

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Tumormarker



Dr. rer. nat. Manfred Fobker
 Zentrale Einrichtungs Labor
 – UKM Labor –
 Umweltklimatikum Münster
 Albert-Schweitzer-Campus 1
 D-48149 Münster
 Telefon: 0251 83-46704
 Fax: 0251 83-47225

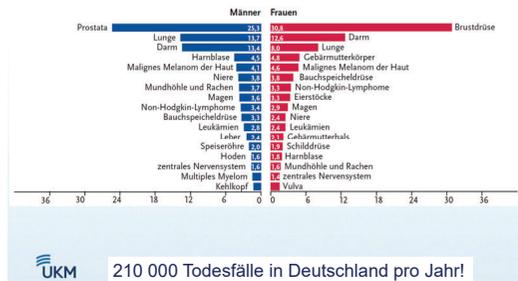


QR-Code/ Link für diese Vorlesung

www.klchi.uni-muenster.de/fohlen

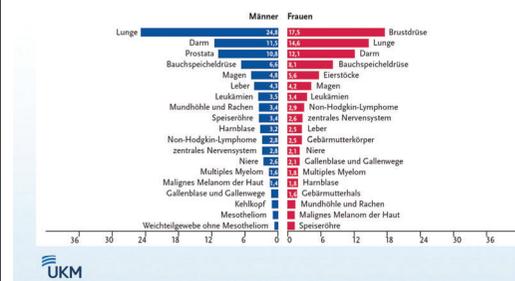
Sommersemester 2022

Häufigkeit von Tumorerkrankungen

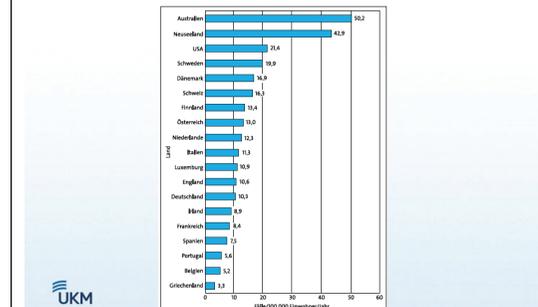


210 000 Todesfälle in Deutschland pro Jahr!

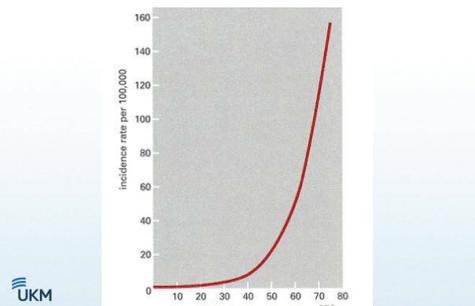
Prozentualer Anteil der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland



