



Biomarkers maag-darm-lever ziekten

Eef Lentjes, klin chem

CDL 2022



1

Spijsverteringsziekten derde oorzaak van alle ziekenhuisopnamen

Bijna 1 op de 4 Nederlanders was in 2017 bekend bij de huisarts met maag-, darm- of leverproblemen. Het gaat om ruim 3,7 miljoen mensen. Dit blijkt uit onderzoek van de Maag Lever Darm Stichting dat is uitgevoerd door het RIVM.

31 augustus 2022



Jaarlijks belanden meer dan 150.000 mensen in het ziekenhuis door een maag-, darm-, of leveraandoening. Dat zijn er gemiddeld 417 per dag.

Ruim 15.500 mensen overleden in 2019 door aandoeningen aan de maag, darm of lever. Dat is ongeveer 10 procent van de totale sterfte.

In 2019 waren er naar schatting ruim 3,8 miljoen personen met een MDL-aandoening bekend bij de huisarts. Daarnaast zijn er in 2019 bijna 24.000 nieuwe gevallen van MDL-kanker gediagnosticeerd.

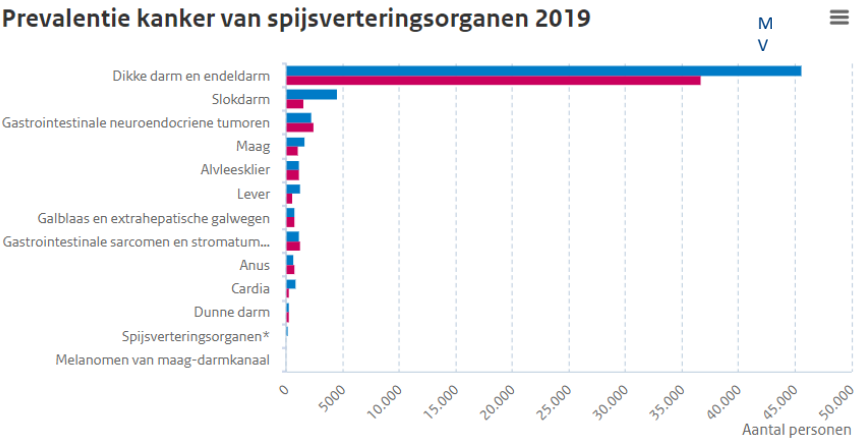


2

2

Kanker spijsverteringsorganen = prevalentie 3^e (1^e = huid, 2^e = borst)

Prevalentie kanker van spijsverteringsorganen 2019

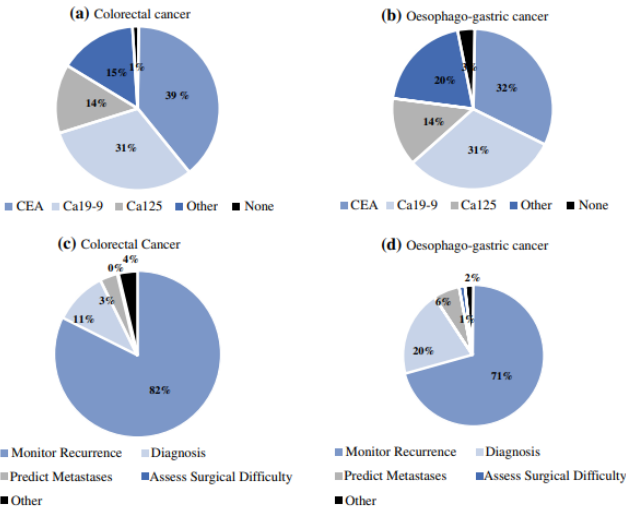


Ned kanker registratie

Literatuur search: tumormarker gebruik bij gastrointestinale tumoren

Tumor marker	Diagnosis		
	Sensitivity	Specificity	AUC
CEA	0.533 (0.502–0.563)	0.864 (0.848–0.881)	0.704
CA19-9	0.471 (0.436–0.506)	0.924 (0.907–0.939)	0.674
CA125	0.198 (0.148–0.257)	0.993 (0.977–0.999)	0.993

