

AUS DEM LABOR

Zirkulierende Tumormarker und ihre Bedeutung im Klinischen Alltag

Die Vorstellung, anhand von biologischen Substanzen im Plasma das Vorhandensein eines Tumors frühzeitig erkennen zu können, ist verlockend und wird seit mehr als einem halben Jahrhundert verfolgt. Die Tatsache, dass die meisten Marker auch von gesunden Zellen abgegeben werden, die geringe Freisetzung zu Beginn der Tumorerkrankung, der Mangel an Organspezifität sowie die Vielfalt der Tumorarten erschweren die Suche nach generell einsetzbaren krebsspezifischen Markern. Nichtsdestotrotz stellen die heute bekannten, zirkulierenden Tumor-assoziierten Marker nützliche Hilfsmittel bei der Therapie- und Verlaufskontrolle von malignen Erkrankungen dar. Voraussetzung ist aber eine detaillierte Kenntnis ihrer Leistungsfähigkeit.

Unter dem Begriff „Tumormarker“ werden generell zelluläre und/oder humorale flüssige Bestandteile des menschlichen Organismus verstanden, die auf ein Tumorleiden hinweisen. Sie können zur Charakterisierung des Tumors beitragen oder Hinweise zum Wachstum und Ansprechen auf eine Therapie geben. Für Tumorscreening und Primärdiagnose sind die derzeit verfügbaren Tumormarker grösstenteils ungeeignet. Dagegen ist eine Verlaufskontrolle und Rezidivüberwachung bei gesicherter Diagnose unter Zuhilfenahme von Tumormarkern sinnvoll, weil damit Änderungen im Krankheitsverlauf oft früher angezeigt werden als mit anderen Methoden. Tumormarker sollten nur bei kurativem Behandlungskonzept angewandt werden, bei palliativer Behandlung ist ihr Einsatz wenig sinnvoll.

Die bis heute bekannten Tumormarker sind nicht spezifisch für malignes Wachstum. Sie werden auch bei benignen Erkrankungen und teilweise sogar beim Gesunden in erhöhter Konzentration gefunden. Man sollte deshalb korrekterweise eigentlich von Tumor-assoziierten Markern sprechen. Tumormarker können Glykoproteine und -lipide, die von der Oberfläche tumoröser Zellen abgeschilfert werden oder intrazelluläre Bestandteile, die aktiv sezerniert oder passiv freigesetzt, darstellen. Neuere Tumormarker umfas-



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen
Diessenhofen

sen genetische und epigenetische Veränderungen. Insbesondere können Mutationen von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen (1), Gen-Rearrangements (2) und Genamplifikationen, Mikrosatellitenalterationen (3) sowie tumorassoziierte Hypermethylierungen regulatorischer Gensequenzen in DNA-Material aus zellfreiem Serum/Plasma analysiert werden. Beispielsweise gelang im Plasma von Patienten mit malignem Melanom im Stadium der regionären Metastasierung (Stadium III) der Nachweis tumorassoziiierter Mikrosatelliten-DNA. Eine amerikanische Studie hat kürzlich gezeigt, dass die Präsenz solcher Mikrosatelliten-DNA im Plasma mit einer signifikant erhöhten Rezidivrate und einer verminderten Gesamtüberlebensrate einhergeht (4). Weiter gelang an Plasma-DNA von Patienten mit Prostatakarzinomen bei über 70 Prozent der Fälle der Nachweis einer tumorassoziierten Hypermethylierung spezifischer Gensequenzen. Vergleichbar hohe Anteile ergaben sich auch bei anderen soliden Tumoren. Bei einem Grossteil der untersuchten Blutproben wurden kritische Mutationen in Bereichen klassischer Onkogene und Tumorsuppressorgene (K-ras, N-ras, p53) gefunden (5–7). Der vorliegende Bericht befasst sich nur mit den im Plasma zirkulierenden, konventionellen Tumormarkern.

Einflussgrössen auf Tumormarker

Das Ausmass, in dem ein Tumormarker im Blut vorhanden ist, wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Dazu gehören, die zelluläre Expression, die Freisetzung und Sekretion, die Tumordurchblutung, der Katabolismus der Tumormarker und ihre Ausscheidung. Bei

Störungen der Ausscheidung können folglich erhöhte Tumormarker-Werte auftreten, z.B. bei Nieren- und Leberinsuffizienz und insbesondere bei Cholestase (Cholestase allein kann eine CA 19.9-Serumkonzentration bis zu 30000 U/ml erklären). Auch iatrogene Einflüsse können Tumormarker-Werte wesentlich beeinflussen. So z.B. die Erhöhung von PSA nach rektaler Untersuchung/Zystoskopie/Prostatabiopsie/Harnblasenkatheterisierung/Prostatainfarkt/Urinretention. Die Tumormarkerkonzentration wird aber auch durch Medikamente mit Einfluss auf die Freisetzung beeinflusst. Bekannt ist ferner der Einfluss des Rauchens auf die CEA-Werte im Serum. Raucher können CEA-Werte im Serum bis zu 10 mg/ml oder selten sogar mehr aufweisen, obschon sie nicht tumorkrank sind.

Neben diesen in-vivo-Störgrößen existieren auch in-vitro-Störgrößen. So beispielsweise die Lagerungsbedingungen der Probe, Hämolyse (insbesondere bei NSE) und analytische Interaktionen mit Medikamenten.

