

Tumörmarkörer:

Ett värdefullt stöd i diagnostiken och vid behandlingen av tumörsjukdomar

Årligen insjuknar ca 1,1 miljoner européer i olika tumörsjukdomar. Motsvarande siffror för Japan och USA är 0,2 respektive 0,75. Näst efter hjärtinfarkt är tumörsjukdomar den vanligaste dödsorsaken i Europa och även i Sverige.

Det finns därför starkt behov av diagnostiska hjälpmedel för tidig identifiering av tumörer samt för att följa sjukdomens förlopp och effekter av behandling. Ett behov som utlöst en intensiv jakt på "träffsäkra" biokemiska tumörmarkörer som kan analyseras i ett blodprov.

Definition av tumörmarkörer

Tumörmarkörer är substanser som produceras antingen direkt av tumörcellerna eller induceras av tumörcellerna att bildas i icke tumörvävnad.

Ur tumörmarkörens koncentration i blodet är det möjligt att dra slutsatser om tumörförekomst, dess utveckling och prognosen vid malign sjukdom. Tumörmarkörerna kan vara oncofetala antigen, specifika kolhydratpitoper identifierbara genom monoclonala antikroppar, enzymer, isoenzymer, oncogena produkter eller receptorer.

Avgörande för tumörmarkörens koncentration i blodet är ett flertal faktorer såsom antalet tumörceller, synteshastigheten av markören, frisättningen från tumören, genuttrycket av markören i tumörcellen, blodflödet genom tumörvävnaden, grad av nekros i tumörvävnaden, tumörmarkörens nedbrytning, antikroppars inflytande på elimination av tumörmarkören. Mångfalden i faktorer som påverkar tumörmarkörernas koncentration i cirkulationen medför tolkningssvårigheter och begränsningar i diagnostisk användbarhet.

Diagnostisk "träffsäkerhet"

Avgörande för tumörmarkörens diagnostiska användbarhet är dess sensitivitet d v s förmåga att uppvisa positivt resultat vid förekomst av tumör, samt dess specificitet d v s förmåga att utfalla negativt i frånvaro av tumör. Tumörmarkörerna varierar i regel även i relation till andra patologiska tillstånd än vid tumörer varför deras diagnostiska sensitivitet respektive specificitet ligger långt ifrån optimala 100%. Genom att fastställa en diagnostisk "beslutsgräns" regleras balansen mellan sensitivitet och specificitet, vilket för de flesta tumörmarkörer görs så att specificiteten hålles hög ca 95% varvid sensitiviteten ligger mellan 50 - 75%. På detta sätt undviks alltför många falskt positiva och sannolikheten för att ett positivt resultat är förenat med tumörförekomst ökar.

Då frekvensen av tumörsjukdom i den allmänna befolkningen är relativt sett låg förblir dock det diagnostiska värdet av ett positivt tumörmarkörresultat lågt, man säger att det positiva resultatet har ett lågt positivt prediktivt värde.

Det är mot den här bakgrunden det är direkt olämpligt att använda sig av tumörmarkörer för att screena asymptomatiska individer för tumörsjukdomar. Indikation för tumörmarkörer begränsar sig därför till följande tillstånd:

- tidig detektion av malign tumör i högriskgrupp
- vid primär tumördiagnos
- för att bedöma prognos
- för att följa terapi
- för att upptäcka återfall i tumörsjukdom

Begränsade indikationer för specifika tumörmarkörer

Tumörmarkörerna är sällan organspecifika och deras tillämpning kan därför vara delvis överlappande. De enskilda tumörmarkörerna är absolut indikerade i vissa tillstånd medan relativt indikerade i andra tillstånd. Se Tabell 1.

PSA, pro stata specifikt antigen, är den enda tumörmarkören med sådan sensitivitet och specificitet att screening av asymptomatiska män >50 år för prostatacancer kunde vara motiverad. Någon consensus i detta avseende föreligger dock inte.

