

Tumormarker

(im Blut)

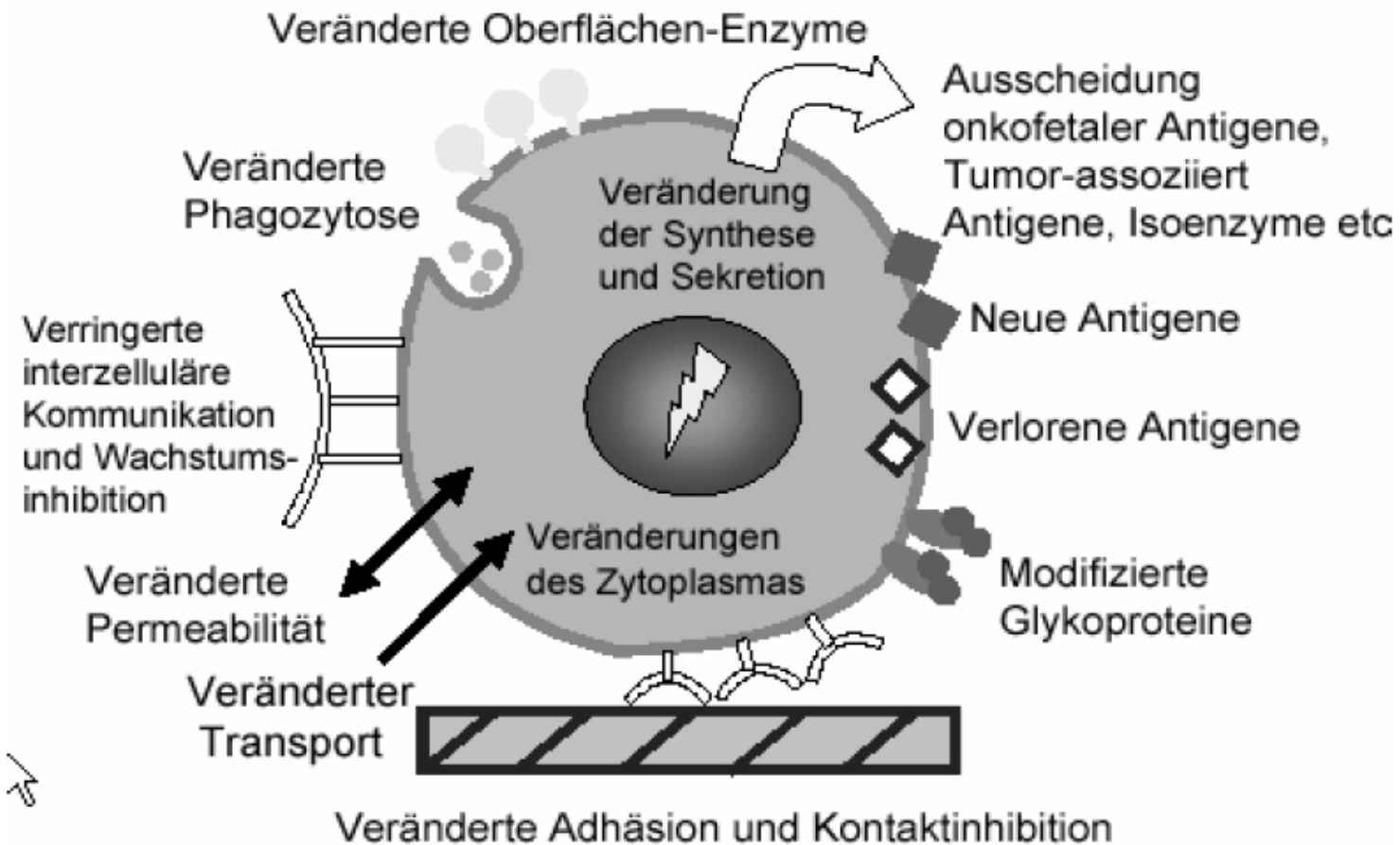
Dr. Krisztina Káldi

Als Vorlage für die Vorbereitung dieser Vorlesung wurden zum Teil Folien von Dr. Ibolya Czegle benutzt.

Tumormarker

- **Definition: Tumormarker** sind spezifische Markermoleküle, die von Tumorzellen produziert werden und im Blut, Gewebe oder in anderen Körperflüssigkeiten vorkommen. Ihr Auftreten oder die Erhöhung ihrer Konzentration kann auf die Entstehung oder das Wachstum eines Tumors hinweisen.
- Proteine, Peptide oder andere biologischen Substanzen
- **Wichtig:** *Mit wenigen Ausnahmen sind sie als Screeningparameter nicht geeignet: mangelnde Spezifität! Sie werden hauptsächlich für Monitorisierung der Therapie und im Rahmen der Verlaufskontrollen benutzt.*

Zellbiologische Eigenschaften der Tumoren



Tumormarker sind nicht organ-, sondern gewebespezifisch!

