

Gynekologiska biomarkörer

CA 125

CA 125 i serum är en relativt känslig metod för att påvisa ovarialcancer och evidensen är stark för att använda CA 125 i diagnostiken vid misstänkta symtom.

För avancerad ovarialcancer i stadium II–IV är sensitiviteten hög, $\geq 96\%$. Känsligheten för tidig, lokaliserad ovarialcancer är dock låg, 50–70 %. Ospecifika förhöjningar av benigna orsaker är vanliga, särskilt premenopausalt, se bilaga 1.

CA 125 bör därför inte användas som enda metod i preoperativ differentialdiagnostik, men är i kombination med vaginalt ultraljud av stort värde. Genom att använda RMI kan preoperativ differentialdiagnos mellan benign och malign bäckenexpansivitet ställas med relativt god säkerhet.

Vid lokaliserad ovarialcancer i stadium I är ofta den preoperativa nivån av CA 125 normal då antigenet stängs inne av kompartmentbarriär i cystväggarna. I dessa fall bör ändå CA 125 följas postoperativt, eftersom CA 125-nivån regelmässigt stiger vid ett recidiv på grund av att CA125 då lättare når cirkulationen som följd av sjukdomsspridning. I fall med normal preoperativ CA125 värde i fall av avancerad sjukdomsspridning är provtagning sällan av värde.

Ett enstaka förhöjt CA 125-värde i serum kan orsakas av flera benigna tillstånd, se bilaga 1. Flera av dessa ger dock uppenbara kliniska symtom och erbjuder därför sällan diagnostiska svårigheter. Vid upprepade prov sjunker CA 125 i takt med respektive sjukdoms utläkning. Icke-gynekologiska maligniteter är oftast avancerade om CA 125 är förhöjt. Det är dock viktigt att känna till att inflammatoriska sjukdomar i bukhålan samt ascites utan malignitet kan ge ospecifikt stegrade och höga värden. Likaså gäller tillstånd med pleuravätska, perikardvätska eller hjärtsvikt. Efter större bukkirurgiska ingrepp kan ospecifikt förhöjda CA 125-värden ofta ses. Hos fertila kvinnor är fysiologiska tillstånd som menstruation och graviditet viktiga orsaker till ospecifik förhöjning av CA 125, samt i synnerhet endometriosis eller andra inflammatoriska tillstånd och benigna cystor.

CA125 vid mucinös ovarialcancer

CA 125 är en osäker markör vid mucinös ovarialcancer, liksom i enstaka fall med klarcellig histologi. Mucinös ovarialcancer uttrycker ofta inte CA 125 i tumörvävnaden men däremot CEA. Endast 30–40 % av patienterna med mucinös ovarialcancer har förhöjda värden i serum.

CA 125 vid borderlinetumörer

Vid borderlinetumörer är CA 125 en osäker markör med begränsat kliniskt värde. Dock är recidiv av borderlinetumörer ofta förenade med förhöjda CA 125-nivåer, liksom i de fåtaliga fall som har klar sjukdomsspridning initialt. CA 125-trenden kan då även spegla sjukdomsförloppet. Att följa CA 125 rekommenderas inte som rutin vid borderlinetumörer.

CA 125 vid tubarcancer eller primär peritonealcancer

CA 125 uttrycks i princip i lika hög grad vid tubarcancer och primär peritonealcancer av typen seröst papillärt karcinom som vid epitelial ovarialcancer. Samma rekommendationer för användning av CA 125 i klinisk rutin gäller därför vid dessa tillstånd som vid ovarialcancer.

Indikationer för användning av CA 125 som markör för ovarialcancer;

- Preoperativ malignitetsutredning eller differentialdiagnostik hos kvinnor med bukbesvär eller andra misstänkta symtom eller fynd, till exempel påvisad bäckenexpansivitet.
- Preoperativ karakteristik av tumörtyp och kartläggning av utbredning inför behandlingsplanering.
- Uppföljning under pågående behandling och efter behandling av ovarialcancer för att följa effekt, sjukdomsförlopp och upptäcka recidiv. För detta är ett preoperativt utgångsvärde angeläget.
- CA 125 för screening och tidig diagnostik rekommenderas inte.
- Hos friska kvinnor är referensnivån för CA 125 < 35 enh/ml.
- Ett enstaka förhöjt CA 125-värde bör som regel föranleda ett nytt prov

