

Ovarialkarzinomscreening

Der Nutzen des CA125-Tests

Louis Gros^a, dipl. Arzt; Dr. med. Olivier Boulat^b; Dr. med. Apostolos Sarivalasis^c

Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne

^a Service de médecine interne; ^b Service de chimie clinique; ^c Centre coordonné d'oncologie, Centre des tumeurs gynécologiques



Fallbeschreibung

Frau S. ist eine 40-jährige, für gewöhnlich gesunde Patientin, die ihren behandelnden Arzt aufgrund von intermittierenden Bauchschmerzen mit Passagestörungen und Flatulenzen konsultiert. Nach zweimonatiger Behandlung mit Omeprazol, Domperidon und einem osmotischen Laxans klagt sie noch immer über dieselben Symptome, deren Intensität sich verdoppelt hat, sowie Asthenie und vor kurzem aufgetretene Appetitlosigkeit.

Aufgrund der persistierenden gastrointestinalen Symptome ohne klinische Hinweise wird eine radiologische Untersuchung des Abdomens mittels Computertomographie (CT) durchgeführt. Dabei werden ein Aszites und eine Peritonealkarzinose mit retroperitonealen Adenopathien festgestellt. Über den basalen Lungensfeldern ist ein beidseitiger Pleuraerguss sichtbar. Aufgrund dieser Konstellation ist eine Neoplasie des Verdauungs- oder Genitaltrakts zu vermuten.

Die Untersuchung wird durch eine Bestimmung der Tumormarker (CEA, CA19-9, CA125) und ein Thorax-CT ergänzt. Von letzteren ist lediglich CA125 mit 3873 kU/l (Grenzwert bei 35 kU/l) erhöht, während das Thorax-CT den beidseitigen Pleuraerguss bestätigt. Aufgrund dessen wird die Patientin zur Fortsetzung der Untersuchungen an die Gynäkologie überwiesen, um nach einem eventuellen Ovarialkarzinom zu fahnden.

Frage: Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- a) Das Ovarialkarzinomscreening erfolgt durch die Bestimmung des CA125-Werts.
- b) Die Ovarialkarzinomdiagnose kann aufgrund eines erhöhten CA125-Werts gestellt werden.
- c) Bei der Verlaufskontrolle von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist die Bestimmung des CA125-Werts unnötig.
- d) Bei einem Aszites mit Peritonealkarzinose oder einem Beckentumor ist ein erhöhter CA125-Wert zur Differentialdiagnostik von Nutzen.

Antwort

Die richtige Antwort ist d.

Diskussion

Charakteristika des Tests

CA125 ist ein Tumormarker im Blutserum, der 1981 auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen entdeckt wurde. Seine Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik von Ovarialkarzinomen ist gering. Eine Metaanalyse von 51 Studien aus dem Jahr 2012 ergibt eine Sensitivität von 78,7 und eine Spezifität von 77,9% [1]. Diese beschränkten Resultate sind die Folge einer geringen Sensitivität von CA125 beim Screening auf Karzinome im Frühstadium, alters- und menopausal bedingter physiologischer Unterschiede des CA125-Werts sowie seiner Erhöhung sowohl in gutartigen Situationen als auch bei Karzinomen.

CA125 ist ein Transmembrannglykoprotein, das von zahlreichen, gesunden und bösartigen Zellen, hauptsächlich des Mesenchyms, exprimiert wird. In gesundem Ovarialgewebe kommt es nicht vor, wird jedoch in über 80% der nicht-muzinösen Ovarialtumorzellen exprimiert. Ferner wird CA125 von der Pleura, dem Perikard, dem Peritoneum, den Endometriumzellen des Genitaltrakts sowie den Membranen der Fruchtblase exprimiert. Angesichts der Vielzahl der Zellen, die es sezernieren können, überrascht es nicht, dass die Werte des Markers in zahlreichen gut- und bösartigen Situationen erhöht sind (Tab. 1).

Bei der Diagnostik von Ovarialkarzinomen ist CA125 bei Frauen vor der Menopause weniger aussagekräftig (Sensitivität von ca. 50–74% und Spezifität von 69–78%) als bei Frauen danach (Sensitivität von ca. 69–87% und Spezifität von 81–93%) [2], da der Marker bei ersteren häufig durch gutartige Situationen beeinflusst wird.

Die Sensitivität von CA125 hängt ebenfalls vom Krebsstadium zum Diagnosezeitpunkt ab. Tatsächlich ist der Marker bei bestätigtem Ovarialkarzinom im Frühstadium lediglich in 47% der Fälle erhöht (FIGO I) gegenüber 80–90% in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III–IV) [3]. Der positive Vorhersagewert von CA125 für die Ovarialkarzinomdiagnose wurde in der randomisierten PLCO-Studie («Prostate, lung, colorectal, and ova-



Louis Gros

Tabelle 1: Mit einem erhöhten CA125-Wert assoziierte gut- und bösartige Erkrankungen [18–21], (Aufzählung nicht erschöpfend).