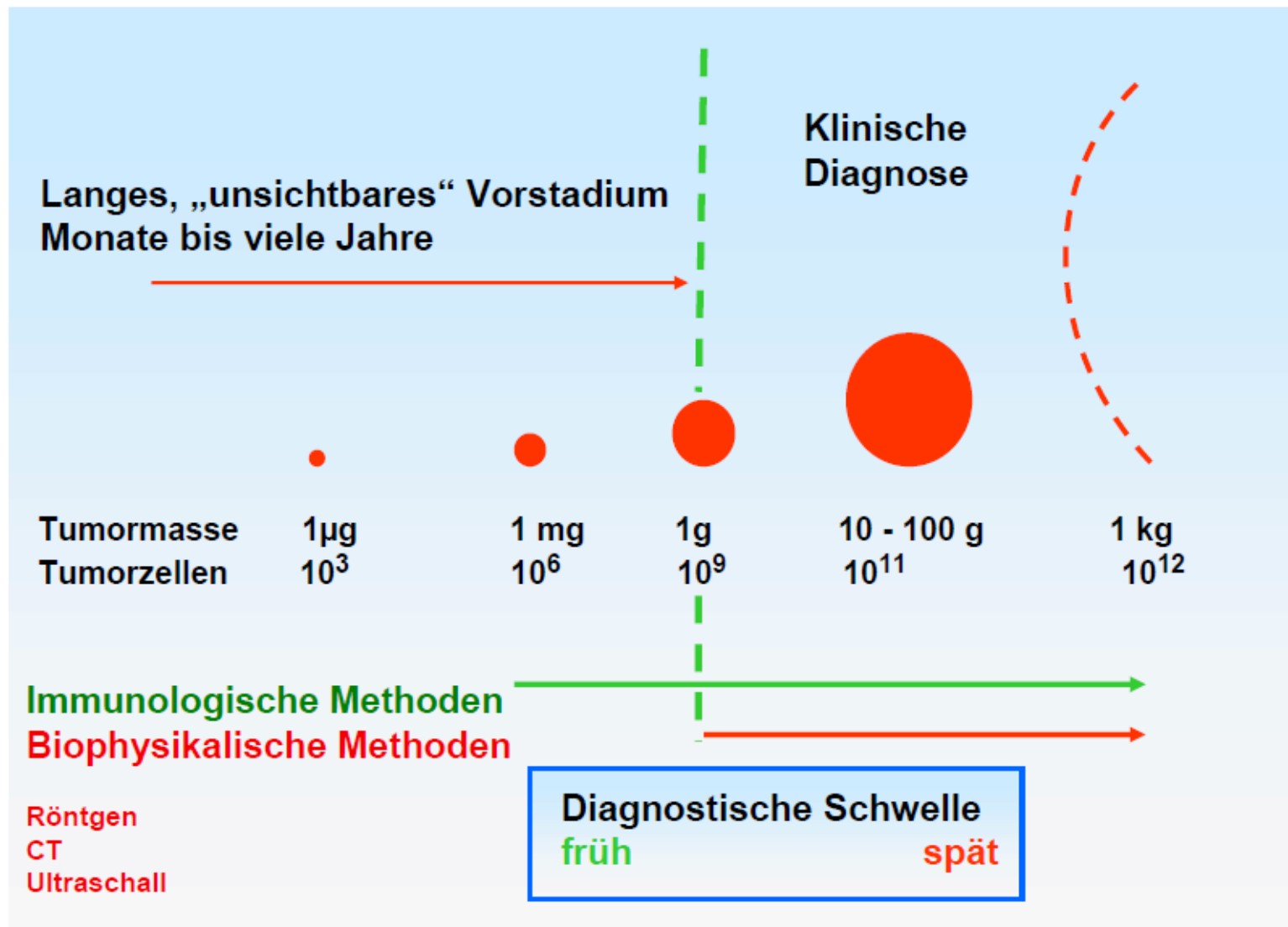
Klassifikation der Tumormarker

Zirkulierende Tumormarker

Gewebe oder Zelluläre Tumormarker

Serum-Tumormarker	
1. <i>Onkofetale Antigene</i>	carcinoembrionales Antigen (CEA) Alpha-fetoprotein (AFP) Pankreas onkofetales Antigen
2. <i>Tumorassoziierte Antigene</i>	CA-125, CA19-9, CA15-3, CA 72-4, CA50
3. <i>Hormone</i>	beta-HCG Calcitonin, placentares Laktogen
4. <i>Enzyme und Isoenzyme</i>	Prostata spezifisches Antigen (PSA) Neuron spezifische Enolase (NSE) Prostata Azid-Phosphatase (PAP) Glykozil Transferase, Alkalische Phosphatase der Placenta terminale deoxy-nukleotid Transferase, Lisozym, alpha-Amylase
5. <i>Serumproteine</i>	Beta-2-Mikroglobulin, monoklonale Immunglobuline/Paraproteine
Gewebe-Tumormarker	
1. <i>Hormon Rezeptor</i>	Östrogenrezeptor (ER), Progesteronreceptor (PR)
2. <i>Wachstumsfaktor-Rezeptor</i>	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), HER2-Rezeptor
3. <i>Intrazelluläre Proteine</i>	K-Ras, BRAF

Tumordiagnostik



- **Wo liegt denn das Problem?**

Der „ideale“ Tumormarker =
sehr sensitiv, sehr spezifisch

Spezifität

Aussage: Wieviel Prozent der *Nicht-Kranken* einer Population mit dem Test als *nicht krank* eingestuft wurden.

$$\text{Spezifität (\%)} = \frac{100 \times \text{Anzahl richtiger negativer Ergebnisse}}{\text{Anzahl der Nicht-Kranken}}$$



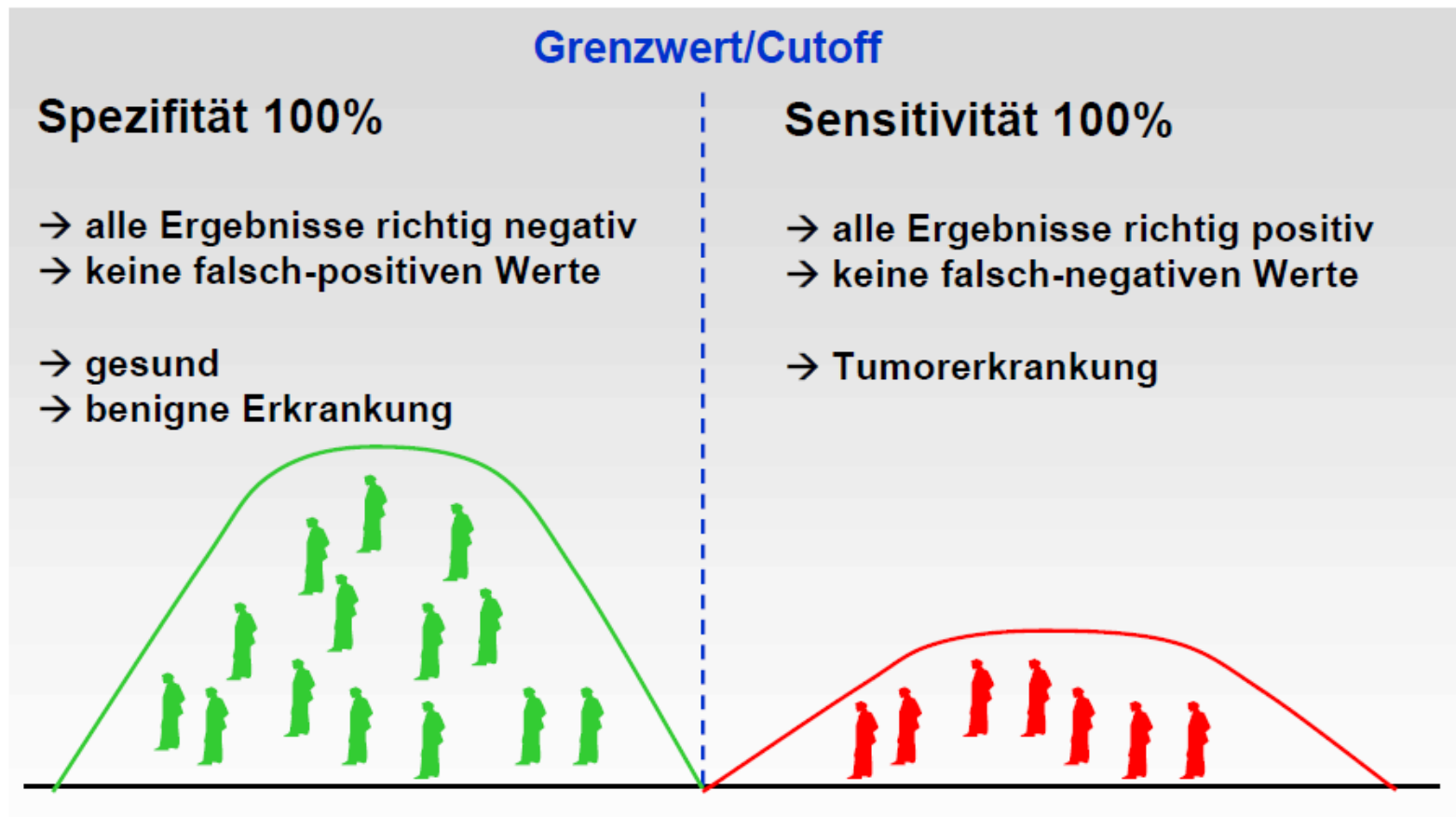
Sensitivität

Aussage: Wieviel Prozent der *Kranken* einer Population mit dem Test als *krank* richtigerweise eingestuft wurden.

$$\text{Sensitivität (\%)} = \frac{100 \times \text{Anzahl richtig positiver Ergebnisse}}{\text{Anzahl der Kranken}}$$