PSA-analys är dock särskilt starkt indikerad vid monitorering av behandling och sjukdomsutveckling vid prostatacancer. PSA kan numera mätas i både sin fria form och antiproteasbundna form samt utvärdering av den fria formen i relation till den bundna anses väsentligt öka möjligheten att differentiera benign prostata hyperplasi från prostatacancer. Observera att prov för PSA måste tas innan rectal undersökning.

CEA, carcinoembryonalt antigen, är indikerat i första hand för upptäckt av nya tumörer vid postoperativ monitorering av colo-rectal cancer samt vid differentialdiagnostik av tumörer i lever. Observera att CEA är förhöjt hos flertalet rökare.

AFP, alfa-fetoprotein, är absolut indikerad vid misstanke om hepatocellulärt carcinom, vid tumörer i testiklar och ovarier samt vid uppföljning av patienter som behandlas för nämnda cancerformer.

Relativ indikation föreligger vid monitorering av lever cirrhos med risk för levercancer, monitorering av patienter med risk för tumörer i könskörtelvävnad samt monitorering av patient med risk för contralateral tumör efter resektion av testikeltumör. Observera att AFP är i regel förhöjt vid leversjukdomar.

CA 19-9, GICA, gastrointestinal cancer antigen, är absolut indikerad vid pancreas, hepatobiliär- och magcancer samt vid monitorering av dessa cancertyper. Relativ indikation föreligger vid colorectal cancer och vid ovariecancer sekundärt till CEA respektive CA-125.

CA 72-4, TAG-72, är absolut indikerad vid monitorering av behandling och sjukdomsutveckling vid magcancer. Relativ indikation föreligger som andrahandsmarkör vid mucinös ovariecancer.

CA 125 är absolut indikerat vid misstanke om cancer i ovarierna samt vid monitorering av behandling och progress av densamma. Relativ indikation föreligger vid misstanke om pancreas cancer som andrahandsmarkör efter CA 19-9.

CA 15-3 är indikerat enbart vid monitorering av behandling och sjukdomsutveckling vid bröstcancer.

NSE, neuron specifikt enolas, gammaenolas, är absolut indikerat vid misstanke om småcellig lungcancer, SCLC, samt vid neuroblastom.

Relativ indikation föreligger vid medullär tyreoidcancer samt ytterligare vid monitorering av behandling och sjukdomsutveckling av neuroendocrina tumörer och apudom. Observera att provhantering bör göras enligt standardiserade procedurer för att undvika läckage av NSE ur röda blodkroppar.

SCC, squamous cell carcinom antigen, är indikerat vid monitorering av sjukdomsförlopp och behandling av squamous cellcancer i livmoder, lungor, esofagus, anus, och i regionen huvud/nacke.

Observera att salivkontamination ger förhöjda värden.

Cyfra 21-1, cytokeratin -19 fragment, är i första hand indikerat vid misstanke om lungcancer, för differential diagnostik av lungförändringar av okänt ursprung, för terapikontroll och monitorering av sjukdomsutveckling vid icke småcellig lungcancer, NSCLC, samt ytterligare vid monitorering av sjukdomsutveckling vid urinblåsecancer.

Observera att salivkontamination ger förhöjda värden.

hCG, human chorion gonadotropin, är absolut indicerat vid cancer i könskörtelvävnad - hydatiform mole och chorioncancer hos kvinnor respektive testikelcancer hos män - samt vid extragonadal könskörtelcancer.

Relativ indikation föreligger för patienter med ökad risk för cancer i könskörtelvävnad som vid cryptorchidism (dold testikel) för patienter i full remission efter behandlad testikelcancer men med risk för contralateral tumör.

Beta -2-microglobulin är indikerat vid misstanke om multipelt myelom.

