aufgesuchten Arztes unterschiedliche Diagnoseverfahren eingesetzt.

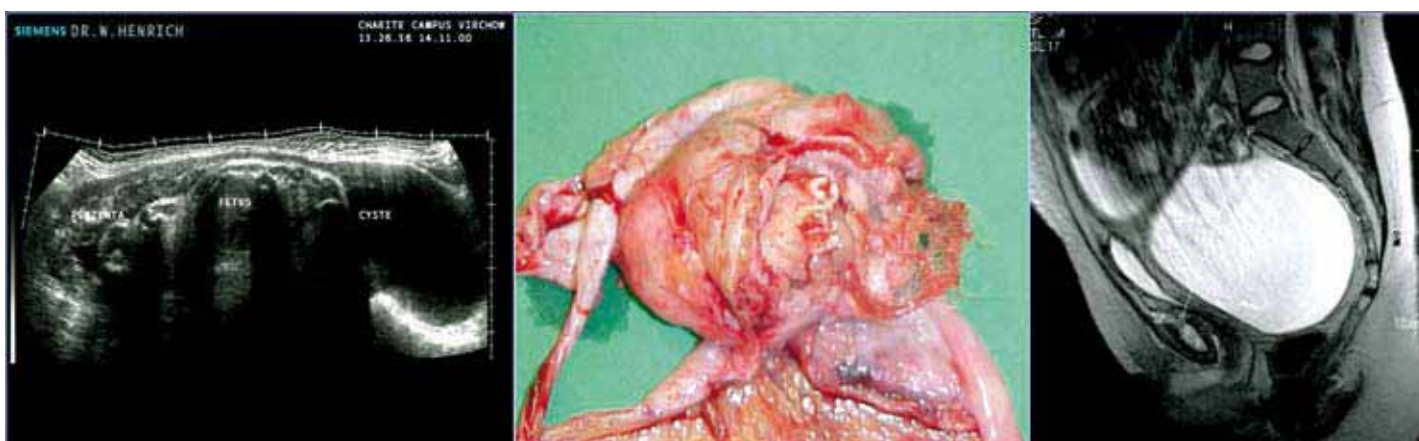
Die einzelnen diagnostischen Methoden unterscheiden sich dabei teilweise erheblich in der Belastung der Patientinnen, dem logistischen Aufwand und in den Kosten. Trotz der breiten klinischen Anwendung der Diagnoseverfahren liegen in der Literatur nur wenige Studienergebnisse vor, die prospektiv die einzelnen Untersuchungsmethoden direkt miteinander verglichen haben. Die Aussagefähigkeit der Ergebnisse, die meist retrospektiv und monozentrisch erhoben wurden, ist

aufgrund der Patientinnenselektion erheblich limitiert. Die infrastrukturellen Voraussetzungen, wie die Möglichkeit und Kompetenz zur Durchführung von multiviszeralen Operationen, haben somit erheblichen Einfluss auf die Wahl der präoperativen Untersuchungen. So liegt die Darmresektionsrate beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom bei etwa 40–50 %, so dass per se trotz negativer Befunde in der Koloskopie oder Magen-Darm-Passage darmchirurgische Eingriffe geplant werden müssen. In vielen Zentren wird daher konsequenterweise auf derartige routinemäßige präoperative Untersuchungen verzichtet.

Verschiedene Verfahren werden neben der gynäkologischen Palpationsuntersuchung zur Diagnostik des Ovarialkarzinoms eingesetzt. Hierzu zählen:

- Bestimmung von serologischen Markern (z. B. CA 125)
- vaginale und abdominale Sonographie
- Computertomographie
- Magnetresonanztomographie
- Positronen-Emissions-Tomographie.

Um zukünftig die Prognose der Patientinnen zu verbessern, ist eine frühzeitigere Diagnostik wünschenswert. Somit kommen dem Screening und effizienten Frühdia-



**Abb. 1:** Dermoid in Gravidität

gnosemöglichkeiten sowie einer Diagnosesicherung mit verkürztem Intervall zwischen Diagnose und Therapie, verbunden mit einer effektiven Therapieplanung und Kontrolle, wie auch der engmaschigen Nachsorge eine besondere Bedeutung zu.

