

Textskript

Tumormarker

Dr. rer. nat. Manfred Fobker

Tumormarker sind Makromoleküle verschiedener Substanzklassen, deren erhöhtes Vorkommen im Blut und anderen Körperflüssigkeiten auf eine Tumorkrankheit hinweisen kann. Häufig sind Tumormarker jedoch auch bei benignen Erkrankungen oder anderen Zuständen (z.B. Nikotinabusus, Zustand nach digitaler Prostatapalpation) erhöht.

Im Allgemeinen sind Tumormarker aufgrund einer geringen Spezifität nicht zum sog. "Krebs- Screening" geeignet. Wichtig sind Tumormarker für die Verlaufskontrolle (z.B. Erkennung eines Rezidivs), einer Größenzunahme eines Tumors und seiner Metastasierung.

CAVE: Ist ein Tumormarker nicht nachweisbar, spricht das jedoch nicht gegen das Vorliegen einer malignen Erkrankung!

Carcino-Embryonales Antigen (CEA)

Das Carcino-Embryonale Antigen (CEA) ist ein Tumormarker für eine Reihe von bösartigen Tumoren. Er eignet sich nicht als Früherkennungsmarker, hat aber einen großen Stellenwert in der Tumornachsorge. Die Serumkonzentration des Tumormarkers korreliert mit der Gesamttumormasse.

Tumormarker:

- Kolon- und Rektumkarzinom
- Magen-, Pankreas-, Bronchialkarzinom, Adenokarzinom der Lunge
- Ovarial- und Cervixkarzinom
- Mammakarzinom
- medulläres Schilddrüsenkarzinom

Nichtmaligne Erkrankungen:

- entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Alkoholzirrhose
 - Rauchen
-

α -Fetoprotein (AFP)

AFP ist ein Glykoprotein, das physiologischerweise nur während der Embryonalentwicklung vom endodermalen Gewebe gebildet wird; gebildet wird es im Dottersack, Leber und GI-

Trakt des Neugeborenen, um die embryonal noch ungenügende Albuminsyntheseleistung der Leber auszugleichen.

Unübliche Konzentrationen von AFP im Fruchtwasser (abhängig vom Gestagensalter) gelten als Marker körperlicher Fehlbildungen und Chromosomenabweichungen (z.B. Spina Bifida, Anenzephalie) finden sich jedoch auch bei Mehrlingsschwangerschaften. Ein unüblich niedriger Wert gilt als Hinweis auf ein Down-Syndrom (Trisomie 21).

Tumormarker:

- Keimzelltumoren von Hoden und Ovar
- Chorionkarzinom
- primäres Leberzellkarzinom (Hepatozelluläres Karzinom, HCC)

Nichtmalige Erkrankungen:

- Hepatitis
- Leberzirrhose
- Hämochromatose

Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

PSA ist ein physiologisches Sekretionsprodukt der prostatistischen Ausführungsgänge, das dem Ejakulat beigemischt ist und der Verflüssigung des Samenkoagulums dient.

PSA ist ein wichtiger Tumormarker, der für die Diagnose des Prostatakarzinoms, vor allem aber zu dessen Verlaufskontrolle von entscheidender Bedeutung ist. Denn während die digitale rektale Untersuchung der Prostata in nur 1,5 - 3,3 % zur Erkennung von Frühstadien beiträgt, liegt die Erkennungsrate bei der PSA-Bestimmung bei 4,6 %. Werden beide Methoden kombiniert, steigt die Erkennungsrate auf 5,8 %.

PSA-Screening:

Problem der alleinigen PSA-Bestimmung: PSA ist zwar organspezifisch, jedoch nicht krankheitsspezifisch. Das heißt, dass es lediglich auf eine Erkrankung der Prostata hinweist – erhöht ist es nicht nur beim Prostatakarzinom sondern auch bei benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis oder dem (selteneren) Prostatainfarkt. Erhöhung auch nach digitaler Palpation.