Bösartige Erkrankung	Gutartige Erkrankung
Ovarialkarzinom 75–85%	Endometriose 61–87 %
Gebärmutterhalskrebs 20%	Erstes Schwangerschaftstrimester 2–24%
Endometriumkarzinom 25–48%	Gutartiger Beckentumor 20–40%
Kolonkarzinom 30%	Leberzirrhose 40–80%
Mammakarzinom 1–27%	Entzündung des oberen weiblichen Genitaltrakts 33%
Lungenkrebs 10%	Uterusleiomyom 20%
	Pleuritis
	Peritonitis
	Gesunde 0,6–1,4%

rian cancer screening trial») an 55–74-jährigen Frauen untersucht. Das Resultat zeigt einen niedrigen Vorhersagewert von etwa 3,7% [4], der sich auch nach vierjährigem «Follow-up» nicht verändert (2,6%) [5]. Der negative Vorhersagewert von CA125 für Ovarialkarzinome wurde hingegen in einer brasilianischen Studie an 103 Frauen mit Eierstocktumoren untersucht. Das Resultat hat gezeigt, dass der Marker beim Screening auf Ovarialkarzinome in dieser Population einen negativen Vorhersagewert von 88% aufweist [6].

Nutzen des Tests

Durch die Erhöhung des CA125-Werts in zahlreichen gutartigen Situationen und seine geringe Sensitivität im Frühstadium ist der Test nicht zum Ovarialkarzinomscreening der Allgemeinbevölkerung geeignet. Jedoch kommen die meisten gutartigen Situationen mit erhöhtem CA125 bei Frauen vor der Menopause vor, während 80% der Ovarialkarzinome bei Frauen in der Menopause ab 50 Jahren auftreten. Mit einer hohen Reproduzierbarkeit und einer Tarifposition von 24 CHF könnte der Test als Screeninguntersuchung bei Frauen in der Menopause in Erwägung gezogen werden. Für ein effektives Screening muss die zu screenende Erkrankung ziemlich häufig sein. Bei Ovarialkarzinomen ist dies nicht der Fall, da letztere relativ selten vorkommen. Daher wurde CA125 in drei grossen randomisierten Studien in Kombination mit endovaginalem Ultraschall evaluiert. Die Resultate aller drei Studien waren negativ [4, 7, 8]. Derzeit wird ein Screening mittels CA125 in Kombination mit endovaginalem Ultraschall für die Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit BRCA-Mutation, die ein hohes Ovarialkarzinomrisiko aufweisen, von einem Screeningprogramm mittels CA125-Bestimmung (in Kombination mit endovaginalem Ultraschall) profitieren können [9].

Im Fall von Frau S. sehen wir den möglichen Nutzen dieses unzuverlässigen Tumormarkers für den Diagnostikprozess bei einer Peritonealkarzinose. Nicht selten kündigen sich Ovarialkarzinome zunächst durch untypische Verdauungsbeschwerden an, die lange fortschreiten können, bevor die Karzinosesymptome das klinische Erscheinungsbild dominieren. Die anfänglichen Verdauungsbeschwerden haben zahlreiche mögliche Differentialdiagnosen, was den Arzt häufig dazu veranlasst, verschiedene Untersuchungen des Verdauungstrakts anzuordnen. Die häufigsten sind ein kleines Blutbild, ein Ultraschall oder CT-Scan des Abdomens sowie endoskopische Untersuchungen des Verdauungstrakts. Wenn ein Ovarialkarzinom zugrunde liegt, fallen all diese Untersuchungen häufig negativ aus. Tatsächlich ist anzumerken, dass ein Ovarialtumor im Abdomen-CT nicht immer erkannt wird und letzteres bezüglich des Screenings auf eine Peritonealkarzinose eine geschätzte Sensitivität von 60–76% und eine Spezifität von 98,9% aufweist [10]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens weist zwar beim Ovarialtumorscreening eine höhere, beim Aufspüren von Karzinosen jedoch eine geringere Sensitivität auf. Letztere liegt, je nach Studie, zwischen 74 und 90% [11].

