

e-Vorlesung

Tumormarker

N. Özgüc

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Universitätsklinikum Düsseldorf - Heinrich Heine Universität

Direktor: Professor Dr. F. Boege

Tumormarker: Definition & Beispiele

Definition:

- Antigene, Stoffwechselprodukte oder Enzyme, die durch die Tumorzelle selbst oder als Reaktion auf die malignen Zellen gebildet werden
- Nachweis erfolgt im Blut, Körperflüssigkeiten (z.B. Pleura, Aszites) oder im Tumorgewebe

Beispiele:

Organ	Tumormarker
Schilddrüse	Calcitonin, CEA, Thyreoglobulin
Leber	AFP, CEA
Pankreas	CA19-9
Kolon	CEA, CA19-9
Prostata	PSA

Beschreibung des Verlaufs einer Tumorerkrankung

- **Erstdiagnose:**
Zeitpunkt der erstmaligen Diagnosestellung
- **Verlaufskontrolle:**
wird unter laufender Therapie durchgeführt zur Kontrolle des Therapie-Ansprechens
- **Progrediente Erkrankung:**
trotz Therapie erhöht sich die Menge maligner Zellen aufgrund einer Therapieresistenz
- **Regrediente Erkrankung:**
Menge maligner Zellen wird unter Therapie kleiner
- **Nachsorge:**
Kontrolle nach Abschluss einer Tumorthherapie zur Frühdetektion eines Lokalrezidivs oder von Metastasen
- **Rezidiv:**
nach abgeschlossener Therapie erneutes Tumorwachstum
(als Lokalrezidiv an der ursprünglichen Stelle oder als Metastase)

Tumormarker - Indikation

Indikation:

- Tumormarker zur Verlaufskontrolle von Therapien maligner Erkrankungen
- vor Therapiebeginn erste Bestimmung des Tumormarkers zur Erfassung eines Ausgangswertes

Wichtig:

- Verlaufskontrollen eines Tumormarkers immer mit **derselben Testmethode** durchführen für bessere Longitudinalbeurteilung

Tumormarker: Aussagekraft

Die meisten Tumormarker sind:

- ➔ weder hochspezifisch noch hochsensitiv für eine bestimmte Tumorklasse (so kann CEA bei verschiedenen Tumorentitäten erhöht sein)
- ➔ nicht ausschließlich bei malignen Erkrankungen erhöht (z.B. kann CEA auch bei Rauchern oder bei entzündlichen Erkrankungen erhöht sein)
- ➔ Bis auf wenige Ausnahmen eignen sich Tumormarker nicht als Screeningverfahren zur Erstdiagnose.

Tumormarker - Beurteilung

Beurteilung:

- Anstieg oder Abfall des Tumormarker-Wertes alleine reicht nicht aus für therapeutische Entscheidungen
- erneuter Anstieg des Tumormarkers in der Nachsorge: ggf. Hinweis auf Erkrankungsrezidiv
- Konzentration des Tumormarkers unterliegt vielen Einflussgrößen: Blutversorgung und Nekrosegrad des Tumors, HWZ des Tumormarkers usw.
→ Tumormarker-Konzentration ist nicht unbedingt proportional zur Tumormasse

CAVE:

- ➔ Ein Malignom kann auch bei normwertigen Tumormarkern vorliegen.
- ➔ Erhöhte Tumormarker sind nicht beweisend für ein Malignom.

Tumormarker – Einsatz bei GI-Karzinomen

- Die Auswahl der Tumormarker ist abhängig vom jeweiligen Karzinom.
- Das Einsatzgebiet einzelner Tumormarker überschneidet sich deutlich.
- Klinik und Bildgebung haben weiterhin einen zentralen Stellenwert in der Tumordiagnostik.