Inzidenzraten für maligne Melanome



Krebsrisiko steigt exponentiell mit dem Lebensalter



Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm

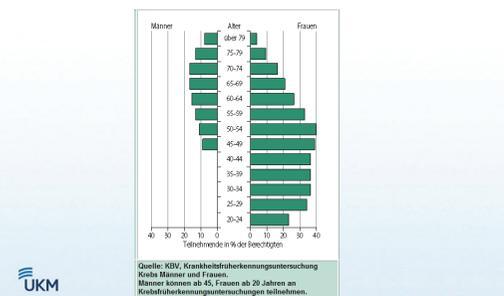
Untersuchung	Alter	Geschlecht	Häufigkeit	Anmerkungen
Colorektaluntersuchung zur Früherkennung von Darmkrebs (Stuhltest)	ab dem 50. Lebensjahr	Frauen	jährlich	Die Untersuchung umfasst: gezielte Anamnese (z.B. Fragen nach Verdauungsstörungen (Blutstühlen), Häufigkeit des Stuhlganges, Veränderungen der Stuhlfarbe, Blut im Stuhl, Gewichtsverlust, Schmerzen, Eisenmangelanämie) und gezielte Untersuchung (z.B. Tumor-assoziierter Antigen Isoenzyme, Blut im Stuhl, Endoskopie) mit anschließender Beratung.
Brustkrebsuntersuchung zur Früherkennung von Brustkrebs (Mammographie)	ab dem 50. Lebensjahr	Frauen	jährlich	Die Untersuchung umfasst: gezielte Anamnese (z.B. Fragen nach Verdauungsstörungen (Blutstühlen), Häufigkeit des Stuhlganges, Veränderungen der Stuhlfarbe, Blut im Stuhl, Gewichtsverlust, Schmerzen, Eisenmangelanämie) und gezielte Untersuchung (z.B. Tumor-assoziierter Antigen Isoenzyme, Blut im Stuhl, Endoskopie) mit anschließender Beratung.
Hautkrebsuntersuchung zur Früherkennung von Hautkrebs (Malignes Melanom, Basaliom, Plattenepithelkarzinom)	ab dem 35. Lebensjahr	Frauen und Männer	alle zwei Jahre	Das Screening soll, wenn möglich, in Verbindung mit der Beratung zur Hautkrebsprävention (z.B. Sonnenexposition vermeiden, Sonnencreme verwenden, geeignete Kleidung tragen) durchgeführt werden und umfasst: gezielte Anamnese (z.B. Fragen nach Verdauungsstörungen (Blutstühlen), Häufigkeit des Stuhlganges, Veränderungen der Stuhlfarbe, Blut im Stuhl, Gewichtsverlust, Schmerzen, Eisenmangelanämie) und gezielte Untersuchung (z.B. Tumor-assoziierter Antigen Isoenzyme, Blut im Stuhl, Endoskopie) mit anschließender Beratung.

Teilnahme freiwillig

Gynäkologische Untersuchung als Screening ohne nachgewiesenen Nutzen

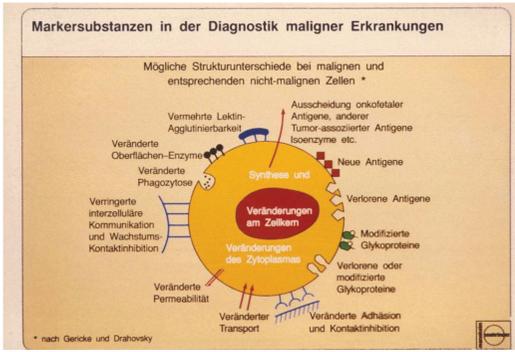
Donnerstag, 9. März 2017
 Soweit die Frauen Symptome haben, besteht kein Zweifel am Sinn der gynäkologischen Untersuchung, doch als reine Vorsorgeuntersuchung bei asymptomatischen nicht schwangeren Frauen im Rahmen eines Arztbesuches wird der Sinn zunehmend infrage gestellt.

Gesetzliches Früherkennungsprogramm



„Es ist leicht verständlich, daß bis heute viel Aufmerksamkeit darauf verwandt wurde, die Serologie von Tumoren zu untersuchen, ... um eine diagnostische Methode für die Messung der Malignität zu entwickeln...“

K. Landsteiner, 1943



Definition: Tumormarker

Alle nachweisbaren Substanzen, die auf einen Tumor hinweisen oder zur Charakterisierung und Messung seiner Ausbreitung und Therapie-Ansprechen beitragen können

- von malignen Tumorzellen direkt gebildet
- Synthese wird in normalen Zellen durch den Tumor induziert (CRP, Anti-p53, Ferritin)
- besitzen folgende Struktur:**
 - Onkofetale Antigene (z.B. Carcinoembryonales Antigen)
 - Mit monoklonalen Antikörpern reagierendes Epitope (z.B. CA 19.9, CA 15.3)
 - Hormone (z.B. HCG, Prolactin, ACTH, Calcitonin, VIP, Insulin, Adrenalin)
 - Enzyme (z.B. Neuronenspezif. Enolase, Thymidinkinase, Alkal.-Phosphatase-Isoenzym)
 - Serumproteine (Thyreoglobulin, β_2 -Mikroglobulin)
 - Immunglobuline (Bence-Jones-Proteine, monoklonale Ig)