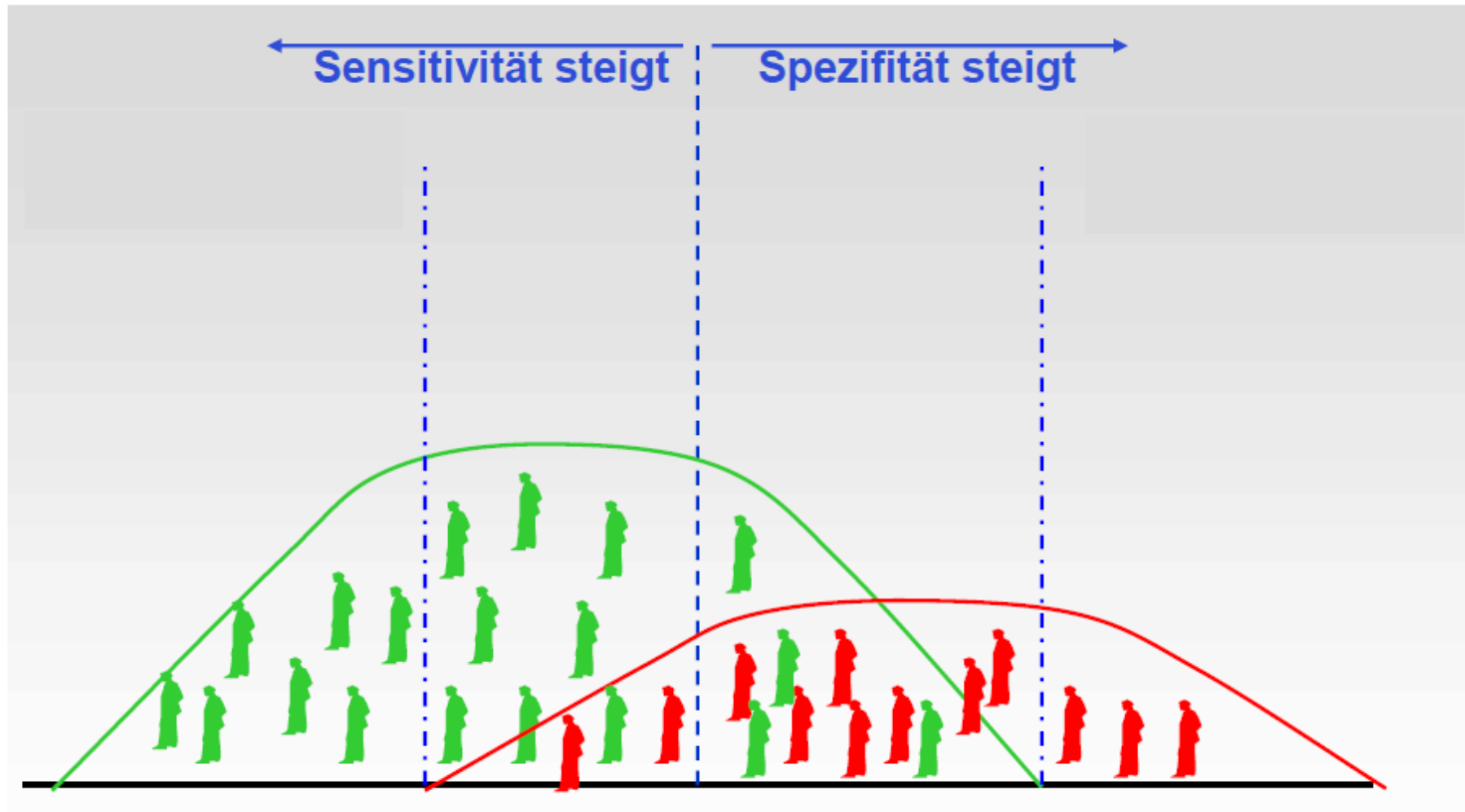


Der „ideale“ Tumormarker wäre:



Die Realität mit den Tumormarkern

Cut off – wo?



Häufigere Ursachen falsch positiver Befunde bei Tumormarkern

- Gutartige Erkrankungen (z.B. Entzündungen)
- Schwangerschaft (AFP, hCG)

Fazit: Es gibt keinen idealen Tumormarker

- Vorkommen von Tumormarkern in anderen Sekreten und Übertritt ins Blut (z.B. CA125 in der Muttermilch und in manchen gutartigen Ovarzysten)
- Rauchen (z.B. CEA)

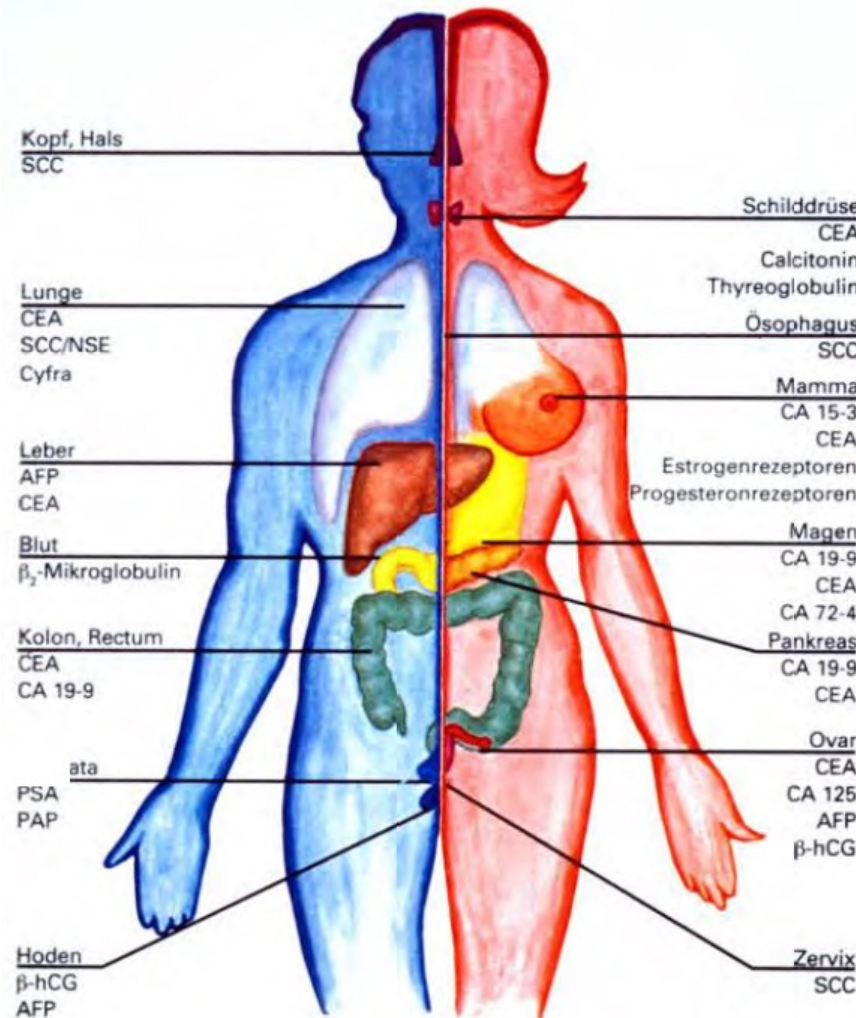
Nachweisverfahren für Tumormarker

Tumormarker werden mittels **immunochemischer Verfahren** gemessen. Die Konzentration des Immunkomplexes ist proportional zur Konzentration des zu messenden Antigens. Durch **Markierung des Antikörpers** wird der Immunkomplex physikalisch gemessen.