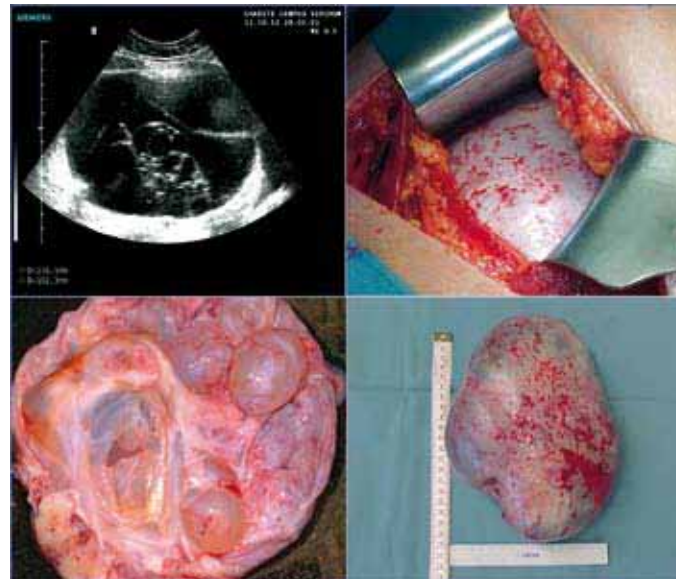
Eine Kombination aus gynäkologischem Ultraschall, vaginaler Sonographie und Bestimmung des Tumormarkers CA 125 haben bisher die besten Ergebnisse aufgezeigt, wobei dennoch die Anforderungen an ein validiertes und effektives Screening bisher nicht erfüllt wurden, zumal hohe CA-125-Werte in weniger als 50 % der Patientinnen mit einem frühen Stadium von Eierstockkrebs zu finden sind.

**Eine Vielzahl molekularer Mechanismen** spielt in der Karzinogenese eine wichtige Rolle und konnte in den letzten Jahren mittels neuer Techniken identifiziert werden. Hierzu zählen Onkogene und Tumorsuppressorgene sowie Faktoren der Angiogenese und Metastasierung. Wenn malignes Gewebe wächst, kommt es zur Freisetzung von Stoffen, die entweder von den Tumorzellen selbst oder als Gegenreaktion des Organismus vom gesunden Gewebe sezerniert werden. Zurzeit wird versucht, durch Bestimmung solcher Tumormarker die Früherkennung zu verbessern.

Verschiedene Studien haben versucht, ein effizientes Screening-Modell für Eierstockkrebs zu entwickeln. Allerdings wurden keine effizienten Tumormarker gefunden. Deshalb sind die Screening-Empfehlungen auf das Kollektiv der Patientinnen beschränkt, die ein hohes Risiko für diese Krankheit haben. Obwohl eine erbliche Komponente in der Pathogenese von Eierstockkrebs bekannt ist, zeigen nur etwa 5–10 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom einen nachweisbar genetischen Hintergrund.

**Der Tumormarker CA 125**, ein hochmolekulares Glykoprotein, wird im klinischen Management häufig bestimmt. In 80 % der Fälle ist die Konzentration von CA 125 im Serum von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhöht. CA 125 kann aber auch bei nicht malignen Erkrankungen, wie bei Endometriose und Leberzirrhose, und bei Gesunden erhöht sein. Beim muzinösen Ovarialkarzinom kommt es nur in etwa 40 % der Fälle zu einem Markeranstieg. Außerdem ist dieser Tumormarker bei nur etwa 50 % der Patientinnen mit FIGO-Stadium I erhöht.