Verbesserung durch zusätzliche Bestimmung des freien PSA (fPSA):

Um die Aussagekraft des PSA-Screenings zu erhöhen, wurde die zusätzliche Bestimmung des freien PSA (fPSA) eingeführt. PSA ist im Blut als freies (fPSA) und als gebundenes PSA (komplexiertes PSA oder cPSA) nachweisbar; beide zusammen werden als das Gesamt-PSA (totales PSA oder tPSA) gemessen. Der Quotient aus freiem und gebundenem PSA erhöht die Spezifität, das heißt die krankheitsspezifische Trefferquote, da der Anteil des freien PSA bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms kleiner ist. Je niedriger der Quotient, umso höher die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms.

PSA-Verlaufskontrolle:

Die Einführung der PSA-Bestimmung hat alle anderen Verfahren zur Rezidivsuche verdrängt. Ein Abfall erhöhter Werte in den Referenzbereich weist auf eine Remission der Erkrankung. Nach radikaler Prostataektomie gelten Patienten mit PSA-Werten unter der Messgrenze als rezidivfrei. PSA-Kontrollen im ersten Jahr alle 3 Monate, danach für weitere 4 Jahre halbjährlich.

Nach Bestrahlungstherapie der Prostata kann es zu einem (oder mehrmaligem) vorübergehenden Anstieg des PSA 1-5 Jahre kommen (sog. PSA-bounce) – Ursache unklar.

Bei primär hormoneller Behandlung des Prostatakarzinoms erlauben die PSA-Werte innerhalb des ersten Halbjahres eine Beurteilung des Erfolgs. Kontrollen engmaschig, um bei eventuellem Wiederanstieg individuelle Behandlungsstrategien entwickeln zu können.

Tumorprogression nach Therapie ohne PSA-Anstieg ist äußerst selten. Ein Anstieg geht der klinischen Manifestation eines Rezidivs in der Regel 6 - 12 Monate voraus.

Calcitonin

Calcitonin (synonym: Kalzitinin, Thyreocalcitonin) ist ein Hormon, das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Calcitonin reguliert zusammen mit dem Parathormon den Calcium- und Phosphathaushalt. Im Vergleich zu den anderen calciumregulierenden Hormonen Parathormon (PTH) und D-Hormon (Calcitriol) hat Calcitonin hierbei jedoch nur eine geringe Bedeutung.

Das Calcitonin wird als Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom verwendet. Erniedrigte Calcitoninspiegel haben keine klinische Relevanz. Bei Gesunden kann Calcitonin unter der Nachweisgrenze der derzeit verfügbaren Tests liegen.

Tumormarker:

- medulläres Schilddrüsenkarzinom (C-Zellkarzinom)
- multiple endokrine Neoplasie (MEN) 2a

Nichtmalige Erkrankungen:

- C-Zell-Hyperplasie
 - selten Hyperthyreose
 - Leberzirrhose
 - Niereninsuffizienz
-

Thyreoglobulin (TG)

Thyreoglobulin (TG) ist ein Protein, das ausschließlich in der Schilddrüse gebildet wird. Unter dem Einfluss von Thyreotropin (TSH) wird Thyreoglobulin normalerweise in den Follikelzellen der Schilddrüse gebildet. Funktion: Schilddrüsenhormonsynthese und Speicherung.

Der Nachweis von Thyreoglobulin beweist das Vorhandensein von Schilddrüsengewebe und ist Tumormarker beim differenzierten (nicht jedoch undifferenzierten) Schilddrüsenkarzinom. Bei der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird zunächst alles erreichbare Schilddrüsengewebe operativ entfernt (totaler Thyreoektomie). Abhängig von Tumorphistologie und -stadium werden bei der anschließenden Radiojodtherapie möglichst alle verbliebenen Schilddrüsenzellen zerstört. Lässt sich bei späteren Kontrollen Thyreoglobulin nachweisen, so ist dies ein eindeutiger Hinweis auf verbliebene bzw. nachgebildete Schilddrüsenzellen.

