Früherkennung von Krebs mit Hilfe biochemischer Tumormarker

M.L.		Lehnert ^a
W.F.		Riesen ^b

^aKlinik C für Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz ^bInstitut für Klinische Chemie und Hämatologie des Kantons St. Gallen, Schweiz

Schlüsselwörter

Tumormarker zur Krebsfrüherkennung

Zusammenfassung

Der Wert biochemischer Tumormarker in der Diagnose, Beurteilung von Ausdehnung, Prognose und Behandlungserfolg von Krebserkrankungen ist gut dokumentiert. Für die Früherkennung von Krebs in der Normalbevölkerung sind jedoch Tumormarker derzeit nicht geeignet. Wesentliche Gründe dafür sind ihre zu niedrige Sensitivität und Spezifität, die niedrige Prävalenz von Krebserkrankungen und die häufig geringe Empfindlichkeit der Nachweisverfahren. Erfolgversprechender erscheint der Einsatz von Tumormarkern in der Früherkennung von Krebs in Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Krebsrisiko, und solche Studien scheinen sinnvoll und angezeigt.

Dr. M. Lehnert, Onkologische Forschungsabteilung, Klinik C für Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen (Schweiz)

Key Words

Biochemical tumor markers Cancer screening

Summary

The value of biochemical tumor markers in the diagnosis of cancer, assessment of tumor volume, prognosis, and therapeutic response is well documented. Today, though, tumor markers cannot be considered of being useful in cancer screening. The major reasons for that are low sensitivity and specificity of tumor markers, low prevalence of cancer, and the often limited assay sensitivities. More promising appears to be the use of tumor markers in the screening of populations which have an increased risk of cancer, and such studies appear warranted.

Allgemeines

Tumormarker sind definiert als Substanzen, welche quantitativ nachgewiesen werden können und auf das Vorliegen von Krebs hinweisen. Häufig korreliert das Ausmaß der Markererhöhung mit der Ausdehnung von Krebserkrankungen. Der Wert von Tumormarkern in der Diagnose, Beurteilung der Ausdehnung, Prognose und des Behandlungserfolges von Krebserkrankungen ist gut dokumentiert [1-3]. In diesem Beitrag soll der Nutzen von Tumormarkern in der Früherkennung von Krebs diskutiert werden.

Biochemische Tumormarker im engeren Sinne sind die sogenannten Tumor-assoziierten Antigene und Substanzen, welche von Tumorzellen produziert werden. Tumor-assoziierte Antigene sind Glyko- oder Lipoproteine der Zellmembran bzw. -oberfläche, welche in die Zirkulation abgegeben werden. In

diese Gruppe gehören unter anderem CEA (karzinoembryonales Antigen), AFP (alpha-1-Fetoprotein), β -HCG (die beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin) und CA (cancer

antigen) 19-9, 125 und 15-3. Zu den von Tumorzellen produzierten Markern gehören Proteine wie PSA (Prostata-spezifisches Antigen), Hormone wie Kalzitinin, Katecholamine oder Serotonin sowie deren Abbauprodukte und Enzyme wie NSE (Neuron-spezifische Enolase). Verschiedene epidemiologische Begriffe sind von zentraler Bedeutung in der Beurteilung des Wertes von Tumormarkern, gerade hinsichtlich Früherkennung von Krebs: Sensitivität, als Maß für die Fähigkeit, das Vorliegen von Krebs korrekt anzuzeigen. Spezifität, als Maß für die Fähigkeit, das Vorliegen von Krebs korrekt auszuschließen.

© 1995 S. Karger GmbH, Freiburg

- Prävalenz, die Häufigkeit einer Krebsart in einer bestimmten Studienpopulation.

Diese 3 Parameter ermöglichen, den positiven (und auch negativen) prädiktiven Wert von Tumormarkern zu berechnen:

- Positiv prädiktiver Wert: die Zahl an korrekt positiven Tests dividiert durch die Summe der Zahl korrekt-positiver plus falsch-positiver Tests.

Alle heute verfügbaren Tumormarker sind mehr oder weniger deutlich entfernt vom Idealwert 100% für Sensitivität und Spezifität. Tumormarker sind nicht spezifisch für malignes Wachstum, sondern können auch bei einer Reihe gutartiger Erkrankungen erhöht sein und sogar bei gesunden Menschen.

Sind Tumormarker geeignet für die Früherkennung von Krebs?

Diese Frage muß derzeit leider mit Nein beantwortet werden [1-3]. Und die Wahrscheinlichkeit ist gering, daß sich diese Situation in den kommenden Jahren ändern wird. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen können Tumormarker in 70 bis über 90% der Patienten/innen erhöht sein, z. B. CEA bei Dickdarmkrebs, CA 19-9 bei Pankreaskrebs, CA 15-3 bei Brustkrebs, CA 125 bei Ovarialkrebs und PSA bei Prostatakrebs. Leider aber haben alle derzeit bekannten Marker niedrige Sensitivität und Spezifität in frühen Krebsstadien.