Bei alleiniger Verwendung des CA 125 liegt die Sensitivität zwischen 38 % und 87 % und ist daher ohne klinischen Nutzen. Die Bestimmung von CA 125 während der systemischen Chemotherapie als Verlaufparameter hat sich durchgesetzt und wird auch in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Anders ist die Sachlage als Prognosefaktor oder prädiktiver Marker. Zum Stellenwert einer präoperativen Erhöhung des CA 125 als Prognosefaktor liegen in der Literatur kontroverse Studienergebnisse vor, wobei unterschiedliche Cut-off-Werte verwendet wurden. Die präoperative CA-125-Bestimmung zur Abschätzung des Operationserfolges kann



**Abb. 2:** Großes muzinöses Ovarialkystom bei einer 55-jährigen Frau

ebenfalls nicht empfohlen werden, da auch hier die Ergebnisse aus den meist retrospektiven und monozentrischen Fallserien nicht einheitlich sind. Es muss betont werden, dass beim Großteil der Patientinnen trotz fortgeschrittenem Tumorstadium und Nachweis einer diffusen und disseminierten Peritonealkarzinose in erfahrenen Zentren ein optimales und prognostisch relevantes Operationsergebnis erzielt werden kann.

Das Glykoprotein CA 125 ist bei epithelialen Ovarialkarzinomen zwar häufig erhöht, seine alleinige Bestimmung als Screeningmethode ist jedoch völlig ungeeignet.

Nach einer Studie von Jacobs et al. wiesen nur 340 von 22.000 postmenopausalen Frauen einen erhöhten Tumormarker CA 125 auf, wovon 41 Patientinnen zusätzlich pathologische Auffälligkeiten im Sonogramm zeigten. Bei der anschließenden Operation wurden insgesamt lediglich 11 Ovarialkarzinome diagnostiziert. Die Spezifität lag somit zwar bei 99,9 %, der positive Vorhersagewert aber nur bei 26,8 %.

In einer prospektiv-randomisierten Studie verglich dieselbe Arbeitsgruppe 10.958 postmenopausale Patientinnen, die dreimal jährlich eine Kontrolle des CA 125 und eine vaginale Sonographie erfahren hatten, mit einer Kontrollgruppe (n = 10.977). Bei insgesamt 468 Patientinnen mit erhöhten CA-125-Konzentrationen wurden 781 Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Bei 29 Patientinnen erfolgte aufgrund pathologischer sonographischer Befunde eine operative Abklärung. Bei 6 dieser Patientinnen konnte ein Ovarialkarzinom diagnostiziert werden, sodass der positive Vorhersagewert nur bei 20,7 % lag.

Während des 7-Jahre-Nachbeobachtungsintervalls entwickelten 10 weitere Patientinnen der Screeninggruppe und 20 Patientinnen der Kontrollgruppe ein Ovarial- oder Tubenkarzinom. Die Karzinompatientinnen der Screeninggruppe zeigten ein signifikant längeres

medianes Überleben im Vergleich zur Kontrollgruppe (72,9 Monate vs. 41,8 Monate,  $p = 0,01$ ). In beiden Gruppen aber wurden vor allem fortgeschrittene Ovarial- oder Tubenkarzinome (FIGO III/IV) diagnostiziert. Ein effektives breites Screening für das Ovarialkarzinom ist somit bisher nicht möglich.

**Neuere Studien** versuchen mittels molekularbiologischer Marker (z. B. mit BRCA-1- und -2-Mutation) das „Risiko-kollektiv“ besser zu charakterisieren.

Mittels Microarray-Technik wird versucht, „Genetische Fingerprints“ auf Gen- oder Proteinebene zu identifizieren, die potenziell die Möglichkeiten eines Screenings entscheidend verbessern werden. Dennoch stehen Ergebnisse aus prospektiven und multizentrischen Studien aus.

Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen den Einsatz weiterer Serummarker, um die Diskrimination von benignen

und malignen Ovarialtumoren präzisieren zu können. So wurden weitere Tumormarker wie CASA, Humanes Kallikrein 8, CYFRA 21-1 oder das mit dem Ovarialkarzinom assoziierte Antigen (OCA) beim Ovarialkarzinom identifiziert, ohne aber bislang einen Vorteil gegenüber CA 125 belegen zu können.