Gallenwegs-Ca	Leberzell-Ca	Ösophagus-Ca	Magen-Ca	Pankreas-Ca	Kolon-, Rektum-Ca	
○		●	○	○	●	CEA
	●					AFP
●			○	●	○	CA 19-9
			●			CA 72-4
				○		CA 125

Tumormarker: Beispiel Kolonkarzinom

- Bestimmung des **CEA** (karzinoembryonales Antigen):
 - als **Basalwert** vor Therapiebeginn
 - in der **Nachsorge** alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre
- Bestimmung des **CA 19-9**:
Laut S3-Leitlinie Kolonkarzinom ist die **CA 19-9-Bestimmung fakultativ**
d.h.
zusätzliche Bestimmung des CA 19-9 ist möglich, **erhöht aber nicht die Sensitivität und Spezifität in der Erkennung einer progredienten Tumorerkrankung oder eines Erkrankungsrezidivs**

Fallbeispiel: Kolonkarzinom

Ein 60jähriger Patient wurde aufgrund einer Erstdiagnose eines Kolonkarzinoms kurativ behandelt und befindet sich seit 12 Monaten in der Nachsorge. In der laborchemischen Diagnostik findet sich nun ein deutlicher Anstieg des CEA im Serum.

Wie kann man diesen Befund interpretieren?

Überlegen Sie Sich bitte, wie Sie das weitere Procedere für diesen Patienten planen würden, bevor Sie weiterklicken.

Fallbeispiel: Kolonkarzinom

Genau!

Ein erhöhter CEA-Wert alleine reicht nicht aus, um therapeutische Entscheidungen zu treffen!

Aber:

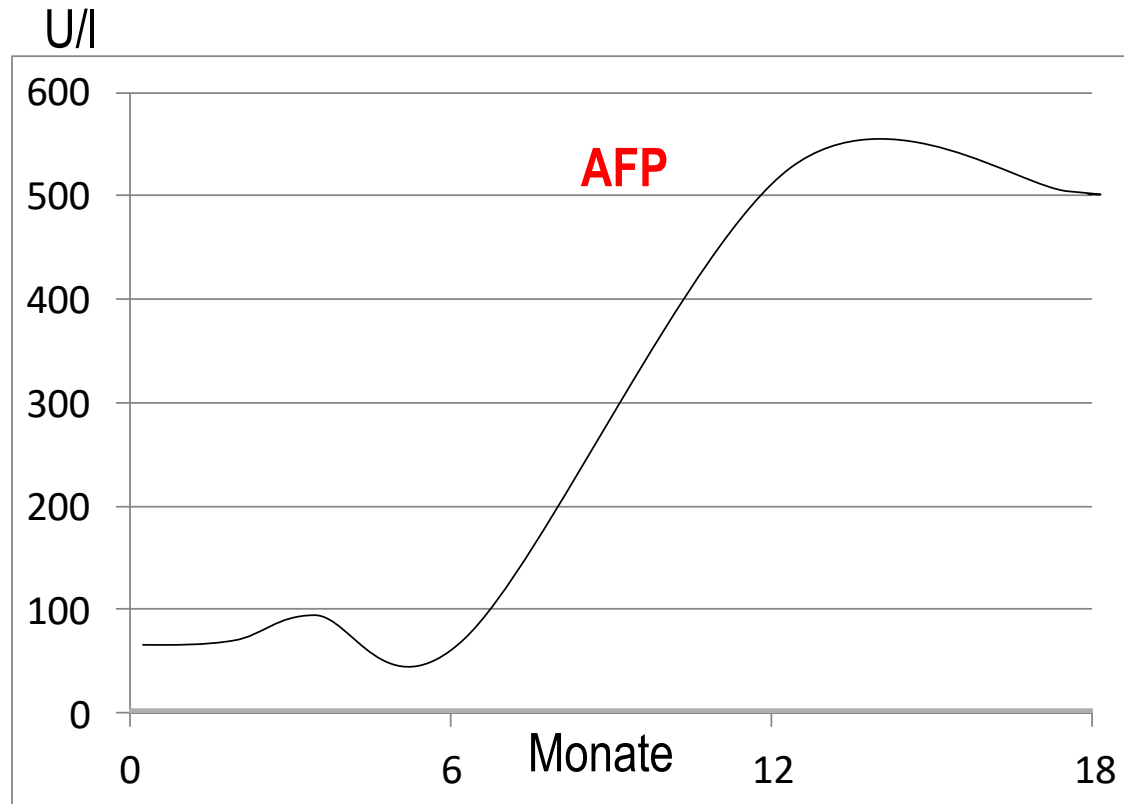
Weitere Diagnostik ist erforderlich, z.B.:

- Anamnese, körperliche Untersuchung
- Bildgebung
- Koloskopie

Tumormarker: Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

- Bestimmung des **AFP** (alpha-Fetoprotein) zur **Verlaufskontrolle/ Nachsorge bei HCC**
- **nicht** zur **Primärdiagnostik** geeignet, da bildgebende Verfahren sensitiver
- **Erhöhte AFP-Werte** sind auch **bei Patienten mit hoher Leberzellregeneration** möglich, ohne dass ein HCC vorliegt (Bsp.: virale Hepatitiden u.a. chronische Lebererkrankungen).
- **Erhöhte AFP-Werte** finden sich **auch bei anderen Tumoren in der Leber** (Bsp.: Cholangiozelluläres Karzinom oder z.B. Metastasen des Kolonkarzinoms).

HCC-Verlaufskontrolle: Deutlicher Anstieg des AFP



Bei einer 55jährigen Patientin mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B wird eine Sonographie durchgeführt. Vor 12 Monaten hatte die Patientin aufgrund eines HCC-Herdes von 2 cm eine Radiofrequenzablation bekommen. Im linken Leberlappen zeigt sich nun ein neu aufgetretener Knoten mit einem Durchmesser von 3cm. Bei der AFP-Bestimmung zur Verlaufskontrolle zeigt sich im Vergleich zu den Werten 12 Monate zuvor ein deutlicher Anstieg des AFP-Wertes.

Tumormarker – Ausnahmen bestätigen die Regel!

Adenokarzinom der Prostata:

- **PSA** stammt aus den Epithelzellen der Prostata
- **PSA** eignet sich zum **Screening in der Primärdiagnostik** von asymptomatischen Patienten (in Kombination mit der digital-rektalen Untersuchung)
- Blutabnahme für PSA-Werte vor DRU, da sonst falsch hohe Werte möglich durch Manipulation

Medulläres Schilddrüsenkarzinom:

- **Calcitonin** und **CEA** bei echoarmen, hypofunktionellen Schilddrüsenknoten: erhöhte Werte weisen eher auf ein medulläres als auf ein follikuläres oder papilläres Schilddrüsenkarzinom hin
- **erhöhte Calcitonin-Spiegel nach totaler Thyreoidektomie:** Fernmetastasierung muss ausgeschlossen und eine Lymphknoten-Dissektion evaluiert werden

Zusammenfassung

- **Ideale Tumormarker für das Screening zur Primärdiagnostik** - spezifisch und sensitiv genug - sind **nicht bekannt** (Ausnahme: z.B. PSA beim Adenokarzinom der Prostata).
- **Tumormarker können in der Nachsorge helfen, Rezidive zu erkennen**, reichen aber alleine als diagnostisches Mittel nicht aus.
- **Normwertige Tumormarker schließen ein Malignom nicht aus.**
- **Erhöhte Tumormarker können auch bei benignen Erkrankungen** vorkommen.

Literaturangaben

- S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom
Stand: 31.10.2013, gültig bis 30.10.2018
- S3-Leitlinie Kolonkarzinom
Stand: 14.06.2013, gültig bis 13.06.2018
- S3-Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom
Stand: 01.05.2013, gültig bis 30.04.2018
- Dörner, Klaus: Taschenlehrbuch „Klinische Chemie und Hämatologie“, Thieme Verlag, 7. Auflage
- Krams, M; Frahm, S: „Kurzlehrbuch Pathologie“, Thieme Verlag, 2. Auflage
- Neumeister, B; Böhm, B: „Klinikleitfaden Labordiagnostik“, ELSEVIER, 5. Auflage
- Possinger, K; Regierer, A: „Facharztwissen Hämatologie Onkologie“, ELSEVIER, 3. Auflage