Einteilung

- **Humorale (Zirkulierende) Marker:** Serum, Plasma (Material beachten) z.B. Immunologische Verfahren
- **Zelluläre Marker:** Tumorgewebe z.B. Histozytochemie, Durchflusszytometrie, Zytogenetik, PCR

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
Carcinoembryonales 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, Neuroendokrution
Thyreoglobulin = differenz. Schilddrüsenkarzinom

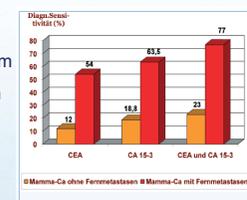


Karzinom	Typ	AFP	β-2-MG	CA 125	CA 15-3	CA 19-9	CA 72-4	CEA	Cyfra 21.1	HCG	HOD	NSE	PSA	β2-Auto-Ak	SCC
Blase															
HNO															
Hoden	● Seminom														
Hoden	● Nonseminom														
Kolon/Rektum															
Leber	● HCC														
Leber	● CCC														
Leber	● Metastasen														
Lunge	● NSCLC														
Lunge	● SCLC														
Lymphom (NHL)															
Magen															
Mamma															
Nieren															
Ösophagus															
Ovar	● serös														
Ovar	● mucinos														
Ovar	● Keimzellig														
Pankreas															
Prostata															
Uterus	● Corpus														
Uterus	● Endomet.														
Uterus	● Zervix														
Uterus	● Chorion														

Tumormarkerkombinationen

In der Regel nur 1 Tumormarker für Kontrolle eines Tumors

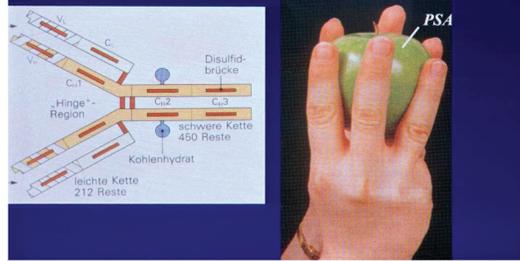
- Ausnahme: AFP+ β -HCG: Keimzelltumoren
- CA-15.3 + CEA: Mammakarzinom
- CA72.4 + CEA: Magenkarzinom



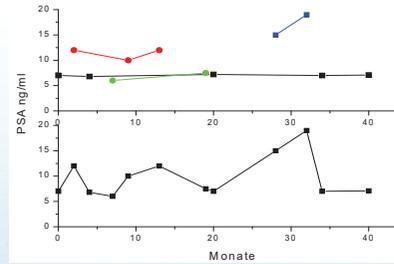
Wie werden humorale Tumormarker bestimmt?



Immunglobulin-Antigenbindung



Methodenwechsel



Methodenwechsel



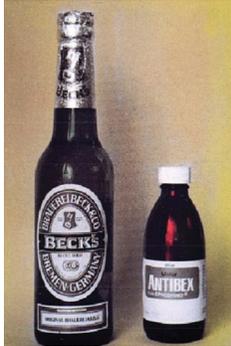
Bei Verlaufskontrollen der gleiche Test vom gleichen Hersteller!