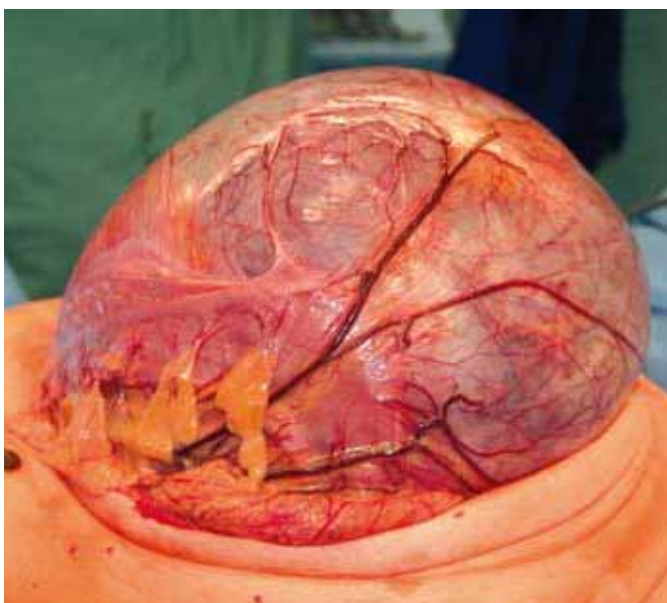
Aktuelle wissenschaftliche Studien untersuchen neben CA 125 auch die folgenden Tumormarker:

- Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4)
- Human Epididymis protein 4 (HE4)
- Soluble mesothelin related peptid (SMRP)
- Mesothelin (MES)
- Osteopontin (OPN)
- Claudin 3 (CLDN 3)
- Human Kallikrein 6 (hK6)
- CASA (Cancer associated serum antigen).

Um zu definieren, welche Biomarker bei fehlender CA-125-Freisetzung exprimiert werden, untersuchten Rosen et al. 296 Frauen mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom. Von allen einbezogenen Probandinnen exprimierten 22 % ( $n = 65$ ) nur wenig bis kein CA 125. Dieses Kollektiv wurde im weiteren Verlauf der Studie auf zehn potenzielle Tumormarker getestet. Bei 100 % der Frauen konnten die Marker OPN, hK6, hK10 und CLDN3 identifiziert werden, wohingegen z. B. MES und HE4 bei nur 34 % bzw. 32 % der Probandinnen nachgewiesen werden konnten.

In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass insbesondere hK6, aber auch andere getestete Tumormarker (z. B. CLND3, hK10, OPN) in hohem Maße von gesundem Gewebe freigesetzt werden, dieses jedoch nur wenig bis gar kein MES und HE4 exprimiert. So wird hK6 von benignen Zellen stärker sezerniert als von Tumorzellen mit fehlender CA-125-Freisetzung und ist demnach zur Beurteilung der Dignität weniger gut geeignet. Anders fiel das Ergebnis beispielsweise für HE4 aus, bei dem eine größere Freisetzung im malignen Gewebe beobachtet werden konnte.

Es scheint, dass HE4 eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnose von Ovarialkarzinomen, insbesondere während der Frühstadien, hat. Das HE4-kodierende Gen WFDC2 ist vor allem bei serösem und endometrioidem Eierstockkrebs exprimiert, aber auch in anderen Malignomen, wie z. B. Lungenkarzinomen. HE4 gehört zu einer Familie von Protease-Inhibitoren, die eine wichtige Rolle im Rahmen der „schützenden“ Immunität spielen. HE4 wird vor allem in den Fortpflanzungsorganen und in den oberen Atemwegen exprimiert und kann im Serum der Patientinnen leicht nachgewiesen werden. Im Vergleich zu CA 125 ist HE4 bei den häufigsten gutartigen gynäkologischen Erkrankungen meist nicht erhöht. So zeigt sich bei der Endometriose, die sehr häufig differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung eines malignen Ovarialtumors mit hohen CA-125-Werten verursacht, keine HE4-Erhöhung. Neuere Studien kombinieren HE4 mit dem Biomarker CA 125, um die Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose der Ovarialkarzinome zu erhöhen.