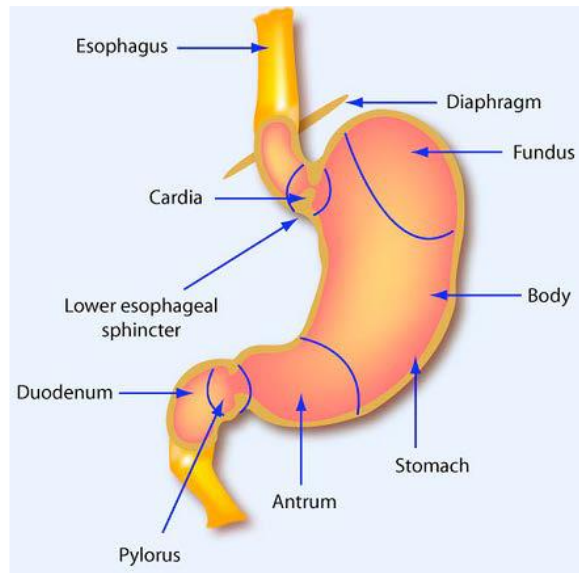
Tumor marker	Diagnosis of recurrence		
	Sensitivity	Specificity	AUC
CEA	0.550 (0.527–0.571)	0.808 (0.796–0.820)	0.779
CA19-9	0.325 (0.289–0.363)	0.751 (0.721–0.789)	0.549
CA125	0.245 (0.198–0.287)	0.639 (0.593–0.683)	0.550



Annals of Surgical Oncology volume 24, pages1165–1173 (2017)

Maag

- Opslag
- Proteolyse
- Mengen
- Absorptie
- Secretie: Slijm
 - Pepsinogeen
 - Maagzuur
 - Intrinsic factor
 - Gastrine
 - Histamine, endorphines, serotonine, CCK en somatostatine



Maagtumoren

Wat: adenocarcinoom 95%

Oorzaken:

- klein % voedingsoorzaak en genetische predispositie
- *Helicobacter pylori* infectie

Risicofactoren:

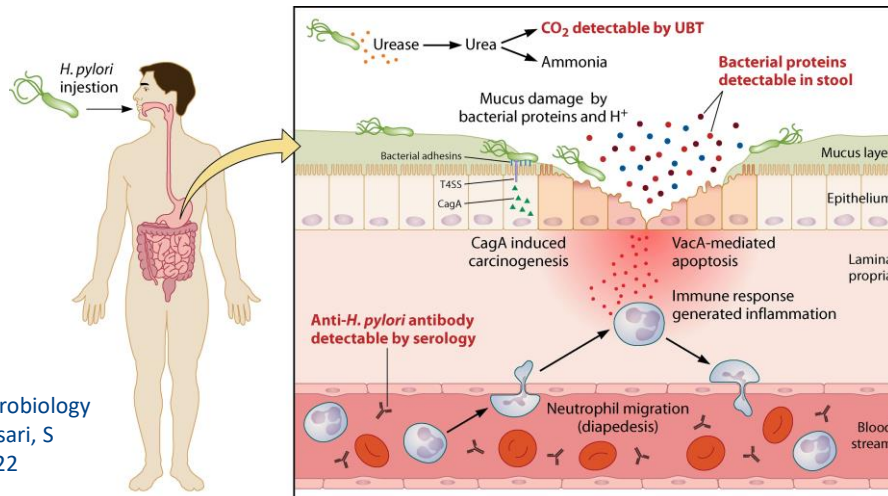
- lesies maag en *H. pylori* infectie: 6x ↑ risico
- NO- verbindingen (van nitraten): voeding, rook
- obesitas

+ Gebruik NSAID's beschermt m.n. bij *H. Pylori* inf.
 + fruit > groenten → 30-40% lager risico