Empfindlichkeit des Nachweisverfahrens (Markierungsmöglichkeiten)

- Latex (PACIA) 10^{-5} mol
- Absorbanz (EIA) 10^{-9} mol
- Fluoreszenz (FIA) 10^{-12} mol
- Radioaktivität (RIA) 10^{-18} mol
- Chemiluminescence (LIA) 10^{-19} mol

Die häufigsten Tumormarker mit Herkunftsgewebe



Alpha-Fetoprotein (AFP) = Leber, Hoden, Ovar

Calcitonin = C-Zellkarzinom

Cancer-Antigen 125 (CA 125) = Ovar

Cancer-Antigen 15.3 (CA 15.3) = Mamma

Cancer-Antigen 19.9 (CA 19.9) = Pankreas, Galle

Cancer-Antigen 72.4 (CA 72.4) = Magen, Ovar

Carcinoembryonal. Antigen (CEA) = Kolon, Mamma

Cytokeratin-Fragment (Cyfra 21.1) =
Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Humanes Choriongonadotropin (HCG) =
Keimzelltumore

Neuronen-spezifische Enolase (NSE) =
Neuroblastom, Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Pro Gastrin Releasing Peptide (ProGRP) =
kleinzelliges Bronchialkarzinom

Prostata spezifisches Antigen (PSA) = Prostata

Squamous cell carcinoma Antigen (SCC) =
Plattenepithelkarzinom (Zervix, HNO, Ösophagus)

S100 = Melanom, Neurodestruktion

Thyreoglobulin = differenz. Schilddrüsenkarzinom

Wichtige Fragen

- Welche Tumormarker können wir in der täglichen Routine benutzen?
- Bei welchem Tumortyp ist er verwendbar?
- Bei welchen anderen Erkrankungen kann sich der Serumspiegel erhöhen?
- Was sind die wichtigsten Indikationen für die Bestimmung?

Tumormarkerbestimmung als Teil einer Vorsorgeuntersuchung

- Ein pathologischer TM-Wert bedeutet in sich selbst nie eine Krebsdiagnose!
- Aber in gut definierbaren Risikogruppen kann die Bestimmung **Teil** der Vorsorgeuntersuchung sein.
- Beispiele:
 - **PSA**-Bestimmung über 50 bei Männern (Prostatakarzinom)
 - **Calcitonin** in Risikogruppen (Schilddrüsenkarzinom bei Men2-Mutationen)
 - **AFP** in Risikogruppen (Hepatozelluläres Karzinom bei Leberzirrhose)

Nachsorgeuntersuchungen

- **Nach der Behandlung** der Tumorerkrankung - **WICHTIGE ROLLE** in der Langzeit „Follow Up“ : Ermöglicht die Frühdiagnose der Metastasenbildung und des Lokalrezidives
- Unterschiedliche Protokolle in verschiedenen Tumorarten

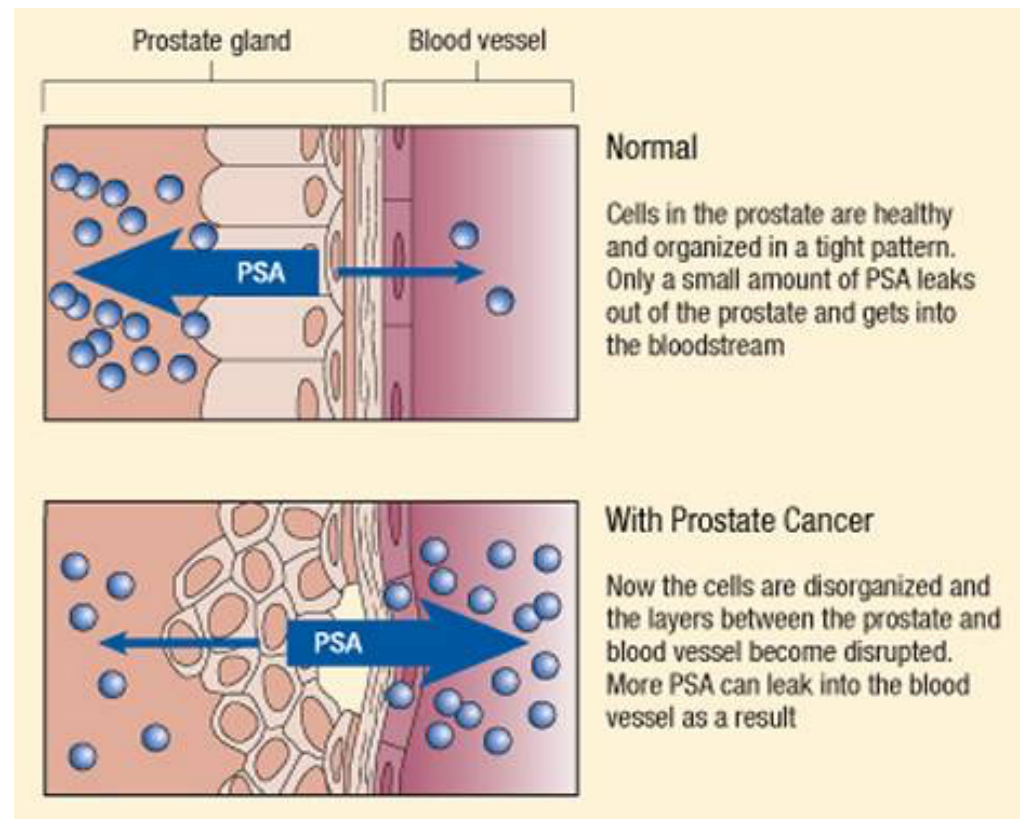


Häufigste Tumormarker in der klinischen Praxis

- *Prostata-spezifisches Antigen (PSA)*
- *Alpha-fetoprotein (AFP)*
- *Carcinoembryonales Antigen (CEA)*
- *CA19-9*
- *Human Chorionogonadotropin beta-Untereinheit (Beta-hCG)*
- *CA-125*
- *HE-4*
- *CA 15-3*
- *Neuron-spezifische Enolase (NSE)*

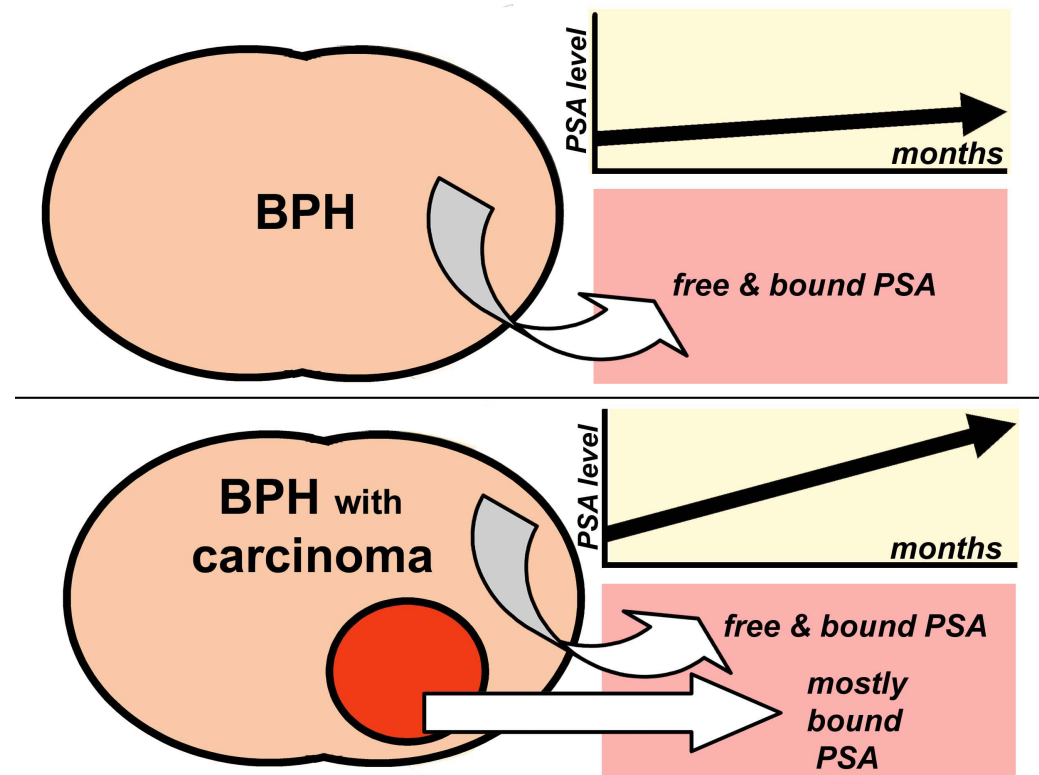
Prostata Spezifisches Antigen (PSA)