Laborbefund:
Hersteller/Datum bei
Einstellung/Referenzbereich
(testspezifisch)

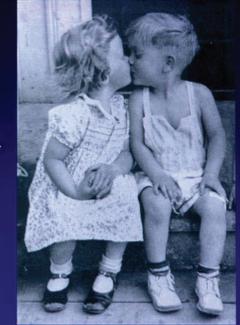
Diach Analyse (994) 93261-A-1779 / 8-1203 / C-403
Messung: Chromatolu-Sensoren, Anal, Hartha, Lufbar
Patientengefährdung durch unterschiedliche
Meßverfahren für PSA

Assay Unterschiede

- Antikörper
- Kalibrierung
- Assay-Dynamik: Equilibrium?
- Equimolarität



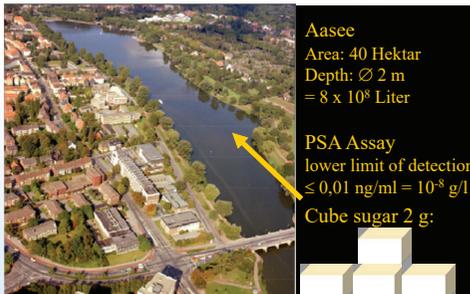
**Nicht vergessen:
Kontakt zum Labor halten!**



Varianz ohne PSAAnstieg



Individuelle Varianz ca. 20% + analytischer Varianz ca. 10%
Signifikanter Markeranstieg/-abfall erst bei 30-50%

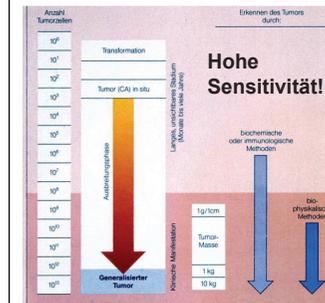


Aasee
Area: 40 Hektar
Depth: Ø 2 m
= 8 x 10⁸ Liter

PSA Assay
lower limit of detection
≤ 0,01 ng/ml = 10⁻⁸ g/l
Cube sugar 2 g:

**Patient
Stress
Amplifier**

Eigenschaften und Einsatzgebiete von Tumormarkern



Korrelation mit der Entstehung, dem Wachstum und der Therapie-bedingten Verkleinerung eines Tumors

Diagnostische Sensitivität: (richtig Testpositive /Kranken)
Frühstadium: 10-30%
Manifest: 30-50 %
Disseminierte: 70-90%

Lead-Time kumulativ CA 15-3



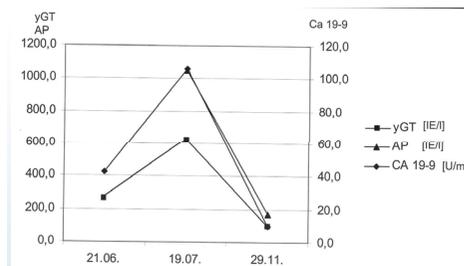
Störeinflüsse bei der Bestimmung von Tumormarkern

1) Benigne Erkrankungen	Erhöhte Werte häufig auch bei Leberzirrhose, Cholestase, Niereninsuffizienz
2) Schwangerschaft	- Grenzwertige bzw. erhöhte Werte von AFP, HCG, CA 125
3) Palpation der Prostata sowie rektale Untersuchungen	Erhöhungen von PSA
4) Raucher	Höhere CEA-Werte (bis 10 µg/l)
5) Cholestase	CA 19-9 erhöht
6) Lewis ab-negative Patienten (3-10 % der Bevölkerung)	CA 19-9 im Referenzbereich
7) Hämolyse (Zentrifugation innerhalb einer Stunde)	Erhöhte NSE-Werte

In-vivo Einflussgrößen: Tumormasse, -invasion, -vaskularisierung



Verlauf chron. Pankreatitis mit Cholestase



Der ideale Tumormarker

- Hohe Sensitivität
- Hohe Spezifität
- Unterstützung bei der Therapieentscheidung
- Gute Organspezifität
- Korrelation mit Tumormasse und -stadium
- Prognostische Aussage



Screening mit Tumormarker

Kein Tumormarker ist geeignet (zu geringe Sensitivität und Spezifität, zu geringe Prävalenz)

Screening von Risikogruppen:

AFP (Leberzirrhose)

PSA (Männer > 50Jahre)