- Overleving (5 jr): 5-20 %, in Japan 50%



H Pylori infectie: pathogenese



Clinical Microbiology
Review: Ansari, S
11 April 2022



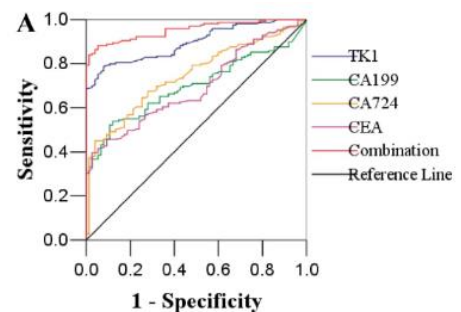
7

7

Laboratorium testen

- Antistoffen tegen H Pylori: ook pos. bij een actieve infectie of een reeds genezen infectie (onderscheidt niet)
- CEA, CA125, CA 19.9 en CA 72,4: niet sensitief/specifiek; waarde voor de follow-up
- CEA: Carcino Embrionaal antigeen
 - epitheliale tumoren; zit op cel opp. en betrokken bij cel-cel adhesie.
 - functionele receptor voor L- en E-selectine van colorectale kanker cellen → specifieke koppeling suikers op CEA meer binding kanker cellen aan andere cellen → metastasen

Journal of Cancer 2018; 9(3): 494-501
A: diagnostische waarde van de tumormerkers: ROC curves



8

Tumormerkers vervolg

CA19-9: Carbohydraat antigeen 19.9

- verhoogd bij veel typen kanker: met name maag en pancreas
- Recidief kans bij verhoogde CA19-9: sens 56% en spec 74% (met CEA sens 87%)

CA72-4: Carbohydraat antigeen 72-4

- Mucine-like glycoproteïne
- Zit op de oppervlakte van veel tumorcellen
- Hoge specificiteit voor maag tumoren (weinig fout pos).

Andere tumormerkers: AFP en β -HCG, CA-125, Cyfra21,1): waarde onduidelijk
CA125 positiviteit kan wijzen op peritoneale metastasering.
AFP: AFP producing gastric cancer: zeldzaam



9

9

Casus: gastrine producerende maagtumor

Man 68 jr

50 jr: MEN 1 vastgesteld: hyperparathyreoïdectomie 2 kliertjes

55jr: Ab tegen parietaal cellen pos en tegen intrinsic factor pos met atrofische gastritis en anti GAD pos (geen DM-1)

64 jr: gastroscopie: multiple NETs maag en duodenum (<1 cm)

65 jr: multiple NETs pancreas

67 jr: CT thorax en gastroscopie: stabiel beeld.

68 jr: PET/CT Ga-68 DOTATOC: hotspot in maag, milt pancreasstaart, duodenum

Medicatie: B12, T4, cinacalcet, vit D

	07-01-2019 11:50 VALKG5	04-07-2019 12:59 VALKG5	13-01-2020 12:24 VALKG5	30-06-2020 12:02 VALKG5	15-01-2021 11:27 VALKG5	17-01-2022 11:57 VALKG5	31-10-2022 12:01 VALKG5	Ref. waarde	Eenheid
Tumormerkers									
Chromogranine A								10 - 100	µg/L
Gastrine	2400	H 1500	H 2200	H 1900	H 1500	H 2800	H Volgt	0 - 100	ng/L
Pancreas polypeptide		52						0 - 100	pmol/L



10

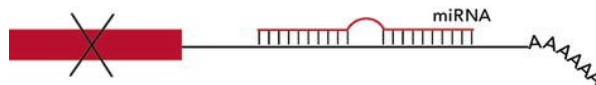
Nieuwe markers (zie Int. J. Mol. Sci. **2022**, 23, 7588.)

Circulerende tumorcellen (CTC):

kort circulerend in bloed;
prognostisch voor borst, maag, colon, prostaat ca.
Noodzaak om te verrijken.
Nog beperkte ervaring

Circulerend vrij miRNA (micro RNA):

20-40 nucleotiden
Niet-coderend, geconserveerd (evolutionair), weefsel specifiek.
Bv Korte overleving patiënten met maag ca bij veel miRNA-150, miRNA-20b, miRNA-142-5p, miRNA-214, and miRNA-375



Nieuwe markers (zie Int. J. Mol. Sci. **2022**, 23, 7588.)