**Abb. 3:** Großes seröses Ovarialkarzinom bei einer 60-jährigen Patientin

### Sensitivität und Spezifität von Tumormarkern

Bei der Suche nach Tumormarkern ist es wichtig, die Sensitivität und Spezifität von Biomarkern alleine und in Kombination mit anderen zu untersuchen.

CASA (cancer associated serum antigen) gehört zur Gruppe der polymorphen epithelialen Muzine und wird insbesondere von epithelialen Tumoren, wie Ovarial- und Mammakarzinomen, ins Serum sezerniert.

Wie aus Ergebnissen retrospektiver Studien bekannt, zeichnet sich der Tumormarker CASA durch eine sehr hohe Spezifität bezogen auf benigne ovarielle Prozesse aus.

Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen die klinisch relevante Fragestellung, ob die präoperative Bestimmung von CASA eine sinnvolle diagnostische Ergänzung im Hinblick auf die Planung des primärtherapeutischen Vorgehens (OP-Technik) sein könnte. Bisher wurden zu dieser Thematik überwiegend retrospektive Untersuchungen durchgeführt.

Aus diesem Grund wurde eine prospektive Studie konzipiert, die insgesamt 159 Patientinnen mit unklaren Unterbauchtumoren einschloss, von denen 29 Patientinnen ein Ovarialkarzinom aufwiesen.

Die FIGO-Verteilung der Patientinnen war wie folgt: FIGO I = 7 (24,1 %), FIGO III = 19 (65,5 %) und FIGO IV = 3 (10,3 %). Bei 75,9 % (n = 22) der Patientinnen erbrachte das histopathologische Gutachten die Diagnose eines serös-papillären Ovarialkarzinoms (Tabelle 1).

Durch eine Kombination von CA 125 und CASA konnte die Spezifität nicht und die Sensitivität nur unwesentlich gesteigert werden, so dass nach unserer Untersuchung eine zusätzliche Bestimmung von CASA keine relevanten additiven Informationen für die Unterscheidung von benignen und malignen Ovarialtumoren liefern kann.

Bisher publizierte Daten zeigen, dass HE4 als Einzelmarker die höchste Sensitivität besitzt, unabhängig von dem zu ermittelnden Tumorstadium. Dies ist von besonderem Interesse, da CA 125 meist bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen exprimiert ist. Die diagnostische Wertigkeit bezogen auf die Stadien I und II liegt für HE4 deutlich höher (Sensitivität 82,7 %, Spezifität 86,3 %) als für CA 125 (Sensitivität 45,9 %, Spezifität 98,2 %). Eine Studie von Motagnana zeigte, dass Patientinnen in Frühstadien einen signifikant erhöhten HE4-Plasmaspiegel im Vergleich zum CA-125-Spiegel aufwiesen. Begründet wird dies mit der schnelleren Freisetzung von HE4, die

möglicherweise auf unterschiedlich komplexe Freisetzungsmechanismen bei gleichem Molekulargewicht zurückführen ist. Auch in Bezug auf Ovarialkarzinome im Stadium II scheint HE4 eine höhere Sensitivität als CA 125 zu besitzen.

Muzinöse Ovarialkarzinome haben eine deutlich schlechtere Prognose als seröse Ovarialtumore und zeigen ein anderes immunhistoklinisches und serologisches Tumormarkerprofil.

In neuen Studien wird versucht, andere Therapiestrategien für muzinöse Tumore zu entwickeln. Bisher hat der histologische Typ des Tumors aber keinen Einfluss auf die Wahl der adjuvanten oder palliativen Systemtherapie.

HE4 ist bei allen serösen Ovarialkarzinomen sowie in den endometrioiden Subtypen exprimiert, jedoch ist bei muzinösen Ovarialkarzinomen wie auch bei klarzelligen Ovarialkarzinomen die Expression von HE4 im Gewebe selten (Tabelle 2).

Ähnliche Ergebnisse liefern Untersuchungen, die nicht nur die Wertigkeit für CA 125 und HE4, sondern auch die für weitere Biomarker ermittelten. Um die Sensitivitätswerte einzelner Tumormarker besser vergleichen zu können, wurde die Spezifität vorab auf 90, 95 und/oder 98 % festgelegt.