Calcitonin/RET-Onkogen: familiäres Schilddrüsenkarzinom

Ovarialkarzinom: Engmaschiger CA125-Test könnte Früherkennung bei genetischem Risiko ermöglichen



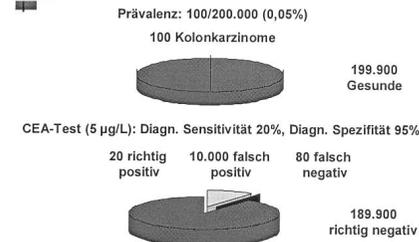
Carcinoembryonales Antigen (CEA)

- embryonales Zelloberflächenantigen der kolorektalen Schleimhaut und Magenschleimhaut
- 180 kDa Glykoprotein (50-60% Kohlenhydratanteil)
- auch postnatal in geringen Mengen exprimiert
- CEA-ähnliche Antigene können mit einigen Anti-CEA-AK kreuzreagieren, deshalb Verwendung monoklonaler AK empfohlen
- Indikation: Verlaufskontrolle bei: Kolorektalem Karzinom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom

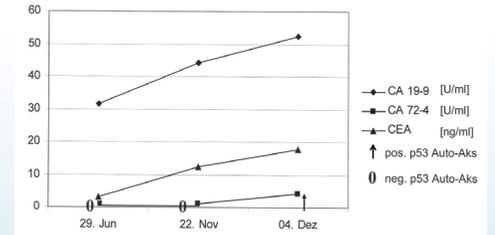
Referenzbereich:
 < 5 µg/l (Nichtraucher)
 < 10 µg/l (Raucher)



Screening von Kolonkarzinomen mit CEA



Colitis ulcerosa- Übergang zum Kolonkarzinom



Tumorklassifikation

Meist unbrauchbar

Ausnahme:

•PSA

•Thyreoglobulin

•Pro GRP (Pro Gastrin Releasing Peptide)

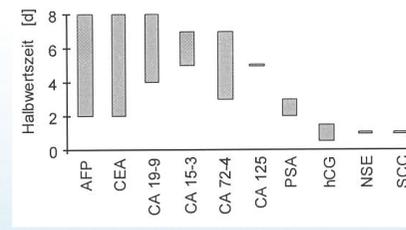


Wann?

- Vor Therapiebeginn (erhebliche Unterschiede im individuellen Ausgangswert)
- Nach Therapieende
 - Nach 3-24d (3 HWZ)
 - 3-monatlich (1+2 Jahr)
 - Halbjährlich (3-5 Jahr)
- Vor Therapiewechsel
- Bei Rezidivverdacht
- Bei Wiederanstieg nach 2-4 Wochen