Circulerend cell-free DNA (cfDNA):

DNA van tumoren (ctDNA) onderscheiden van gezond weefsel.
Hypermethyleringssites van de APC1A en RASSF1A promotor lijken voor screening op maag carcinoom nuttig.



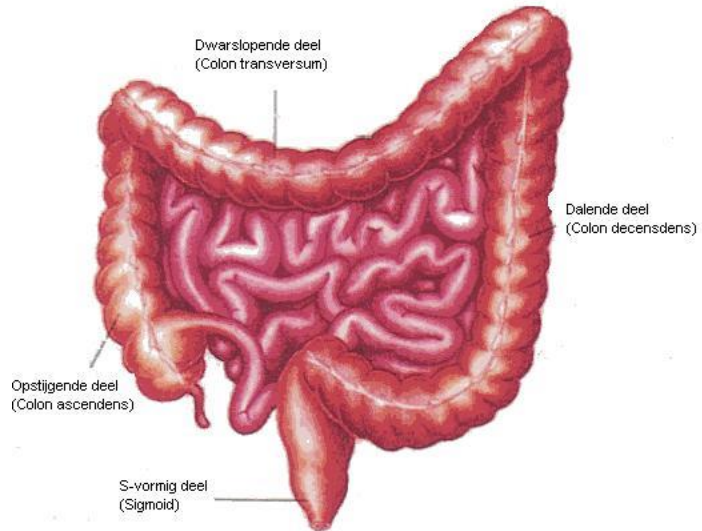
Antistof tegen Tumor Ass Ag:

5 j eerder te zien

Meerdere ab's gerelateerd aan kanker worden gemeten mbv proteomics of multiplex.

Bv abs tegen c-myc, cyclin B1, p62, Koc, IGF-2 mRNA-BP1, survivin, keratin-23, -AEG-1, NY-ESO-1, p53, CTAG2, DDX53, MAGEC1 etc

spec 87-100%; sens 19-98%

AVL
website

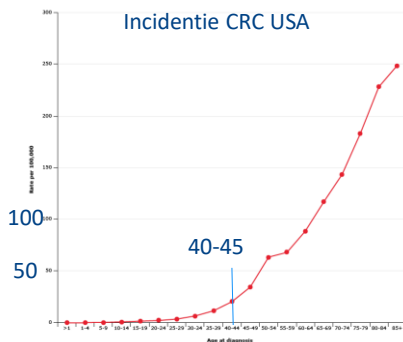
13

13

Darmtumoren (Colon Rectaal Ca)

Risicofactoren: leeftijd: > 40 jaar

Rate/100.000



UptoDate

Risk Factors for the Development of Colorectal Cancer

Diet: Animal fat
Hereditary syndromes
Polypsis coli
MYH-associated polyposis
Nonpolyposis syndrome (Lynch's syndrome)
Inflammatory bowel disease
<i>Streptococcus bovis</i> bacteremia
? Tobacco use

Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e

14

darmtumoren

Oorzaken: poliepen, erfelijke factoren

- 1% vd poliepen worden kwaadaardig
- prevalentie: middle age 35%; ouderen 50%
- 25% van pat met darmkanker hebben pos familie historie

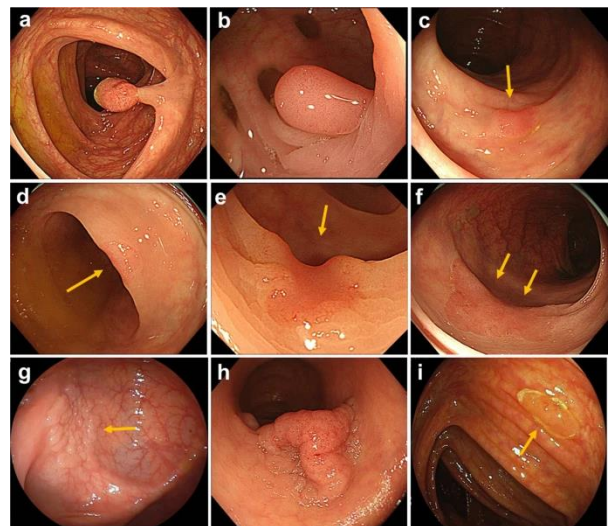
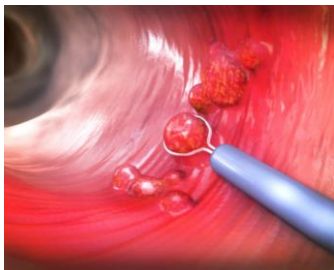
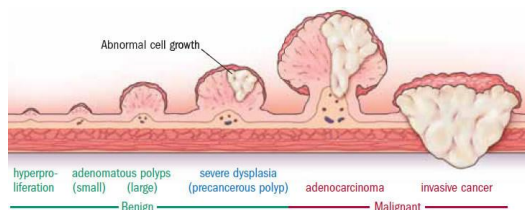
Risicofactoren: zie tabel >