- PSA ist eine Protease produziert von den Prostataepithelzellen.
- Erhöhung: Prostatakarzinom, Hyperplasie, Prostatitis, Trauma
- **Für Screening:** bei familiären Anhäufungen über 40J, ohne Risikofaktoren über 50J
- Jährliche Wiederholung



PSA: Diagnose

- Neuer Parameter:
Bestimmung des Verhältnisses der freien und gebundenen Fraktionen



http://clinicalchemistry.stanford.edu/tumor_markers.html

- Nach erfolgreicher Behandlung: in den ersten 5 Jahren halbjährlich, dann jährlich

Alpha-Fetoprotein (AFP)



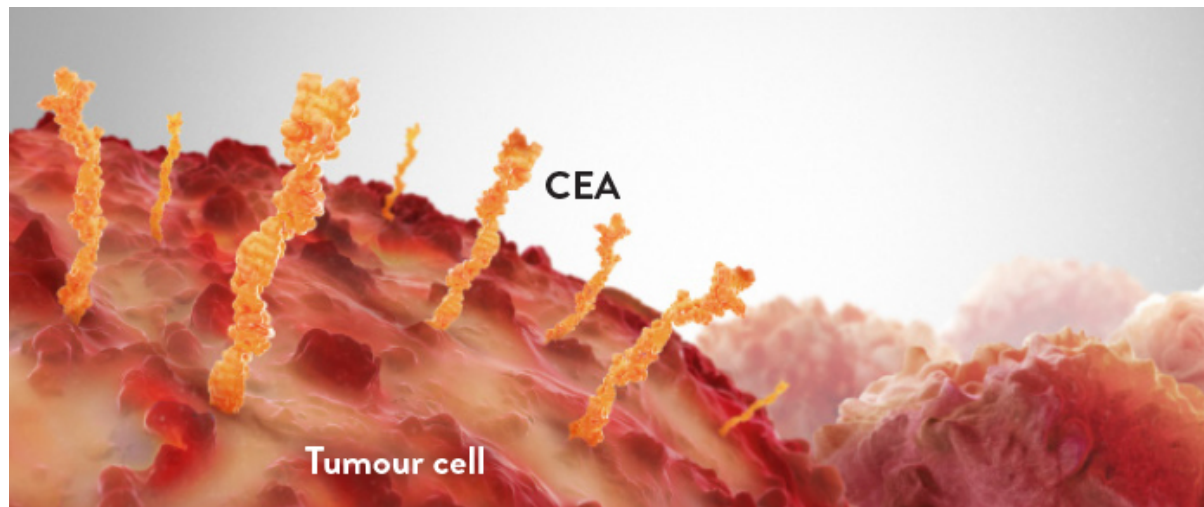
- AFP ist ein wichtiges Transportprotein im Intrauterinleben, es wird im Dottersack und in der fetalen Leber produziert. Höchste Produktion zwischen der 12.-14. Schwangerschaftswoche.
- Erhöhter AFP-Wert während der Schwangerschaft
 - Neuralrohrdefekte
 - andere Entwicklungsabnormalitäten
- Während der ersten 8-10 Monaten sinkt seine Konzentration bis auf den späteren Erwachsenenwert.

AFP als Tumormarker

- **Hepatozelluläres Karzinom, Keimzelliger Hodentumor, Hepatoblastom, embrionales Karzinom, Chorionkarzinom**
- Selten bei anderen Krebsarten (z. B. Magen-, Gallengang- und Pankreaskarzinom) und Erkrankungen (Leberzirrhose, Hepatitis) auch erhöht
- Bei kompensierter alkoholischer Leberzirrhose als **Vorsorgeuntersuchung**: jährliche Ultraschall- und AFP-Untersuchungen sind empfohlen.
- **Für Screening nicht geeignet!**
- Wichtig zur Monitorisierung des Therapieablaufes und Entdeckung von Rückfällen

Carcinoembryonales Antigen (CEA)

- Glykoprotein auf der Zelloberfläche
- Im Gastrointestinaltrakt ist es auf der Oberfläche der normalen Schleimhautzellen vorhanden.
- Hohe Serumkonzentration oft im gastrointestinalen (meistens kolorectalem) Adenokarzinom

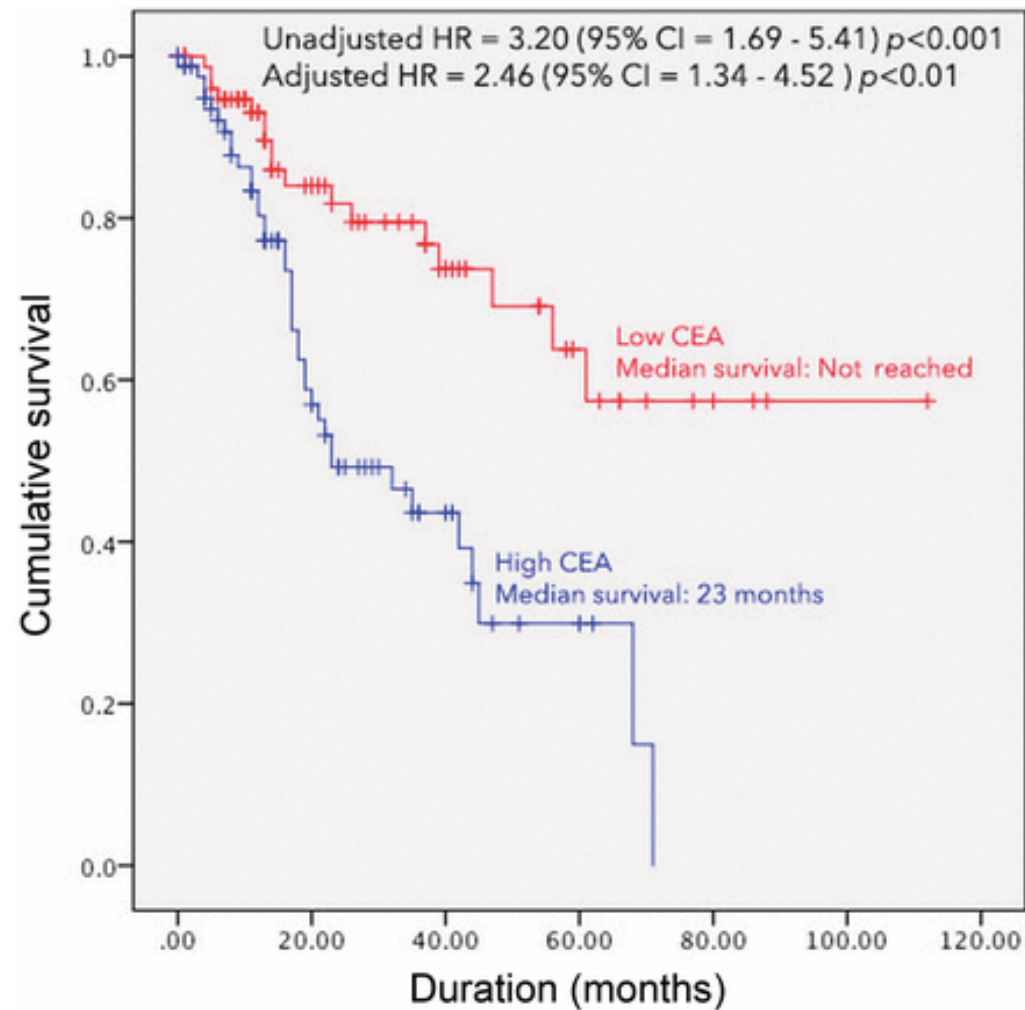


Carcinoembryonales Antigen (CEA)