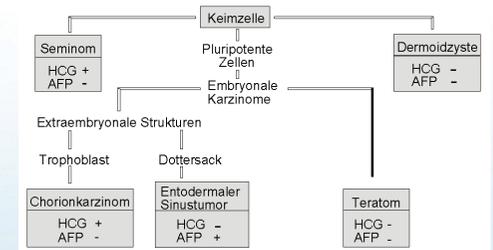


Halbwertszeiten

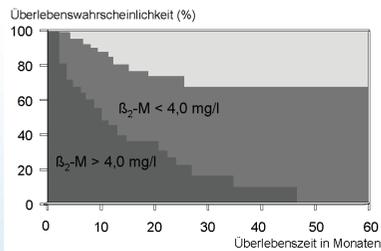


Nach Tumorentfernung innerhalb von 4-8 Wochen auf Normalwert

Differentialdiagnostik von Keimzelltumoren



Prognosemarker

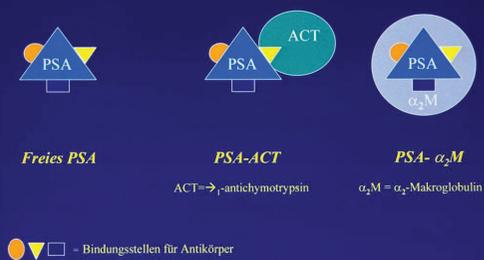


β₂-Mikroglobulin

- Biochemie:
 - 11,8 kDa Protein
 - leichte Kette der HLA Klasse I-Antigene
- Indikation:
 - Verlaufskontrolle und Prognose bei malignen lymphoproliferativen Erkrankungen (z. B. NHL, M. Hodgkin, CLL)
 - Nierendiagnostik (tubulärer Marker)
 - bei AIDS
- Bemerkungen:
 - Nierenfunktion beachten
 - ZNS-Befall bei Leukämien führen zu erhöhten Liquorwerten



PSA-Fractionen

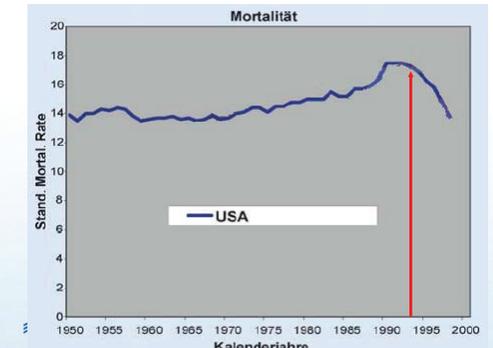
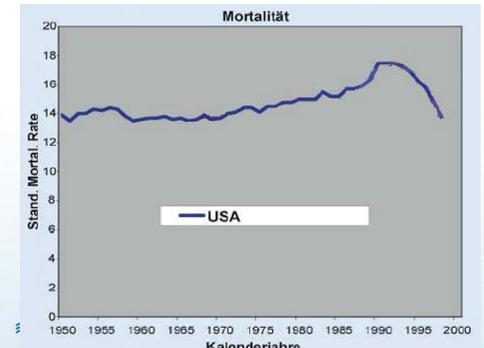
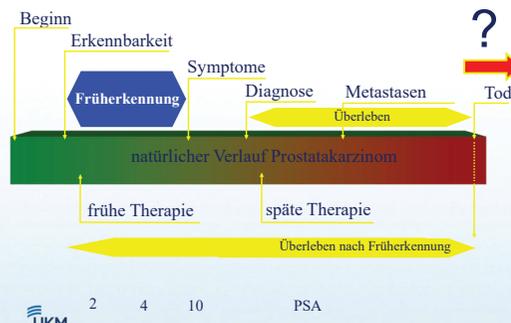
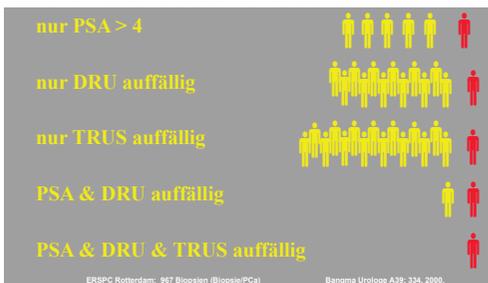


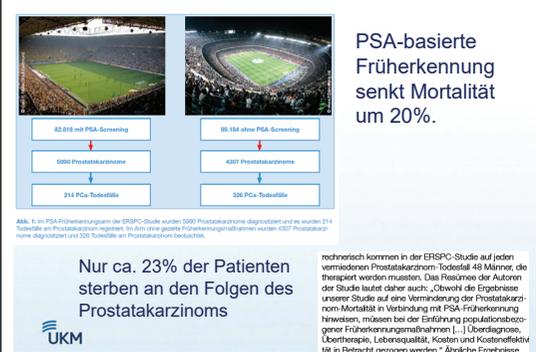
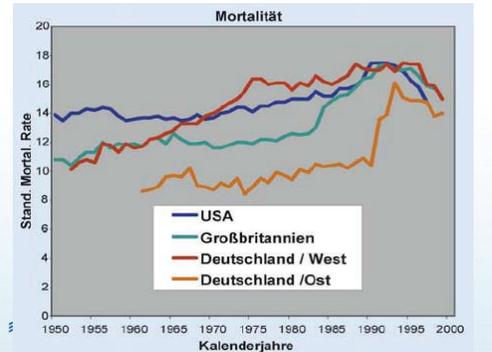
Krebswahrscheinlichkeit

basierend auf PSA und % f-PSA (Männer mit unverdächtigem Tastbefund, jedes Alter)