CA125 efter avslutad behandling med komplett remission

Det finns inte någon forskning som entydigt visar hur asymtomatiska patienter med äggstockscancer i komplett remission efter avslutad primärbehandling bör följas. Cochrane publicerade 2014 att man via systematisk översikt enbart kunnat identifiera en randomiserad studie som utvärderat värdet av att följa Ca 125 i den patientgruppen (Clarke et al., 2014; Rustin et al., 2010). Gruppen som genomgick uppföljning med CA 125 fick i genomsnitt 5 fler månader med cytostatika, och livskvaliteten var sämre. Evidensstyrkan i denna studie bedöms som begränsad.

Även om det för närvarande inte förefaller finnas någon stor överlevnadsvinst med CA 125-monitorering bör för- och nackdelar med CA 125-monitorering noga diskuteras mellan behandlingsansvarig läkare och patient.

1.1 Beräkning av risk of malignancy index (RMI)

RMI använder produkten av serum CA 125-värde, menopausstatus och ultraljudsfynd (I. Jacobs et al., 1990).

Vid RMI > 200 eller vid malignitetsmisstänkt ultraljudsbild (oavsett RMI) ska patienten remitteras till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum.

1.1.1 Beräkningsmodell

RMI kombinerar tre variabler: serum CA 125, menopausstatus (M) och ultraljudspoäng (U). RMI är produkten av dessa variabler enligt

$$RMI = M \times U \times CA\ 125$$

- Menopausstatus poängsätts som
 - M = 1 om premenopausal, eller < 50 år vid tidigare hysterektomi
 - M = 3 om postmenopausal, eller ≥ 50 år vid tidigare hysterektomi
- Ultraljudsfynden poängsätts med 1 poäng för var och en av följande karakteristika
 - Multicystisk
 - Solida områden
 - Ascites
 - Bilaterala tumörer
 - Metastaser
 - U = 0 (vid 0 ultraljudspoäng)
 - U = 1 (vid 1 ultraljudspoäng)
 - U = 3 (vid 2–5 ultraljudspoäng)
- Serum CA 125 mäts i IU/ml och kan variera från 0 till flera hundra eller ibland flera tusen enheter.

Rutiner för provtagning och information till patienten

- **Uppföljning med CA 125 under pågående cytostatikabehandling**
 - Under behandling bör prov för CA 125 tas omedelbart (<5 dagar) före en cytostatikakur.
 - Provsvar med innebörd ges vid läkarbesök inför nästföljande cytostatikakur, helst av behandlingsansvarig läkare.
- **Vid uppföljning efter behandling**
 - Prov för CA 125 bör tas en vecka före återbesök, så att svaret finns vid besöket.
 - Inte bara besked om provsvar bör ges, utan även om innebörd och eventuell utredning eller åtgärd.

CA 125-nivån i serum följer sjukdomsförloppet mycket väl i de allra flesta fall (cirka 90 %) av ovarialcancer. Undantag är vissa fall av mucinös respektive klarcellig typ. CA 125 används för att följa effekten av cytostatikabehandling, och är den känsligaste och mest specifika icke-invasiva metoden för att utvärdera effekten.

Prov för CA 125 ska tas inför start cytostatikabehandling, efter 3 resp. 6 kurer. CA 125-nivåns förändring under dessa cykler avspeglar tumöreffekten av cytostatika, sjukdomsförloppet och patientens prognos. En förhöjd CA 125-nivå före kur nr 4 indikerar en kvarvarande tumörbörda. En normal CA 125-nivå vid kur nr 4 indikerar god effekt av cytostatikan, men utesluter inte kvarvarande sjukdom.

