

## Wichtige Tumormarker (TM) in der Gynäkologie

Tumormarker sind wegen mangelnder Sensitivität und Spezifität in der Regel nicht zur Früherkennung sondern zur Verlaufskontrolle und Rezidivfrüherkennung von Tumoren geeignet. Bei der **Verlaufsbeurteilung** ist zu bedenken:

Trotz der sehr guten Variationskoeffizienten im Labor 28 (< 5 %) können analytisch bedingte Konzentrationsschwankungen von Messung zu Messung auftreten. Messwertschwankungen von bis zu 15 % (grob orientierender Wert) können so bedingt sein. Die European Group on Tumor Markers (EGTM) spricht ab 25 % von einem signifikanten Anstieg zwischen zwei Werten.

Kurz nach Tumorresektion, Strahlen- oder Chemotherapie können TM durch den Gewebeerfall initial ansteigen.

Verdünnungseffekte, wie z. B. Bluttransfusionen bei OP, können zu falsch niedrigen TM-Konzentrationen führen.

### Mammakarzinom

Empfohlen wird die kombinierte Bestimmung eines TM aus der Gruppe der Muzine (am gebräuchlichsten CA 15-3) mit CEA. Die Bestimmung weiterer Muzine (z. B. MCA) bringt keinen zusätzlichen Nutzen.

Aufgrund der geringen Sensitivität (15-30 %) sind sie nicht als Screening-Parameter geeignet. Unauffällige Tumormarkerwerte schließen ein Mammakarzinom daher nicht aus.

Präoperativ erhöhte Werte sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

### CA 15-3

- korreliert wie auch CEA mit der Tumormasse, dem Tumorstadium sowie dem Lymphknotenbefall,
- ist auch bei anderen Tumoren erhöht (Bronchialkarzinom, gastrointestinale Tumore, Ovarialkarzinom etc.),
- kann bei benignen Mammaerkrankungen erhöht sein, jedoch meist nicht über 40 U/ml.

### CEA

- Carcinoembryonales Antigen ist nicht nur beim Mammakarzinom erhöht, sondern auch bei kolorektalen Karzinomen und bei Karzinomen der Lunge oder des Pankreas etc.,
- kann bei Rauchern ohne maligne Erkrankung erhöht sein (max. 20 ng/ml).

Ein **Therapiemonitoring** mittels TM zur Überprüfung der Effektivität einer systemischen Therapie ist sinnvoll. Bei Anschlagen der Therapie kommt es nach einem evtl. initialen Anstieg (Tumorerfall) zum kontinuierlich signifikanten Abfall der TM.

Beide TM sind zur Rezidiverkennung und zur **Frühd Diagnose von Metastasen** geeignet. Fernmetastasen in Knochen und Leber können noch vor einem klinischen oder radiologischen Nachweis z. T. mit erheblichem, mehrmonatigem Zeitgewinn angezeigt werden.

Einen idealen TM, der sicher zwischen benignen und malignen Erkrankungen unterscheidet (hohe Spezifität) und bereits immer in Tumorfrühstadien erhöht nachweisbar ist (hohe Sensitivität), gibt es **nicht**.

Bei Vorliegen viszeraler, pulmonaler oder pleuraler Metastasierung ist zusätzlich die Bestimmung von CA 125 sinnvoll.

Der Tumormarker HER-2/neu im Serum kann für die Therapieentscheidung, bzw. das Therapiemonitoring unter Trastuzumab genutzt werden. Bei unbekanntem Primärtumor weist eine hohe HER-2/neu-Konzentration mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Mammakarzinom hin.

### **Ovarialkarzinom**

Es existieren auch hier keine zur Frühdiagnose geeigneten TM.

#### **CA 125**

- Erhöhte Serumwerte werden bei Frauen mit fortgeschrittenen serösen, epithelialen und undifferenzierten Ovarialkarzinomen (ca. 80 %) gefunden, jedoch auch bei Adenokarzinomen des Endometriums und der Adnexe sowie bei etlichen benignen Erkrankungen (Erhöhungen hierbei meist nur gering bis mäßig): Endometriose, genitale Infektionen, Aszites, peritoneale Reizzustände, Uterus myomatosus, Schwangerschaft (1. Trimenon) und Lebererkrankungen.

#### **HE4**

- Der neue Biomarker HE4 (Humanes Epididymis Protein 4) weist im Vergleich zu CA 125 eine höhere Spezifität auf, da HE4 seltener bei benignen ovariellen Erkrankungen (z. B. Ovarialzysten oder Endometriose) erhöht ist.
- Sofern CA 125 und HE4 vorliegen, wird der ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) berechnet, um das Risiko (niedrig versus hoch) für das Vorliegen eines epithelialen Ovarialkarzinoms bei einer Raumforderung im Becken unklarer Dignität abzuschätzen. Der negative prädiktive Wert des ROMA ist mit > 90 % sehr gut, sodass ein niedriger ROMA-Wert gegen das Vorliegen eines epithelialen Ovarialkarzinoms spricht.
- HE4 kann auch bei anderen Karzinomen (Lunge, Endometrium, Blase, GIT) und bei Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,3 mg/dl) erhöht sein.

#### **CA 72-4**

- Dieser TM sollte zusätzlich bei muzinösen Ovarialkarzinomen (ca. 10 % aller Ovarialkarzinome) bestimmt werden. Er besitzt hier eine höhere Sensitivität als CA125.
- Erhöhte Werte findet man mit hoher Spezifität auch beim Magenkarzinom. Benigne Erkrankungen und Entzündungen führen nur selten zu Konzentrationserhöhungen.

#### **Literatur:**

1. EGTM. Tumor markers in breast cancer - European Group on Tumor Markers recommendations. Tumor Biol. 2005, 26:281-93.
2. Thomas L. Labor und Diagnose, 8. Auflage 2012
3. Molina R. et al. HE4 a novel tumor marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumor Biol. 2011, 32: 1087-1095
4. The NACB Guidelines. Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers. 2009

Beim Ovarialkarzinom wird durch die gemeinsame Bestimmung von CA 125 und HE4 die Sensitivität und Spezifität erhöht.