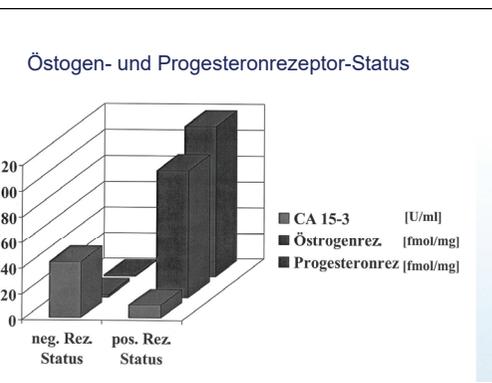
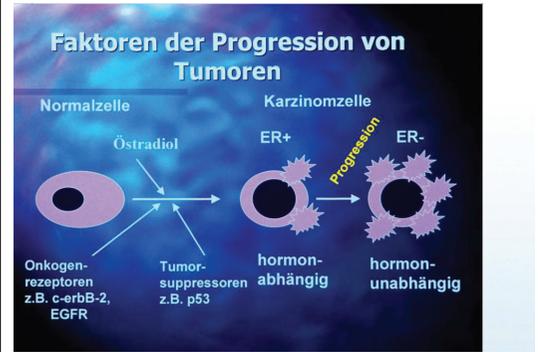
PSA	Krebswahrscheinlichkeit	% f-PSA	Krebswahrscheinlichkeit
0-2 ng/ml	1 %	0-10 %	56 %
2-4 ng/ml	15 %	10-15 %	28 %
4-10 ng/ml	25 %	15-20 %	20 %
> 10 ng/ml	> 50 %	20-25 %	16 %
		> 25 %	8 %

Treffsicherheit PSA / Tastbefund / TRUS





Therapie-Steuerung am Beispiel des Mamakarzinoms



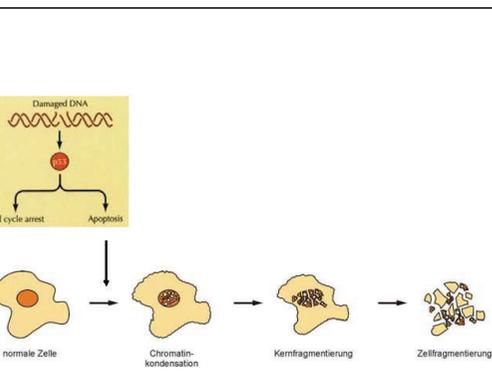
Trastuzumab (Handelsname: Herceptin)

- Monoklonaler Antikörper gegen den Wachstumsrezeptor Her2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
- Überexpression von Her2 bei etwa jeder vierten Brustkrebspatientin
- Durch Bindung kommt es zur Hemmung der Tumorzellproliferation

Genetische Analytik

Tumorsuppressor p53

- Aktivierung von p53 durch DNA-Schädigungen
 - ↓
 - Zellzyklus-Arrest
 - Anschalten von DNA-Repair-Mechanismen
 - Induktion von Apoptose
- p53 Mutationen gehören zu den häufigsten Mutationen bei humanen malignen Tumoren,
- Viele p53 Mutationen führen zu einer Stabilisierung und Akkumulation des Proteins
 - ↓
 - Autoantikörper (20% bei Mamma- und Lungenkarzinomen)