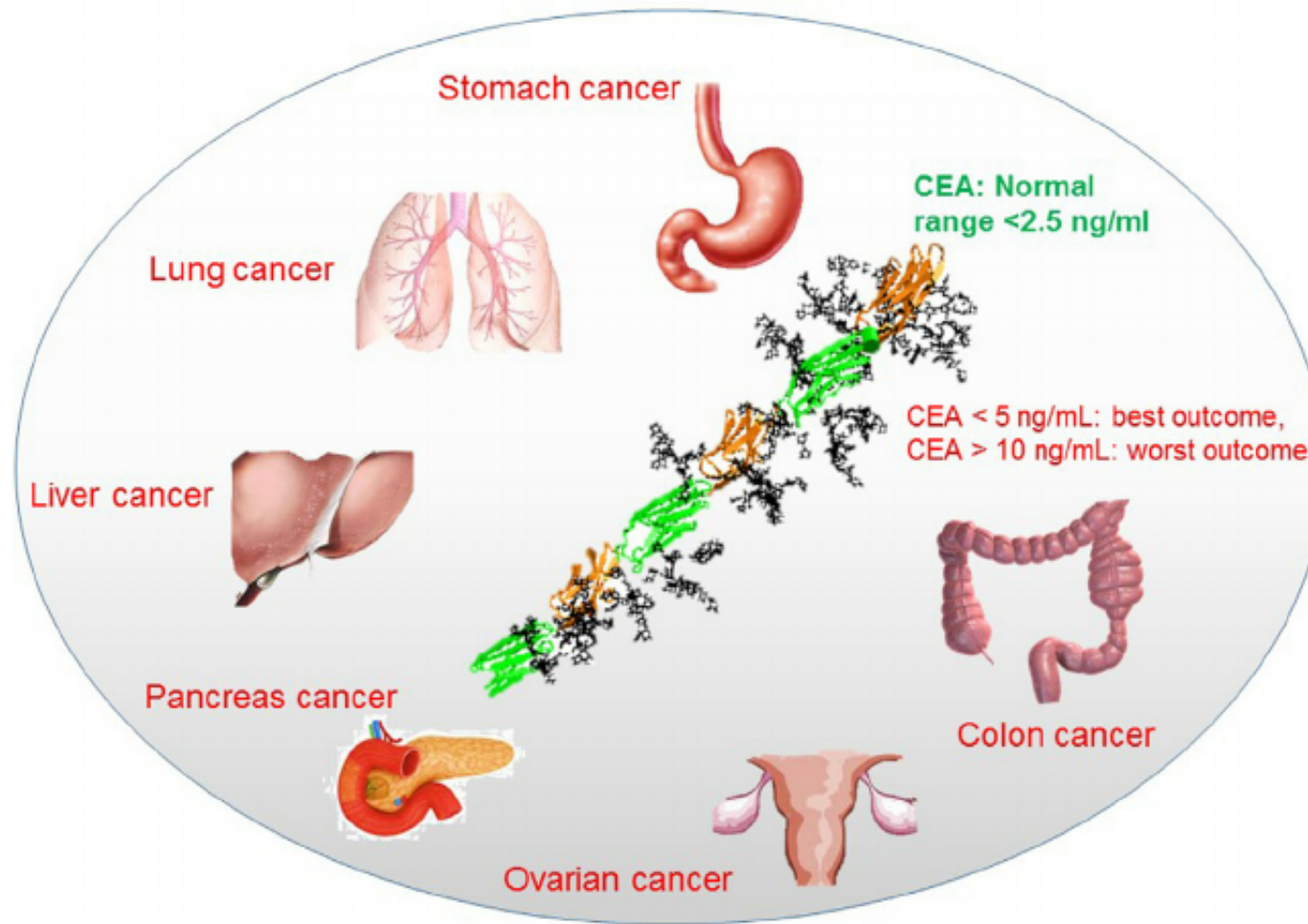
Anwendung:

- **Kolorektales Karzinom (aber 30 % der Kranken sind CEA-negativ!!!)**
- Begrenzt anwendbar: Mammakarzinom
- **Zum Screening nicht geeignet!!!!**
- **Wichtigste Rolle in der klinischen Praxis:**
Nachsorge: Frühdiagnose der Metastasierung oder Entwicklung eines Lokalrezidivs.

Carcinoembrionales Antigen (CEA)



Carcinoembrionales Antigen (CEA)



Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Falschpositive Werte können in den folgenden Fällen vorkommen:

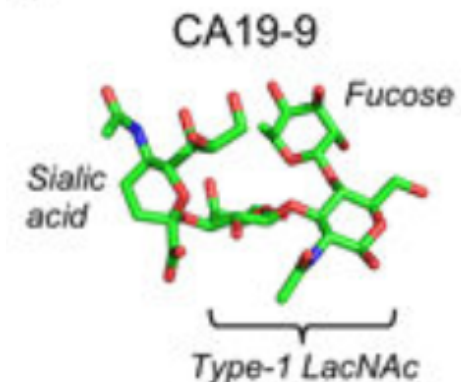
- Rauchen
- Peptisches Magengeschwür
- IBD
- Pankreatitis
- Gallengangverschluss
- Hypothyreose
- Leberzirrhose

Keine standardisierte Nachweismethode

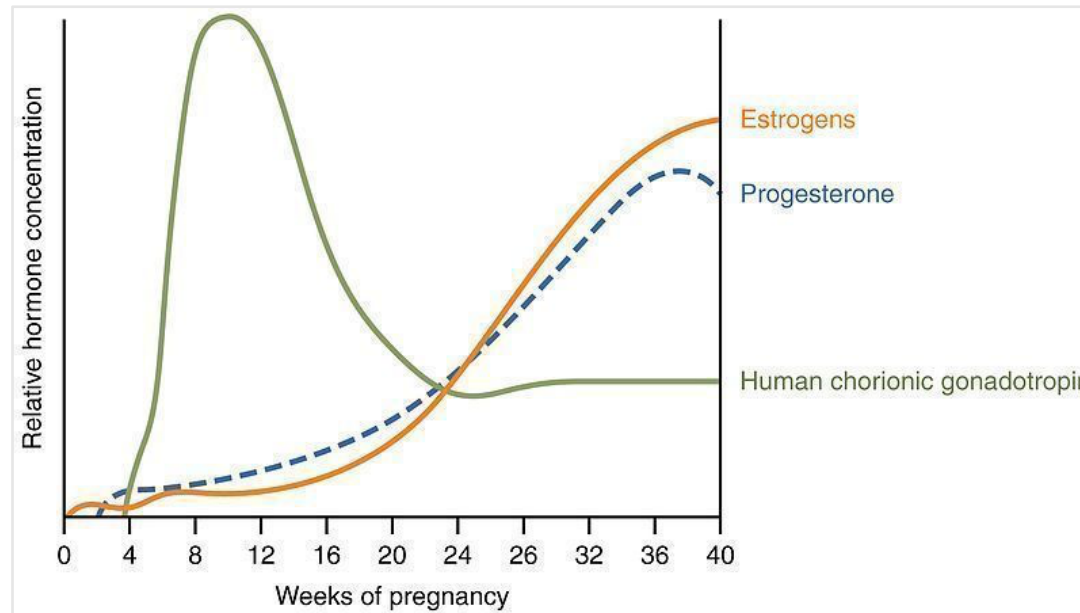
- Ergebnisse sind methodenabhängig, deswegen nicht vergleichbar!