Einsatz von Tumormarkern

Tumormarker sind im Allgemeinen wenig organspezifisch. Eine Ausnahme bilden das PSA (Prostata-CA), das Thyreoglobulin (differenziertes Schilddrüsenkarzinom), Beta-HCG/AFP (Keimzelltumoren) und Calcitonin (medulläres Schilddrüsenkarzinom). Zur Tumorlokalisation sind diese Marker mit Ausnahme der genannten Marker sowie des Prolactins beim Prolactinom und des TSH bei Hypophysentumoren, unbrauchbar.

Der Hauptanwendungsbereich aller Tumormarker ist die serielle Bestimmung zur Verlaufsbeobachtung und der Kontrolle des Therapieansprechens (Operation und/oder Radiotherapie, Chemotherapie und Hormontherapie). Tumormarker eignen sich zum Nachweis einer Veränderung des Tumor-Status, die sie unter Umständen wesentlich früher als andere diagnostische Verfahren anzeigen können. Dabei ist die Tumormarker-Kinetik, d.h. die Konzentrationsänderung im zeitlichen Verlauf von Bedeutung. Die Tumormarker-Kinetik erlaubt möglicherweise auch eine Abgrenzung gegenüber benignen Erkrankungen. Diese zeigen im Gegensatz zu den malignen Erkrankungen entweder nur transitorisch erhöhte Werte oder aber konstant leicht erhöhte Werte. Eine wesentliche Voraussetzung ist dabei die strikte Beibehaltung ein- und derselben Messmethode (gleiche Reagenzien, gleiches Gerät). In Tabelle 1 sind die gängigen Tumormarker bei verschiedenen Karzinomen wiedergegeben.

Aktuelle Empfehlungen für den Einsatz von Tumormarkern bei einzelnen Tumorerkrankungen (Keimzelltumoren, Prostatakarzinom, Kolonkarzinom, Brust- und Ovarialkarzinom) wurden von der National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) zusammengestellt (9). Dabei wurden die Guidelines verschiedener Fachgesellschaften berücksichtigt und die Literatur nach evidenzbasierten Kriterien bewertet.

TAB. 1 Karzinome und die einsetzbaren Tumormarker im Serum						
Tumor	Marker (Ersatz, Ergänzung)	Screening	Diagnose	Verlaufs-kontrolle	Stadien-einteilung	Prognose
Kolorektales CA	CEA (CA 19-9)	-	±	+	±	+
Lungen-CA (kleinzellig)	NSE	-	+	+	-	-
Lungen-CA (nicht kleinzellig)	CYFRA 21-1 (CEA, SCC)	-	+	+	-	-
Magen-CA	CA 72-4 (CEA)	-	-	+	-	-
Ösophagus-CA	CEA (SCC, CYFRA 21-1)	-	-	+	-	-
Pankreas-CA	CA 19-9 (CEA)	-	+	+	±	-
Prostata-CA	PSA (fPSA)	-	+	+	+	-
Leberzell-CA	AFP	Risiko-gruppe	+	+	-	-
Blasen-CA	NMP-22	-	+	+	-	-
Mamma-CA	CA 15-3 (CEA, HER 2-neu)	-	-	+	±	±
Ovarial-CA	CA 125, HE4	-	+	+	+	-
Schilddrüsen-CA	HTG (CEA)	-	-	+	+	-
C-Zell-CA	Calcitonin, CEA	+	+	+	-	+
Chorion-CA	HCG	-	+	+	-	-
Cervix-CA	SCC (CEA)	-	-	+	-	-
Keimzell-CA	AFP, HCG, LDH	Risiko-gruppe	-	+	+	+
Malignes Melanom	S-100	-	+	+	-	-
Multiples Myelom	Ig, freie LK, b2MG	+	+	+	+	+
HNO-CA	SCC (CYFRA 21-1, CEA)	-	-	+	-	-

Labormethode von entscheidender Bedeutung

Die Messwerte von Tumormarkern sind stark von den verwendeten Reagenzien abhängig. Die verwendeten Antikörperpaare und Unterschiede in der zu bestimmenden Epitopstruktur können zu erheblichen Unterschieden führen, die zu entsprechenden klinischen Massnahmen führen können. Eine Korrelation der Werte mit der alten und der neuen Messmethode sollte deshalb über den ganzen Messbereich durchgeführt werden. Vergleichswerte sollten zudem bei jedem einzelnen Patienten angestellt werden, da unter Umständen individuelle methodenbedingte Unterschiede auftreten können.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

⊕ Literatur beim Verfasser

Take-Home Message

- ◆ Tumormarker (Tumor-assoziierte Marker) können eine wertvolle Hilfe bei der Differentialdiagnose von Tumorerkrankungen, beim Monitoring von Therapien und der Beurteilung der Therapiewirksamkeit, sowie bei der frühzeitigen Rezidivverknennung und zum Teil bei der Abschätzung der Prognose sein
- ◆ Bei Verlaufsuntersuchungen sind relative Veränderungen der individuellen Ausgangswerte aussagekräftiger als die Referenzwert-basierte Interpretation
- ◆ Testsystem und Methode sind möglichst beizubehalten. Methodenwechsel müssen am einzelnen Patienten überlappend dokumentiert werden
- ◆ Der Nachweis von genetischen und epigenetischen Veränderungen lässt eine höhere Empfindlichkeit und Spezifität erwarten und wird die klassischen Serummarker ergänzen und möglicherweise ablösen