Prov rekommenderas alltid före och efter kirurgi, vid utvärdering, behandlingsbyte eller avslutande av behandling. Enklast tas prov inför varje behandling. Vid utvärdering av cytostatika i det enskilda fallet vägs markörtrenden i serum mot klinisk tumörstatus, röntgenfynd, allmäntillstånd och symtom. Om man använder CA 125-trenden i serum som ensamt respons-kriterium, utan att beakta kliniska fynd, kan det leda till feltolkning med såväl ”falsk respons” som ”falsk progress” vid utvärdering. Observera till exempel att evakuering av ascites eller pleuravätska medför en temporär ”falsk” sänkning av CA 125-värdet i serum. En markörmässig komplett respons bör verifieras med ett nytt prov efter 4 veckor.

Ett preoperativt förhöjt CA 125-värde sjunker efter en radikal operation med en halveringstid av cirka 5–6 dygn, och har som regel normaliserats 4 veckor efter operationen. Ett kvarstående förhöjt CA 125-värde 4 veckor efter operation indikerar kvarvarande tumör eller ascites, såvida det inte föreligger postoperativ komplikation med peritonitretning. Efter avancerad kirurgi, där omfattande peritonektomi med diafragma-stripping ingår liksom utrymning av lymfkörtlar i bäckenet och paraaortalt, kan ospecifikt förhöjda CA 125-värden ses under längre tid även om all tumörvävnad avlägsnats. Inte sällan föreligger då postoperativ ascites, pleuravätska eller lymfocele.

Stigande CA 125-nivå efter avslutad behandling indikerar oftast sjukdomsrecidiv eller progress, om benigna tillstånd såsom akuta inflammationer och hjärtsvikt uteslutits som orsak.

Kompletterande tumörmarkörer i preoperativ differentialdiagnostik

HE4

Humant epididymisprotein 4 (HE4) är en prekursor till humant epididymisprotein. HE4 är en tumörmarkör med högre sensitivitet för ovarialcancer än CA 125, särskilt i tidigt stadium. Även specificiteten är bättre, det vill säga färre falskt förhöjda HE4-nivåer ses vid benign sjukdom jämfört med CA 125.

ROMA

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) klassificerar patienter i hög respektive låg risk för ovarialcancer. Man använder CA 125, HE4 och menopausstatus för att beräkna risken för malign ovarialtumör. ROMA klassificerar patienter i hög respektive låg risk för ovarialcancer.

Studier visade att vare sig ROMA eller HE4 var signifikant bättre än enbart CA 125 i serum. Och att ROMA har högre sensitivitet (94,3 %) jämfört med RMI (84,6 %) och högre träffsäkerhet (ROMA accuracy 80,5 %, RMI accuracy 77,5 %) vid specificitet bestämd till 75 %. Negativt prediktivt värde för ROMA var 97,1 %, och för RMI 92,5 %.

Data för HE4- och CA 125-kombinationen behöver valideras i oberoende prospektiva studier med blind utvärdering innan de införs i klinisk rutin. Dessa båda markörer är dock godkända av amerikanska FDA för rutinbruk vid ovarialcancer.

CA 19-9

Låg sensitivitet för ovarialcancer. Dock kan denna markör påvisa ovarialcancer av mucinös typ. Störst användning har man av CA 19-9 vid pankreascancer och gastrointestinal cancer. Vid förhöjda värden rekommenderas ytterligare differentialdiagnostisk utredning.

CEA

I studier var CEA förhöjt hos cirka 26 % av kvinnorna med ovarialcancer, framför allt vid de mucinösa formerna, men specificiteten varierade mycket mellan studierna. CEA är en markör för gastrointestinal cancer.

CA 15-3

Kallas även MUC-1 eller bröstcancerassocierat mucin och används som bröstcancermarkör. Det förekommer på ytan av epiteliala celler i flera organ som bröst, mage, tarmar och lungor. Det kan även påvisas vid cancer i tjocktarm, äggstockar, lunga och pankreas. Förhöjda serumnivåer av CA 15-3 kan motivera utredning av misstanke om bröstcancer, men denna markör har dock inget större värde i differentialdiagnostiken av adnexexpansiviteter.

AFP och beta-hCG

Är viktiga markörer för endodermal sinustumör och malignt teratom i ovarierna, men har inte visats vara av värde vid epitelial ovarialcancer.

Inhibin

Inhibin uttrycks i granulosa cellstumörer och påvisas i serum hos patienter med denna tumörform och kan användas som tumörmarkör i dessa fall. Förhöjda nivåer av inhibin i serum påvisas ofta även vid mucinös ovarialcancer.