Als Einzelmarker eingesetzt erwies sich – bei einer Spezifität von 95 % – HE4 als der Tumormarker mit der besten Sensitivität (72,9 %). An zweiter Stelle steht der Biomarker SMRP mit einer Sensitivität von 53,7 %, gefolgt von CA 125 (43,3 %). Im Hinblick auf andere Spezifitäten (90 %, 98 %) erzielte wiederum HE4 die besten Sensitivitätswerte. Durch Kombination zweier Tumormarker kann potenziell eine Verbesserung der Wertigkeit erreicht werden. So ergab sich aus dem kombinierten Einsatz von CA 125 und HE4 eine Sensitivitätssteigerung für CA 125 um 33,1 % und um 3,5 % für HE4. Auch bei anderen Tumormarkerkombinationen mit CA 125 kam es zu einer verbesserten Sensitivität, wobei die Ergebnisse von CA 125 und HE4 nicht übertroffen werden konnten.

Ferner konnte eine Steigerung der Sensitivität durch den Austausch des bisher in Tumormarkerkombinationen als Standard verwendeten Markers CA 125 durch HE4 beobachtet werden. Während sich beispielweise für die Kombination von SMRP mit CA 125 eine Sensitivitätssteigerung für SMRP um 3,1 % zeigte, betrug diese dagegen 17,9 % wenn SMRP mit HE4 kombiniert eingesetzt wurde. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich aus dem

Marker	Sensitivität %	95 % KI	Spezifität %	95 % KI	Neg. prädiktiver Wert %	95 % KI	Pos. prädiktiver Wert %	95 % KI
CA 125	90	79–100	79	72–86	97	94–100	50	36–64
CASA	38	20–56	86	80–92	86	79–92	39	21–57

**Tabelle 1:** Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert von CA 125 und CASA

Vergleich der Kombinationen von CA 72-4 mit CA 125 bzw. HE4 und OPN mit CA 125 bzw. HE4.

**Der Vergleich aller getesteten Tumormarker** und Tumormarkerkombinationen zeigt, dass sich der höchste Vorhersagewert für eine Zweifachkombination dann ergibt, wenn die Biomarker CA 125 und HE4 kombiniert eingesetzt werden. Dies spiegelt sich nicht nur in der Sensitivität und Spezifität wider, sondern auch in der Sicherheit, mit der Patientinnen mit Ovarialkarzinom einer Hoch- oder Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden können.

Huhtinen et al. verglichen die Expression von CA 125 und HE4 in Gewebe und Serum von Patientinnen mit Endometriose, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom und einer Kontrollgruppe. Die Genexpression von WFDC2 und MUC16, die HE4- bzw. CA-125-Proteine kodieren, war bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Vergleich zu den Endometriose-Patientinnen signifikant erhöht.

Die HE4-Konzentrationen im Serum lagen bei Patientinnen mit Endometriose und denen der Kontrollgruppe unterhalb des 70-pmol-Grenzwertes und wurden bei Eierstockkrebs- und Endometriumkrebspatienten statistisch signifikant überexprimiert.

HE4 wurde ebenfalls überexprimiert bei Patientinnen mit serösem und klarzelligem Eierstockkrebs. In dieser Studie war CA 125 nicht nur bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinomen, sondern auch bei Patientinnen mit Endometriose signifikant erhöht. Die beste Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose des Ovarialkarzinoms wurde durch die Kombination beider Biomarker erreicht.

Die meisten Studien versuchen nun einen multimodalen Ansatz für Screening und Früherkennung von Eierstockkrebs-Patientinnen. Prinzipiell wird eine Kombination aus Symptom-Index, CA-125- und HE4-Konzentration untersucht.