Im Rahmen der Karzinomnachsorge ist eine Hauptmethode zur Suche nach Restgewebe die Szintigraphie. Jedoch können krebsbefallene Zellen zum einen die massive Fähigkeit zur Jodanreicherung eingebüßt haben, zum anderen kann Rezidivgewebe so klein sein oder so tief unter anderem Gewebe liegen, dass es szintigraphisch nicht erfassbar ist. Hier ist Thyreoglobulin ein wichtiger zusätzlicher Untersuchungswert.

Tumormarker:

- diffuses Schilddrüsen-Karzinom (Verlauf- und Rezidivkontrolle)

Nichtmalige Erkrankungen:

- Thyreoditis
 - Hyperthyreose
-

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein Enzym des Glucose-Stoffwechsels und kommt in den Nervenzellen (Neuronen) des Gehirns und des peripheren Nervengewebes sowie in neuroendokrinen Geweben v.a. in den sog. APUD-System (z.B. Insulinom, Phäochromozytom) vor. Da Erythrozyten sehr NSE reich sind, muss das zur Analyse verwendete Material völlig hämolysfrei sein.

NSE als Tumormarker:

NSE dient v.a. als Tumormarker zur Verlaufs- und Rezidivkontrolle beim Neuroblastom und beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. Auch andere Lungenerkrankungen und Seminome können eine Erhöhung der Konzentration im Serum bewirken.

NSE als Marker eines Hirnschadens:

In der Intensivmedizin kann die NSE als Marker einer Hirnschädigung eingesetzt werden, weil bei schweren neurologischen Erkrankungen bei einer Schädigung der Nervenzellen NSE ins Blut und den Liquor übertritt. Hirnerkrankungen wie Meningitis, Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, zerebrale Hypoxie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit führen aufgrund der Freisetzung von NSE aus Neuronen zu einem messbaren Anstieg von NSE im Serum und Liquor. NSE ist daher (neben S-100) ein prognostischer Faktor für Patienten mit zerebralen Hypoxiezuständen.

Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9)

CA19-9 ist ein in der Onkologie als Tumormarker verwendetes Glykoprotein. Physiologisch Expression auf Schleimhautzellen, hohe Konzentrationen in Sekreten.

Höchste Sensitivität beim Pankreaskarzinom (Tumordurchmesser < 3 cm: Marker ca. 50% positiv, Tumordurchmesser > 3 cm: 85 - 90 %). Erhöhung des CA 19-9 Spiegels im Blut korreliert mit der Tumorgröße.

Tumormarker:

- Pankreaskarzinom (ca. 90%)
- Gallengangskarzinom (ca. 70%)
- Magenkarzinom (ca. 40%)
- Kolonkarzinom (ca. 35%)

Nichtmaligne Erkrankungen:

- Pankreatitis
- Gallenwegserkrankungen
- Lebererkrankungen
- Nikotinabusus

Weitere CA-Tumormarker :

- CA 15-3: Mamma-, Endometriumkarzinom
- CA 72-4 : Magenkarzinom
- CA 125: Ovarialkarzinom

Humanes Choriongonadotropin (beta-HCG)

HCG wird hauptsächlich in den Zellen der Plazenta gebildet, geringe Mengen auch in der Hirnanhangsdrüse und im Hoden.

Das HCG-Molekül besteht aus 2 Ketten (α - und β -Kette).

- Manche HCG-Tests erfassen nur das komplette HCG-Molekül
- Andere bestimmen nur seine β -Kette (= β -HCG)

Für den Einsatz als Tumormarker ist die Bestimmung des β -HCG wichtig, weil manche Tumoren kein komplettes HCG-Molekül produzieren, sondern nur die β -Kette ("freie" β -Kette). Zum Tumornachweis geeigneten Teste müssen daher sowohl das komplette HCG-Molekül als auch die freie β -Kette des HCG-Molekül erfassen.

Als Tumorsuchtest ist die HCG-Bestimmung nur bei bestimmten Patientengruppen sinnvoll. Wichtiger ist die Messung des HCG für die Beobachtung des Verlaufs bestimmter Tumorerkrankungen und die Behandlungskontrolle.