Zusammen mit der niedrigen Prävalenz von Krebserkrankungen führt dies dazu, daß der prädiktive Wert von Tumormarkern in der Früherkennung von Krebs niedrig ist – deutlich zu niedrig, um ihre Verwendung für diesen Zweck sinnvoll zu machen. Eine Ausnahme könnte der Einsatz von PSA zur Früherkennung von Prostatakarzinom sein [4]. Aber auch hier sind die vorliegenden Ergebnisse kontrovers. In diesem Zusammenhang muß auf die nicht unerheblichen Kosten des Screenings mittels Tumormarkern hingewiesen werden, auf die Kosten der Untersuchungen zur weiteren Abklärung fälschlich erhöhter Marker sowie insbesondere auf die damit verbundenen körperlichen und vor allem psychischen Belastungen für die betroffenen Personen.

Einer der Gründe für die begrenzte Fähigkeit von Tumormarkern, Krebs in frühen Stadien zu entdecken, ist die häufig zu geringe Empfindlichkeit der verwendeten Nachweistechiken.

Andererseits wurde gezeigt, daß eine Erhöhung der sogenannten «cut-off»-Werte für Tumormarker notwendig ist, um die Zahl falsch-positiver Ergebnisse zu verringern, z. B. in Studien mit PSA zur Früherkennung von Prostatakrebs [5]. Es ist allerdings offensichtlich, daß ein solches Vorgehen die Chance auf Nachweis von Krebs in frühen Stadien weiter vermindert und daher wenig sinnvoll scheint.

Häufig werden Tumormarker nach erfolgreicher Krebsbehandlung zur Früherkennung von Rezidiven verwendet. Grundsätzlich bestehen hier die gleichen Vorbehalte wie oben besprochen. Allerdings ist in dieser Situation bekannt, welche Tumormarker vor Behandlung erhöht waren, wodurch Sensitivität und Spezifität der Tests erhöht werden.

Wie erwähnt, ist die niedrige Prävalenz von Krebserkrankungen in der normalen Bevölkerung ein wesentlicher Faktor für den geringen prädikativen Wert von Tumormarkern. Einige Studien zeigten eine Verbesserung des Voraussagewertes bei Untersuchungen von Bevölkerungsgruppen, bei welchen ein erhöhtes Krebsrisiko vorlag. Zum Beispiel erwiesen sich regelmäßige Bestimmungen von AFP als bester Test zur Erkennung von Leberzellkrebs bei Patienten/innen mit chronischer Hepatitis B oder Leberzirrhose [6, 7]. Der prädiktive Wert von CA 125 für den Nachweis von Ovarialkarzinom nahm deutlich zu, wenn die Untersuchungen auf Frauen begrenzt wurden, welche tastbare Veränderungen im kleinen Becken nach z.B. entzündlichen Erkrankungen hatten [8, 9]. Diese Daten zeigen, daß Tumormarker wertvoll sein könnten im Screening definierter Risikogruppen.

Zukunftsperspektiven

In den letzten Jahren wurde eine große Zahl neuer und angeblich besserer biochemischer Tumormarker entwickelt und auf den Markt gebracht. In den wesentlichen Kriterien, wie Sensitivität, Spezifität und Fähigkeit, Krebs in frühen Stadien nachzuweisen, unterscheiden sich diese neuen Tumormarker aber nicht von bereits bekannten. Die Chance erscheint gering, daß zukünftig Tumormarker entdeckt werden, welche die für die Früherkennung von Krebs erforderlichen Eigenschaften besitzen. Erfolgversprechender erscheint der Einsatz von biochemischen Tumormarkern im Screening von Personen, welche ein erhöhtes Risiko besitzen, an Krebs zu erkranken. Derartige Studien erscheinen sinnvoll und angezeigt.

Literatur

Bates SE: Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991;115:623-638.
Schwartz MK: Cancer markers; in DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia JB Lippincott Company, 1993, pp 531-542.
Bagshawe KD, Rustin GJS: Circulating tumour markers; in Peckham M, Pinedo H, Veronesi U (eds): *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford, Oxford University Press, 1995, pp 412-420.
Wirth M, Manseck A: PSA for early detection of prostatic carcinoma. *Onkologie* 1994;17:478-484.
Leitenberger A, Altwein JE: Efficacy and discriminative ability of prostate-specific antigen as a tumor marker. *Eur Urol* 1990;17:12-16.
Liaw YF, Tai DI, Chen TJ, Chu CM, Huang MJ: Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: Relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1986;6:133-137.
Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT: Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1988;108:39(M01).
Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP: Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;71:751-756.
Mogensen O, Mogensen B, Jakobsen A: CA 125 in the diagnosis of pelvic masses. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1187-1190.