Kombination av fler tumörmarkörer

En analys av multipla tumörmarkörer i serum är inte bättre än kombinationen av markörerna CA 125 och HE4.

Tumörmarkörer vid utredning av oklar bukmalignitet/oklar primärtumör med Ascites och eller peritonealcarcinomatos: kvoten CA 125/CEA (alternativt CA 19-9)

CA 125/CEA är ≥ 25 talar i viss mån för möjlig primärtumör i inre genitalia eller i peritoneum.

CA 125/CEA är < 25 talar däremot snarare för gastrointestinalt ursprung

Tolkningen måste göras med försiktighet, och kan inte användas som underlag för att ställa diagnos. Laparoskopi bör då övervägas för att få diagnos.

(Bilaga 1.)

<i>Tillstånd med förhöjda CA 125-nivåer i serum</i>	<i>Frekvens (%)</i>	<i>CA 125 (enh/ml)</i>	<i>Anmärkning</i>
Epitelial ovarialcancer	80–85	35–25 000	
Stadium I	30–65	35–500	Ascites, cystruptur
Lokal sjukdom (stadium I–IIA)	60–75	35–1 000	Ger högsta värden
Avancerad sjd (stadium IIB–IV)	> 85	35–25 000	Mucinösa har lägre värden
Icke-mucinös typ	> 85	35–25 000	Klarcelliga kan ha lägre värden
Mucinös typ	30–40	35–250	
Borderline-tumörer	30–60	35–> 500	
Övriga maligna ovarialtumörer	30–75	35–> 500	
Övrig gynekologisk cancer			
Tubarcancer	50–80	35–> 500	Liknar ovarialcancer
Endometriecancer (avancerad sjd)	20–80	35–> 500	Spridning ger högre värden
Cervixcancer (adenokarcinom)	30–80	35–> 500	Avancerad sjukdom
Uterussarkom	50	35–> 500	
Övrig cancer			
Primär serös cancer peritonei, SSPC	> 50	35–> 500	Ekvivalent till ovarialcancer.
Gastrointestinal cancer	20–30	35–> 500	Avancerad sjd
Bröstcancer	12–40	35–> 500	Avancerad sjd
Pankreascancer	30–60	35–> 500	Avancerad sjd
Lungcancer, mesoteliom	30	35–> 500	Avancerad sjd
Benign gynekologisk sjukdom			

Palpabel, benignbäckenresistens	15–20	35–250	
Dito med ascites (Meigs syndrom)	> 50	35–> 500	
Endometriosis	20–50	35–300	Avancerad sjuk, ger högre värden
Ovarialkystom, adenofibrom etc.	5–15	35–100	Stora med symtom
Torkverade adnextumörer	?	35–65	Cirkulationspåverkade
Myom, stora	5–15	35–65	
Salpingit, ovarialabscess, PID	20–40	35–> 500	Klara symtom
Andra benigna tillstånd			
Lever sjukdom, mera uttalad	15–50	35–10 000	Ascites ger högsta värden
Peritonit, pankreatit	50?	35–> 500	Allvarliga tillstånd
Hjärtsvikt med pleuravätska	50?	35–250?	Knepig diffdiagnos!
Pleurit, inflammatorisk genes	?	35–?	Knepig diffdiagnos!
Reumatoid artrit, psoriasisartrit	?	35–65?	Knepig diffdiagnos!
Njurinsufficiens, mera uttalad	?	35–?	Sällan problem
Ascites oavsett orsak	Ofta!	35–10 000	Risk för feltolkning!
Fysiologiska tillstånd			
Pågående menstruation OBS!	5–10	35–75?	Fr.a. adenomyos/endometriosis
Graviditet	30	35–75	Första trimestern
Referensnivå CA 125 i serum, friska kvinnor			
Förhöjd CA 125, friska kvinnor			
Symtomfria, fertila kvinnor	6	35–75	
Symtomfria,	1	35–65	

postmenopausala			
-----------------	--	--	--

Referens;
Nationellt vårdprogram för äggstockscancer med epitelial histologi

**Vid upptäckt av felaktig information eller länk, vänligen meddela
faktaägare**