Im vorliegenden Fall wurde die Peritonealkarzinose zwar entdeckt, die Zahl der Differentialdiagnosen ist jedoch gross. Denn eine Peritonealkarzinose kann sowohl mit Karzinomen des Verdauungs-, des Magen-Darm-Trakts, der Bauchspeicheldrüse, als auch mit gynäkologischen Karzinomen assoziiert sein. Um das diagnostische Vorgehen zu erleichtern, können Tumormarker bestimmt werden, jedoch in dem Bewusstsein, dass die Resultate mit denen anderer zuvor durchgeführter Untersuchungen korrelieren können. Bei einem CA125 von 3873 kU/l und einem CA125-(kU/l)/CEA-Quotient (µg/L) von ≥ 25 scheint eine Ursache der Karzinose im Verdauungstrakt unwahrscheinlich, weshalb eine gynäkologische Ursache zu vermuten ist. Im vorgestellten Fall muss ferner präzisiert werden, dass das relative Ovarialkarzinomrisiko, obgleich die Diagnose eines gynäkologischen Karzinoms auch bei einem absoluten CA125-Wert nicht gestellt werden darf, steigt, wenn letzterer erhöht ist [12]. Somit lässt ein sehr hoher CA125-Wert ein Ovarialkarzinom vermuten, wodurch die Patientin zur fachärztlichen Betreuung an die Gynäkologie überwiesen werden kann. Ferner kann eine diagnostische Punktion mit zytologischer Untersuchung des Aszites erwogen werden. Diese Untersuchung mit einer Sensitivität von 50–97% [13], entsprechend der Testserie, kann einen karzinomatösen Aszites bestätigen, die endgültige Charakterisierung des Karzinoms kann jedoch auf-

Korrespondenz:
Lois Gros, dipl. Arzt
Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV
Service de médecine interne
CH-1011 Lausanne
louis.gros[at]chuv.ch

grund der Beschränkungen der zytologischen Probe unsicher sein. Daher ist häufig eine Biopsie erforderlich. Demzufolge wurde die Patientin zur histologischen Bestätigung der Diagnose mittels laparoskopischer Untersuchung an die Gynäkologie überwiesen. Der Eingriff bestätigte die vermutete Ovarialkarzinomdiagnose.

Nach der diagnostischen Bestätigung hat der Tumormarker CA125 einen mehrfachen Nutzen.

So kann er bei bestimmten Ovarialkarzinom-Subtypen, wie von Meyer [14] nachgewiesen, vor dem operativen Eingriff als Prognosefaktor dienen. In der Studie wiesen die Patientinnen mit einem CA125-Wert von über 65 kU/l eine um fünf Jahre geringere Lebenserwartung und ein sechsmal höheres Todesrisiko auf als diejenigen mit einem CA125-Wert von unter 65 kU/l. Ferner wurde in derselben Studie nachgewiesen, dass der postoperative Nadir des CA125-Werts ein unabhängiger Prognosefaktor ist. Die Anwendung des Markers als Prognosefaktor bleibt jedoch umstritten, da diese Beobachtungen bis dato in keiner weiteren Studie bestätigt wurden. Auf keinen Fall darf die CA125-Bestimmung früher als drei Wochen nach der Operation erfol-

gen, da jeglicher Eingriff am Peritoneum den Wert erhöhen kann.

Nach Beginn der Chemotherapie ist die wiederholte Bestimmung des Tumormarkers indiziert, um das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie zu beurteilen. In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass die rasche Normalisierung des CA125-Werts während der Behandlung ein Indikator für ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie und mit einem besseren Gesamtüberleben korreliert ist [15]. Und schliesslich gehört die CA125-Bestimmung zur Verlaufskontrolle bei Ovarialkarzinomen dazu, und es gibt eindeutig definierte Kriterien zur Bestätigung eines eventuellen Rezidivs (GCIC) [16]. Es ist jedoch anzumerken, dass die Studie MRCOVO5/EORTC 55955 [17] den Nutzen der CA125-Bestimmung bei der Verlaufskontrolle von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen, insbesondere im Hinblick auf ihre Prognose und Lebensqualität, infrage gestellt hat.

Es wird empfohlen, die Verlaufskontrollbestimmungen im selben Labor und mit derselben Methode durchzuführen, da es keine standardisierten Bestimmungsmethoden gibt und bei unterschiedlichen Laboren das Risiko unterschiedlicher Werte besteht.

Hauptbotschaften

- CA 125 ist ein Tumormarker im Blutserum und hauptsächlich für die Verlaufskontrolle bei Ovarialkarzinomen von Nutzen.
- Ein Screening mittels CA125 in Kombination mit endovaginalem Ultraschall wird für die Allgemeinbevölkerung, mit Ausnahme von Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation, nicht empfohlen.
- In der Diagnostikphase kann die Bestimmung des CA125-Werts hilfreich bei der Differentialdiagnostik sein.

Verdankung

Prof. Dr. med. Gérard Waeber, Abteilung für Medizin, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08378>.