Biomarkers:

- serotonine (5HIAA): carcinoiden
- CEA
- *K-RAS* mutaties (protooncogen),
- HER2 en KIT
- Chromogranine A (neuroendocr. tumoren)
- iFOBT (occult bloed test): screening darm kanker
(< 5% vd patiënten met poliepen hebben pos test)

15

poliepen



Scientific reports, Nature research 2019: 9; M. Yamada

16

Screening op darmtumoren

Digital rectal examination	Alleen voor rectum tumoren; relatief meer tumoren in colon descendens
Stool testing	50% van pat. Met colon ca hebben neg test;
• Occult blood	Oude test: guaiac kleuring: veel fout pos; iFOBT zeer sensitief; 55-75 jaar krijgt iedereen het aangeboden: screening darmkaker
• Fecal DNA	In grote studie bleek sensit. 50% (tov colonscopie)
Imaging	
• Contrast barium enema	Lastig voor patiënt (enema = klysma)
• Virtual (i.e., computed tomography colonography)	Bleek minder sensitief dan colonscopie; indien pos bevinding alsnog scopie
Endoscopy	
• Flexible sigmoidoscopy	Het aantal maligniteiten is hoger geworden proximale
• Colonoscopy	Onderzoek dikke darm (niet dunne)

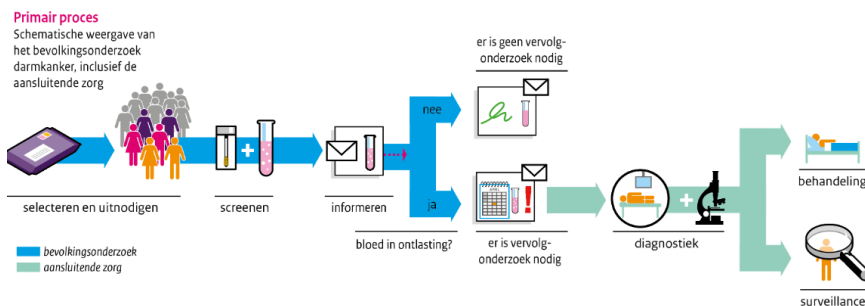
17

17

iFOBT= Immunochemische fecal occult blood test.

Immunochemische aankleuring van Hb vervangt de chemische kleuring (guaiac) → specifiek voor humaan Hb

- 50% vd patiënten met colon ca hebben neg test
- Random screening: 2-4% pos → <10% hebben colon ca en 20-30% benigne poliepen
- Pos test → verder onderzoek met colonscopie



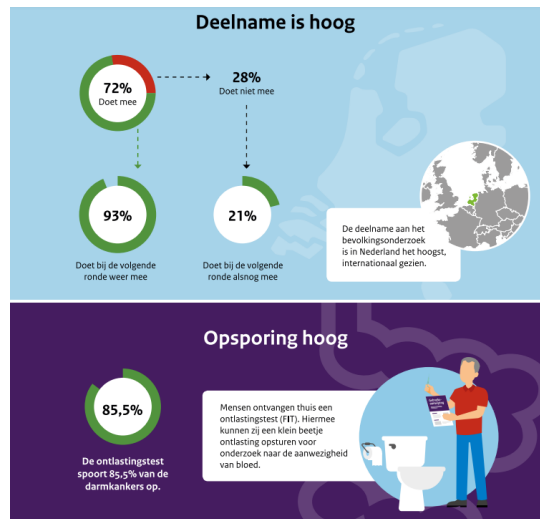
<https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-darmkanker>