Tumormarker:

- Hodentumoren
- Chorionkarzinom
- Blasenmole
- Keimzelltumoren außerhalb der Keimdrüsen
(z.B. Mediastinaltumoren, Retroperitonealtumoren, Hirntumoren)

HCG in der Schwangerschaft (nicht prüfungsrelevant):

HCGerhöht:

- Schwangerschaftsnachweis
- Schwangerschaftsüberwachung
- Die HCG Bestimmung ist Teil des in der 16. - 18. Schwangerschaftswoche durchgeführten sog. Triple-Tests (neben Östriol und AFP)
- Mehrlingsschwangerschaften
- Eklampsie, Präeklampsie
- Down-Syndrom.

HCGvermindert:

- Schwangerschaftskomplikationen (frühe Aborte, Eileiterschwangerschaft)

Schwangerschaftsnachweis:

- Bestimmung von HCG in Blut oder Harn. Grenzwert im Blut ist 10 IU/l. Überschritten wird dieser Wert bei einer Schwangerschaft am 23. - 24. Zyklustag, also etwa 9 - 10 Tage nach dem Eisprung und damit etwa 8 - 11 Tage nach dem auslösenden Geschlechtsverkehr.
- Im Harn gelingt der Nachweis der Schwangerschaft erst einige Tage später, mit empfindlichen Tests etwa zum Zeitpunkt der erwarteten Regelblutung

Falsch negatives Ergebnis:

- Bei Tests im Harn kann bei großer Harnmenge das Hormon so stark verdünnt sein, dass der Test negativ ausfällt.
- Der Eisprung erfolgte später als angenommen, so dass die Schwangerschaft noch zu jung ist, um ein positives Ergebnis zu verursachen.

Falsch positives Ergebnis:

- HCG-Erhöhung verursacht durch Tumor

Scheinbar falsch positives Ergebnis:

- Nach Befruchtung und Einnistung erfolgt ein sehr früher Abgang der Frucht - fällt eventuell nur als "verspätete Regelblutung" auf.

Onkogene und Tumorsuppressorgene

Onkogene sind Teile des Erbgutes einer Zelle, die den Übergang vom normalen Wachstumsverhalten der Zelle zu ungebremstem Tumorwachstum fördern.

Onkogene entstehen durch Veränderungen (Mutationen) von Gensequenzen, die für Zellwachstum, -teilung und -differenzierung verantwortlich sind. Diese so genannten Protoonkogene sind Vorstufen von Onkogenen und werden durch schädliche Einflüsse (radioaktive Strahlung, chemische Substanzen, Viren, etc.) in die krebserzeugende Form verwandelt. Bisher sind mehr als 50 Protoonkogene bekannt.

Protoonkogene werden auf Grundlage der kodierten Proteine in Gruppen eingeteilt:

- Wachstumsfaktoren
- Wachstumsfaktorrezeptoren
- nukleäre Transkriptionsfaktoren
- G-Proteine (kodiert von Ras-Protonkogenen)
- Nichtrezeptor-Proteinkinasen (z.B. Tyrosinkinasen)
- tumorspezifische Chromosomenrearrangements
- virale Onkogene

Gegenspieler zu den Onkogenen sind die Produkte der Tumorsuppressorgene, die das Entstehen eines Malignoms verhindern können und deren Funktion in Tumoren oft vermindert ist.

Beispiel: Ret-Onkogen

Krebserkrankungen haben zum Teil eine familiäre Disposition, sind also genetisch bedingt. Um gefährdete Familienangehörige von betroffenen Patienten zu identifizieren, kommen daher zunehmend molekulargenetische Untersuchungen zur Anwendung.

Ein typisches Beispiel ist das meduläre Schilddrüsenkarzinom (C-Zellkarzinom), bei dem typische Mutationen im Bereich der Exone 10 und 11 des Ret-Protoonkogens nachweisbar sind (Vererbungsmodus: autosomal-dominant). Aufgrund der hohen Prediktionskraft für eine spätere maligne Entartung der Schilddrüse ist bei positivem Ausfall dieses Gentests die prophylaktische Thyreoidektomie noch im Vorschulalter (6 Jahre) indiziert.