TPA, tissue polypeptid antigen, är indikerat vid misstanke om carcinom i urinblåsa.

hCT, calcitonin, är indikerat för diagnos av klinisk overt medullär tyreoidcancer, för screening av familjer med hereditär medullärt tyreoida carcinom samt som diagnostiskt test för lokalisering av medullärt tyreoida carcinom. Relativ indikation föreligger vid neuroendocrina tumörer.

hTG, tyreoglobulin, är indikerat vid monitorering av differentierad tyreoida carcinom efter totalt borttagande av tyreoida genom kirurgiskt ingrepp eller radiojodterapi.

S100 är ett calciumbindande protein i nervsystemet med ökat uttryck i cancrar som involverar detsamma. Det lanseras främst som användbar indikator vid malignt melanom och är särskilt indikerat vid monitorering av sjukdomsprogression och terapi.

NMP 22, nukleär matrix protein 22, är en relativt nylanserad tumörmarkör med specifik indikation vid misstanke om cancer i urinblåsa.

M2-PK, tumor type pyruvat kinas M2, är ett tumörtransformerat pyruvatkinas isoenzym som inte är organspecifikt och därför generell tumörmarkör för cancer i lunga, mage, pancreas och colon samt med särskilt stark indikation som markör för njurcellscancer.

Praktisk användning med kritiskt omdöme

Tumörmarkörerna är sällan organspecifika och varierar även i relation till andra sjukdomstillstånd än vid tumörsjukdomar. Normalnivåer är svåra att fastställa och vad som skall uppfattas som normalt bör inte sällan ses i relation till den individuella patienten. ”Cut off”-gränser för diagnostik är satta enligt statistiska regler för att ge bästa möjliga balans mellan diagnostisk sensitivitet och specificitet.

Tumörmarkörerna har därför begränsad tillämpning och ett okritiskt bruk av tumörmarkörer kan orsaka allvarligt psykologiskt trauma för patienten, leda till oförsvarbara kostnader och i allvarligaste fall utmynna i felaktiga medicinska beslut.

Genom att använda tumörmarkörerna i deras rätta sammanhang och kritiskt utvärdera resultat genom att verifiera genom upprepad analys över lämplig tidsrymd samt utvärdera dem i

relation till kända felkällor kan de vara ett betydande diagnostiskt stöd, komma patienterna till hjälp och bidra till att undvika onödiga kostnader.

*Tom M Pettersson, Dr Med vet,
Utvecklingschef, Nova Medical*

Tabell 1. Översikt över tillgängliga tumörmarkörer vid cancer i olika vävnader
Frekvens i % av totala antalet cancersjukdomar. Färgmarkering röd, blå, grön, gul
avser i fallande ordning tumörmarkörens betydelse vid respektive tumörvävnad.
Markörerna erbjuds antingen i Nova Medicals egen regi (understruken), eller prover
förmedlas till externt ackrediterat laboratorium för analys. Observera att stor
metodskillnad föreligger och att det därför är viktigt vid monitorering över längre tid
att säkerställa att samma metodik används. Markörer under lansering är fritt PSA, och
under övervägande för lansering M2-PK, NMP22, och S100.

Tumörer	%	Markörer
Colon	12	<u>CEA</u> , <u>CA 19-9</u>
Pancreas	4	CA19-9, CEA
Mage	12	CA 72-4, CEA, CA19-9
Esofagus	12	CEA, SCC
Lever	2	<u>AFP</u>
Gallregion	2	CA 19-9
Bröst	18	CEA, <u>CA 15-3</u>
Ovarie	7	<u>CA 125</u> , CA 72-4
Livmoder	8	SCC, CEA
Chorion	8	hCG
Lunga, SCLC	27	NSE, Cyfra 21-1
Lung, NSCLC	27	Cyfra 21-1, CEA
Testikel	2	AFP, <u>hCG</u>
Prostata	3	<u>PSA</u> (+fritt PSA)
Urinblåsa		NM P22, Cyfra 21-1, TPA
Tyreoidea	1	hTG, CEA
C-Cell	1	hCT, CEA
Öron/hals/strupe	2	SCC, CEA
Malignt melanom		S100
Multipelt myelom		Beta-2 mikro