

HE4: Ein neuer Tumormarker beim Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom (Ovarial-Ca) ist der zweithäufigste maligne Genitaltumor bei Frauen. Die meist unspezifische Symptomatik führt oftmals zu einer späten Diagnosestellung mit nicht mehr lokal begrenztem Wachstum und hoher 5-Jahres-Sterblichkeit. Die frühzeitige Entdeckung eines Ovarial-Ca ist klinisch relevant, da die Prognose der früheren Tumorstadien deutlich günstiger ist. Über 90 % der Ovarial-Ca sind epitheliale, meist seröse oder endometrioid Tumore, für die bisher nur der etablierte Tumormarker CA 125 zur Verfügung steht (bei muzinösen Ovarialkarzinomen ist CA 72-4 der empfohlene Tumormarker).

Der neue Biomarker **HE4 (Humanes Epididymis Protein 4)** weist im Vergleich zu CA 125 mehrere Vorteile auf:

- höhere Sensitivität bei der Identifizierung früher Tumorstadien ^{1,2,3}
- höhere Spezifität, da HE4 seltener bei benignen ovariellen Erkrankungen (z. B. Ovarialzysten oder Endometriose) erhöht ist ^{4,5}

Zusätzlich gibt es Studiendaten, die darauf hinweisen, dass hohe HE4-Konzentrationen einen unabhängigen Risikofaktor für eine schlechte Prognose darstellen und dass HE4 ein mögliches Rezidiv früher als CA 125 erkennen kann ⁶⁻⁸. Die gemeinsame Bestimmung von CA 125 und HE4 verbessert die Sensitivität verglichen mit den Einzelmarkern ^{2,4,5}.

Sofern beide Werte vorliegen (CA 125 und HE4), wird der **ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)** berechnet, um das Risiko (niedrig versus hoch) für das Vorliegen eines epithelialen Ovarial-Ca bei einer Raumforderung im Becken unklarer Dignität abzuschätzen ^{3,5,9}. Die mathematische Formel zur ROMA-Berechnung und die Referenzbereiche sind abhängig vom Menopausenstatus.

Der negative prädiktive Wert des ROMA ist mit > 90 % sehr gut, sodass ein niedriger ROMA-Wert gegen das Vorliegen eines epithelialen Ovarial-Ca spricht ^{5,9}.

Auch weist der ROMA eine höhere Sensitivität als CA 125 und HE4 auf ⁵. Allerdings wird die höhere Sensitivität durch eine schlechtere Spezifität erkauft. So fanden sich pathologische Werte für HE4, CA 125 und ROMA bei 1,5 % bzw. 13,6 % und 25,8 % gesunder Frauen und bei 1,1 % bzw. 30,2 % und 12,3 % Frauen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen ⁵.

Probenmaterial: 1 ml Serum

Hinweise: HE4 kann auch bei anderen Karzinomen (Lunge, Endometrium, Blase, GIT) und bei **Niereninsuffizienz** (Kreatinin > 1,3 mg/dl) erhöht sein ⁴. In sehr frühen Tumorstadien weisen etwa ein Drittel der Frauen unauffällige HE4-, CA 125- und ROMA-Werte auf ^{4,5}.

HE4 ersetzt nicht, sondern ergänzt CA 125.

Bei Vorliegen einer Raumforderung unklarer Malignität im Becken schließt ein normaler HE4-Wert und ein niedriger ROMA, berechnet aus HE4 und CA125, ein epitheliales Ovarial-Ca mit > 90 %-iger Wahrscheinlichkeit aus ^{5,9}.

Einem erhöhten ROMA bei unauffälligen CA 125- und HE4-Werten liegt wahrscheinlich ein benigner Prozess zugrunde ⁵.

Literatur:

1. Moore et al., Gynecol. Oncol. 2008, 110: 196-201
2. Moore et al., Gynecol. Oncol. 2008, 108: 402-408
3. Lenhard et al., Clin Chem Lab Med. Epub ahead of print
4. Escudero et al., Clin Chem. 2011, 57: 1534-1544
5. Molina et al., Tumor Biol. 2011, 32: 1087-1095
6. Steffensen et al., Int J Gynecol Cancer. 2011, 21: 1040-1047
7. Schummer et al., Gynecol Oncol. 2012, 125: 65-69
8. Anastasi et al., Tumour Biol. 2010, 31: 113-119
9. Moore et al., Obstet Gynecol. 2011, 118: 280-288