Cancer Antigen 19-9 (CA19-9)

- CA19-9 ist das Kohlenhydrat-Teil von **Adhensionsmolekülen**, dessen Serumwert meistens beim **Pankreas-** und **Gallengang** Karzinom erhöht ist.
- Pankreaskarzinom: Spezifität und Sensitivität: **80-90%**
- Gallengang-Karzinom: Sensitivität: 60-70%
- Begrenzte Bedeutung beim Kolorektalkarzinom
- Für Screening nicht geeignet!
- Wichtig als Nachsorgeuntersuchung!



Humane Choriogonadotropin Beta-Untereinheit (beta-hCG)

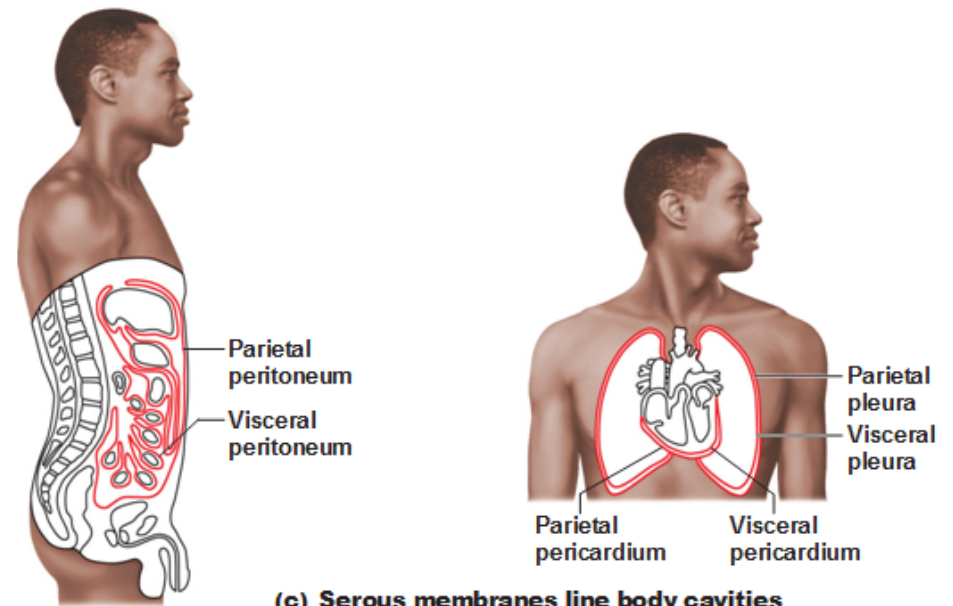


- Physiologisch ein plazentares Hormon
- **Chorionkarzinom, Keimzelltumoren** (z.B. Hoden)
selten: Magen-, Leber-, Nieren- und Mammakarzinom
- Erhöhte Werte: Marihuana-Abusus, Hypogonadismus
- Klinische Anwendung: Therapiekontrolle, Nachfolge des Karzinoms

CA-125

CA-125 ist ein Membranprotein und kann in den sich aus dem Coelomepithel entwickelnden Geweben gebildet (oberflächliches Epithel der Eierstöcke, Pleura, Peritoneum) werden.

- Erhöhung: **Ovarialkarzinom**, Endometritis, Lungenkarzinom
- **Eierstockkrebs**: niedrige Sensitivität und Spezifität



(c) Serous membranes line body cavities closed to the exterior.

HE-4= (human epididymis protein 4)

- Proteaseinhibitor-Vorprodukt im Nebenhoden
- Produziert wird es meistens von **malignen Eierstockepithelzellen**
- Frühstadium: niedrige Sensitivität
- Erhöhte Serumkonzentration: bei älteren Leuten und eingeschränkter Nierenfunktion
- Ein Faktor im ROMA-Index

Risk of Ovarian Malignancy Index (Risikokalkulator)

- CA-125

- HE-4

- Menopausaler Status (pre- und postmenopausale Grenzwerten)

Sensitivität: 93% (Frühstadium:85%)

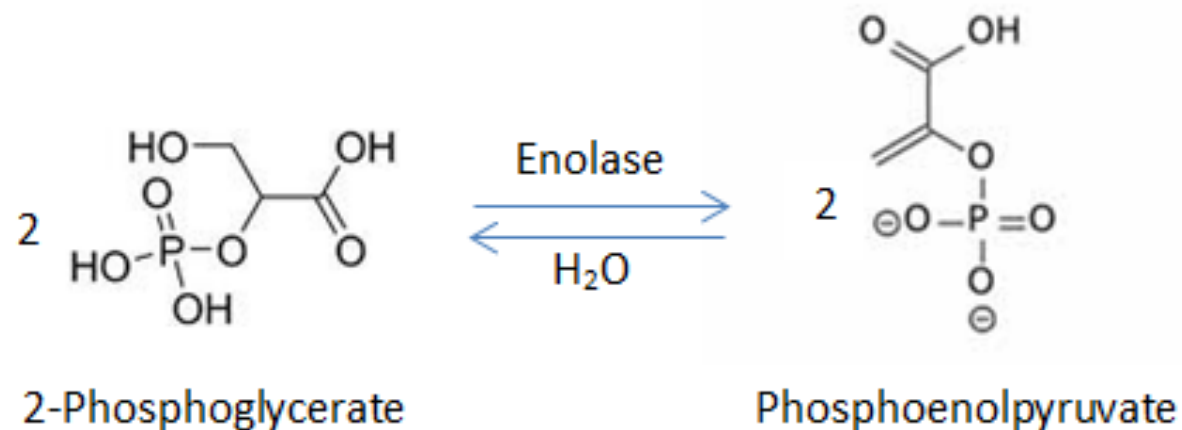
Spezifität: 75%

CA15-3

- Ein Glykoprotein, das vom **Brustkrebsgewebe** ins Blut gelangt.
- Niedrige Sensitivität
- Korrelation der Erhöhung der Konzentration mit dem Tumorstadium:
 - I: 5%
 - II: 29%
 - III: 32%
 - IV: 95%
- Erhöhte Serumkonzentration: z.B. gutartige Brustkrankheiten, Zirrhose, chronische Hepatitis
- Monitorisierung der Therapie in Patienten mit Stadium IV

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

- NSE ist ein glykolytisches Enzym, kommt in jeder Zelle vor
- Wichtigste klinische Anwendung ist die Diagnose und Therapiekontrolle eines **kleinzelligen Lungenkarzinoms** oder **Neuroblastoms**.

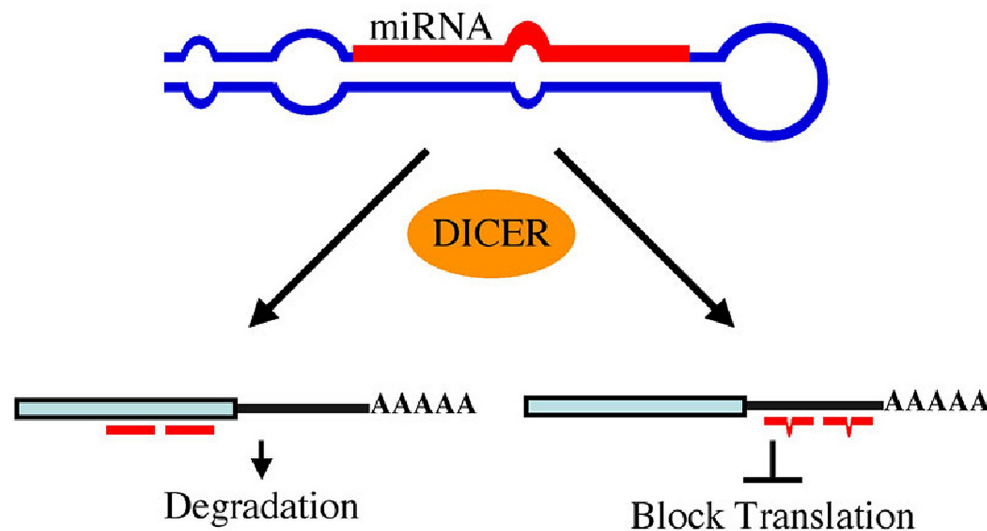


Zusammenfassung

Warum und wann sollten Tumormarker überhaupt bestimmt werden?