**Derzeit verfügbare Modelle** für Kliniker zur Risikobewertung von Malignomen bei Frauen, die einen Tumor im kleinen Becken haben, sind: Anamnese und körperliche Untersuchung, bildgebende Verfahren und Tumormarker, wie CA 125. In einer prospektiven Studie scheint bei prä- und postmenopausalen Frauen – einzeln oder zusammen betrachtet – eine solche Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppen mithilfe von CA 125 und HE4 sicher möglich zu sein. Von insgesamt 129 Frauen mit Ovarialkarzinom wurden lediglich 8 Patientinnen falsch in die

Niedrigrisikogruppe eingeordnet. Dies entspricht einem Anteil von 6,2 %. Bezogen auf postmenopausale Frauen lag der Anteil an Falschzuordnungen bei 5,1 %, für prämenopausale Frauen bei 11,1 %.

### Tumormarker als prognostische Faktoren bei Ovarialkarzinomen

Bis heute haben sich das FIGO-System und der postoperative Tumorrest als etablierte Prognosefaktoren für das Outcome von Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom durchgesetzt. Derzeit wird das 5-Jahres-Überleben bei Patientinnen mit einem Tumorstadium FIGO I oder II mit 56–90 % angegeben, in unserer Studie konnten wir diese Zahlen belegen. Wurden beide Gruppen zusammengefasst, lag das Gesamtüberleben in 5 Jahren bei 75 %. In den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV wird das kumulierte 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 20–45 % beziffert (Annual FIGO Report 2008). In den Zentren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit FIGO IIIC und erreichter makroskopischer Tumorfreiheit bei über 70 %.

In diversen klinisch-experimentellen Studien zum CA 125 wurde die Korrelation der Höhe der präoperativen Tumormarkerkonzentration im Serum zum histopathologischen Typ, zu Grading und FIGO sowie zur Resektabilität des Primärtumors belegt.

Cooper et al. hingegen konnten die prognostische Wertigkeit des CA 125 im Serum in allen FIGO-Stadien belegen. Dort zeigte sich, dass bei Patientinnen mit einem primären Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I oder II geringere Serumkonzentrationen des Tumormarkers nachgewiesen wurden und das Überleben in dieser Gruppe höher war als bei Frauen mit einem höheren Staging.

Hogdall et al. beschrieben die Abhängigkeit der Höhe des CA-125-Spiegels im Serum von der Wahrscheinlichkeit einer optimalen chirurgischen Tumorsektion für einen Cut-off-Wert von 10 und 35 U/ml, wobei die höchste Sensitivität bei einem Cut-off von 10 U/ml erreicht wurde.

Kierkegaard et al. belegten die höchste Sensitivität des Serum-CA-125-Levels für das Auffinden eines Resttumors bei einem Grenzwert von 15 U/ml.

Intensität der Immunofärbung				
Histologischer Subtyp (n=60)	Stark (% diffuse Färbung)	Mittel (% diffuse Färbung)	Schwach (% diffuse Färbung)	Negativ
Serös	24 (100 %)	30 (90)	4 (75)	0
Endometrioid	12 (100 %)		0	0
Muzinös	0	1	0	9
Klarzellig	2 (100)	1 (50)	0	3

Modifiziert nach Drapkin et al. 2005

**Tabelle 2:** Expression von HE4 in verschiedenen histologischen Subtypen



**Abb. 4:** Bei der Vaginalsonographie einer 69-jährigen Patientin zeigten sich ein primäres Ovarialkarzinom und Aszites. (Power-Doppler-Modus)

Zahlreiche Studien aber konnten den Zusammenhang mit dem Grading oder dem histologischen Typ des Tumors nicht belegen. Was die prognostische Relevanz betrifft, zeigte die CA-125-Serum-Konzentration im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom die höchste Aussagefähigkeit bei einem Grenzwert von 35 U/ml.

In der Gruppe der Frauen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom und einer Serum-CA-125-Konzentration von weniger als 35 U/ml bzw. 65 U/ml war das Überleben von längerer Dauer als bei Frauen mit höheren Serum-CA-125-Werten. Die Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant. Auch die Studie von Gronlund et al. konnte keine prognostische Wertigkeit des Serum-CA-125-Levels mit einem Cut-off-Wert von 35 U/ml oder 65 U/ml für das Gesamtüberleben der Frauen mit einem rezidierten Malignom des Ovars belegen.