Defekte DNA-Reparatursysteme

Erkrankung	Empfindlichkeit	Tumorbildung
Ataxia telangiectatica	γ-Bestrahlung	Lymphome
Bloom-Syndrom	schwach alkylierende Substanzen	Karzinome, Leukämien, Lymphome
Cockayne-Syndrom	UV-Strahlen	
Fanconi-Anämie	vernetzende Wirkstoffe	Leukämien
hereditäres nichtpolypöses Colonkarzinom	UV-Strahlen, chemische Mutagene	Colon- und Ovarialkarzinom
Xeroderma pigmentosum	UV-Strahlen, chemische Mutagene	Hautkarzinome einschließlich Melanom



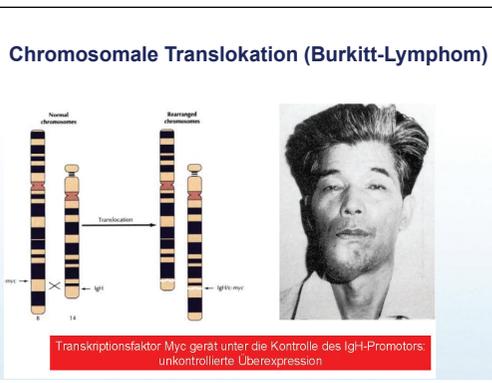
Krebsgene

Onkogene: Komponenten zellulärer Signalkaskaden wie z.B. Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, Signalverstärker, Transkriptionsfaktoren

Tumorsuppressorgene: Komponenten zellulärer Signalkaskaden, die über Zellzyklus, DNA-Reparatur und Apoptose wachen

Stabilitätsgene: sichern korrekte Chromosomenanordnung und -zahl („Euploidie“)

- Onkogene (Protoonkogene)
- Tumorsuppressorgene
- Stabilitätsgene



Leberkrebs: Test erkennt Krebszellen im Blut

Dienstag, 24. Januar 2017

Boston – US-Forscher haben einen Test entwickelt, der im Blut zirkulierende Krebszellen anhand der in ihnen enthaltenen RNA erkennt. Ein erstes Einsatzgebiet könnte laut einer Studie in den *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2017; doi: 10.1073/pnas.1617032114) das hepatozelluläre Karzinom sein.

Proteomics

Pankreaskarzinom: Neuer Biomarker könnte Früherkennung ermöglichen

Donnerstag, 25. Juni 2015

Houston – Der Nachweis von sogenannten Exosomen könnte der lang gesuchte **Tumormarker** zur Früherkennung des Pankreaskarzinoms sein, wie vielversprechende Ergebnisse eines internationalen Forscherteams in *Nature Genetics* (2015; doi: 10.1038/ng.3341) zeigen.

Exosomen sind kleine Membranvesikel, die von allen Zellen des Körpers freigesetzt werden und die nach einer Ultrazentrifugation des Serums im Blut nachweisbar sind. Sie enthalten Proteine und Nukleinsäuren, die Auskunft über ihre Herkunft geben. Die Zellen des duktales Pankreaskarzinoms und seiner Vorstufen enthalten das Protein Glypican-1 (GPC-1), das sich möglicherweise als **Tumormarker** eignet.

Zusammenfassung

- Hauptindikation ist Therapieerfolgs- & Verlaufskontrolle
- Zeigt frühzeitig ein Rezidiv an (hohe Sensitivität, schlechte Spezifität)
- Kein Screening im Normalkollektiv
- Kontrolle von Risikogruppen (u.a. Leberzirrhose, Schilddrüsenkarzinom)
- Prognostische Aussagen
- Differentialdiagnose (Keimzelltumore)
- Keine Tumorklassifikation (Ausnahmefälle)
- Entnahmekosten beachten (individuelle Werte, Primärdiagnose, Halbwertszeit.)
- Methodenabhängigkeit
- große Hoffnung in neue Methoden (Molekulardiagnostik, Proteomics)