- Vor den ersten Therapiemaßnahmen: Chirurgie, Chemotherapie, Hormontherapie, Radiotherapie
- Nach der Therapie anfänglich alle 3 Monate, später alle 6 Monate in der Verlaufskontrolle
- Vor jedem Therapiewechsel
- Beim Verdacht auf Metastasierung
- Bei neuem Staging
- Bei deutlichem Wertanstieg: 2-4 Wochen später wiederholen (signifikanter Wertanstieg: 25-50%)
- Screening: **PSA** jährlich ab dem 50. Lebensjahr

MikroRNA als Tumormarker: die Zukunft?



Potential miRNAs biomarkers for types of cancers in blood and other body fluids.

Cancer	Samples	miRNAs biomarkers	Expression
Glioblastoma	Serum	miR-15b, -23a, -133a, -150, -197, -497	Up
	Plasma	miR-128, -342-3p	Down
	CSF	miR-21, -17-5p, -200	Up
Head and neck	Plasma	miR-31, -10b, -24, -181, -184	Up
	Saliva	miR-31	Up
		miR-200a, -125a	Down
Breast cancer	Serum	miR-373, -155	Up
		miR-34a, -17	Down
		miR-222, -103, -23a, -29a, -23b, -24, -25	Up
	Plasma	miR-148b, -376c, -409-3p, -801	Up
Lung cancer	Serum	miR-21-3p, -205-5p, -205-3p, -141, -200c	Up
		miR-21, -24, -205, -30d	Up
	Plasma	miR-21, -155	Up
		miR-145	Down
	Exosome	miR-17-3p, -21, -106a, -146, -155, -191, -192, -203, -205, -210, -212, -214	Up
	Sputum	miR-205, -210, -708	Up
Liver cancer	Serum	miR-122	Up
		miR-500	Up
		miR-21, -122, -223	Up
		miR-21, -1, -25, -92a, -206, -375, let-7f	Up
		miR-16	Down
Gastric cancer	Serum	miR-221, -376c, -744	Up

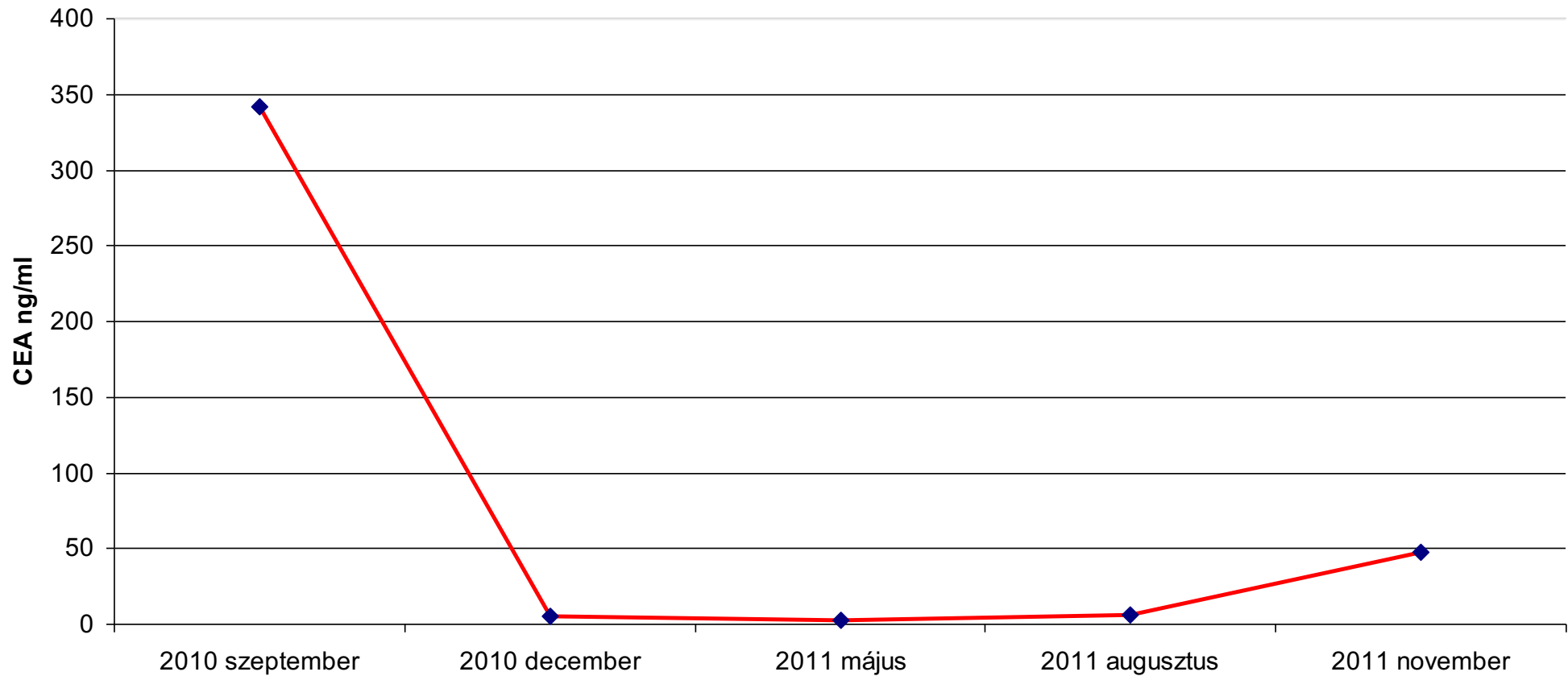
Fallbeispiel: 65J, Mann

- September 2010: Anämie mit unbekannter Ursache, Koloskopie - Sigmakarzinom
CEA: 342 ng/ml
- Staging CT: keine Fernmetastasen
- November, 2010: operative Entfernung des Tumors (Sigmaresektion), Histologiebefund: Adenocc.
- Stadium: T3N1M0
- Dezember 2010 - Mai 2011: adjuvante Chemotherapie
Dezember 2010: CEA: 5,3 ng/ml
Mai, 2011: CEA unter 2,5 ng/ml

Fallbeispiel: 65J, Mann

- Nachsorge:
Ab Mai 2011 3-monatlich Ultraschall, Röntgen - Thorax,
Tumormarker
- August, 2011: CEA: 5,8 ng/ml
- November, 2011: **CEA: 48,0 ng/ml**

Fallbericht: 65J, Mann



↑
Diagnose

CT: **solitäre Lebermetastase** (Größe: 1 cm)



Fallbeispiel: 65J, Mann



Fallbeispiel: 65J, Mann

- Januar, 2012: Hepatische Metastasektomie
- Februar, 2012, CEA: unter 2,5 ng/ml,
- Vierteljährige Nachsorge: der Patient war beschwerdefrei.
- Dezember, 2012: Verdacht auf neue Lebermetastasen beim Ultraschall, keine Tumormarkererhöhung (CEA: unter 2,5 ng/ml)
- PET-CT: ohne Befund
- Juni, November 2013: CT: ohne Befund
- Februar, 2014: Patient: beschwerdefrei, Ultraschall: o.B.

Vielen Dank!