Allerdings erfolgte hier die Auswertung anhand der Serumproben vor einer Second-line-Chemotherapie. Petri et al. konnten in ihrer Studie das CA 125 im Serum mit einem Grenzwert von 65 U/ml als Prognosefaktor für das Überleben von Patientinnen mit einem frühen Malignom des Ovars bestätigen.

Die Studie von Köbel et al. hatte 834 Patientinnen aus dem Register der Cheryl Brown Ovarian Outcomes Unit eingeschlossen. Einschluss-Kriterien waren: makroskopisch Tumorfreiheit nach primärer Operation und verfügbare Paraffinblöcke. Es wurde eine pathologische Untersuchung für alle Patientinnen durchgeführt. Eine endgültige Kohorte von etwa 500 Patientinnen wurde bewertet.

Tumormarker wurden für alle Patientinnen dargestellt, wobei die Expression von 21 Biomarkern bestimmt wurde. In diesem Kollektiv sind seröse, klarzellige (26,4 %), endometroide (25 %) und muzinöse (6,2 %) Ovarialkarzinome eingeschlossen.

Ziel der Studie war, die Korrelation zwischen der Expression von verschiedenen Biomarkern und dem histologischen Subtyp sowie die prognostische Aussagekraft der Biomarker zu ermitteln. Es zeigte sich, dass die 21 Biomarker in den verschiedenen histologischen Typen unterschiedlich exprimiert waren, dass aber keine statistische Signifikanz in der Expression dieser Tumormarker in verschiedenen FIGO-Stadien vorlag.

In der Überlebens-Analyse war die Expression von Ki-67 ein schlechter Prognosefaktor (risk ratio [RR] 1,7, 95 % confidence interval [CI] 1,2 %–2,4 %). Die high-grade serösen Karzinome zeigten eine höhere WT1-Expressionsrate und deshalb wurde die Expression von WT1 als Marker für eine ungünstige Prognose betrachtet (RR 1,7, 95 % CI 1,2 %–2,3 %), aber als guter Prognosefaktor für diese high-grade serösen Karzinome (RR 0,5, 95 % CI 0,3 %–0,8 %) gesehen.

Die HE4-Expression zeigte keine signifikante Beeinflussung der Gesamtüberlebensrate. In den letzten Jahren wurde mit molekularen Screeningmethoden und anspruchsvoller Biostatistik eine Vielzahl neuer Marker identifiziert. HE4 gehört zu den Einzeltumormarkern mit der höchsten Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose des Ovarialkarzinoms, und das unabhängig vom FIGO-Stadium.

Weitere Studien sind notwendig, um den prädiktiven Wert von HE4 für den Chemotherapieerfolg oder das optimale Tumordebulking zu erfassen. Für die Frühdiagnostik und die notwendige Etablierung eines Screenings auf Ovarialkarzinome kann nur ein multimodales Setting erfolgreich sein. Hier sollte auch HE4 als Tumormarker integriert sein.

Die finalen Ergebnisse aus der UKCTOCS-Studie werden für 2014 erwartet. In dieser Studie werden 202.638 postmenopausalen Frauen einem tumormarkerbasierten Screening mit CA 125 zugeführt.

Hierbei werden in der randomisierten Studie die vaginale Untersuchung, die Bestimmung von CA 125 und die transvaginale Sonographie (MMS – Multimodale Screening Arm) gegen TVUS jährlich (USS – Ultrasonography Screening) und eine Kontrollgruppe verglichen. Dabei konnten bei der Zwischenanalyse 58 Ovarialkarzinome bzw. Tubenkarzinome in den Screening-Armen diagnostiziert werden, wobei 40 % als Stadium I klassifiziert wurden.

#### Literatur erhalten Sie über die beiden Autoren:

##### Prof. Dr. med. Jalid Sehoul

Leiter des Europäischen Kompetenzzentrums Eierstockkrebs  
Frauenklinik Charité Campus Virchow Klinikum

##### Elena-Ioana Braicu

Wissenschaftliche Mitarbeiterin  
Frauenklinik Charité Campus Virchow Klinikum