18

18

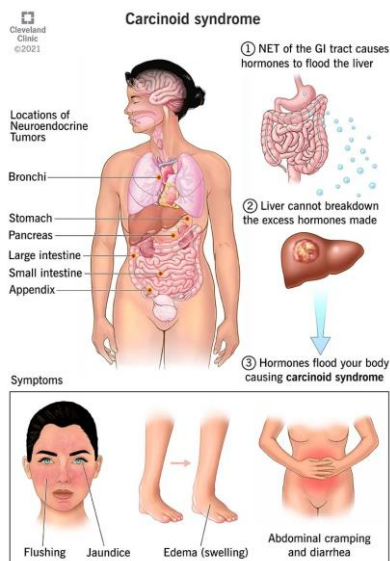
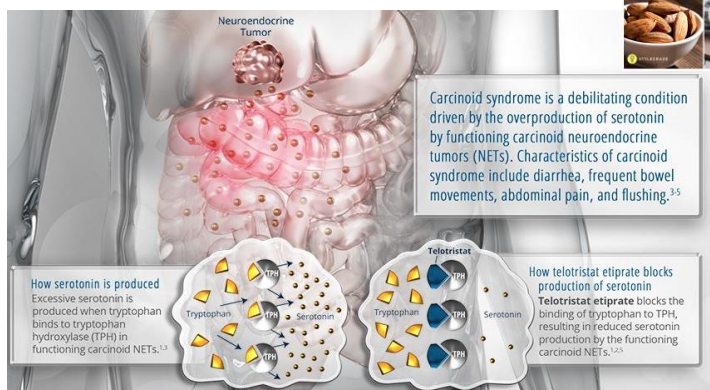
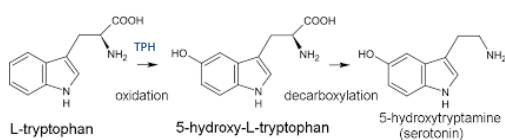
Bevolkingsonderzoek darmkanker Resultaten 2014-2017



19

19

serotonine

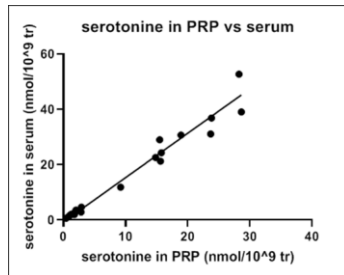


20

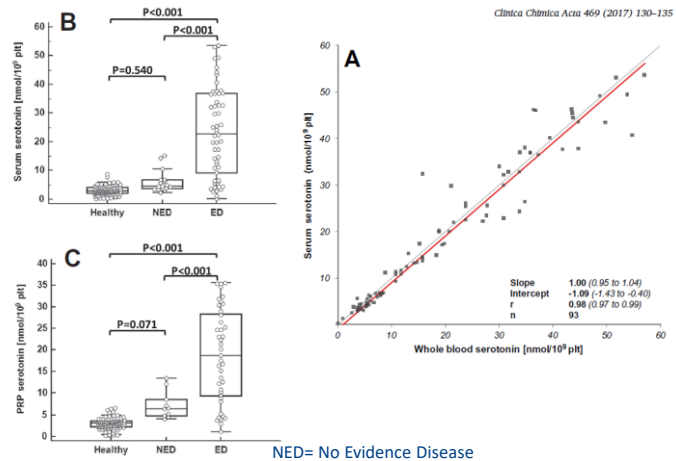
20

serotonine

Serotonine in plaatjesrijk plasma vs serum: bepaling mbv LC-MS/MS



UMCU- meting LC-MS/MS



Korse et al; Clinica Chimica Acta 469 (2017) 130–135

21

21

Carcinoiden (neuroendocriene tumor)

2012: Vrouw 72 jr,
Elders: al langere tijd klachten diarree, zeurend gevoel buik, geen flushes.
Aankankelijk gedacht aan ovarium carcinoom.
5 kg gewichtsafname
Bleek bij onderzoek serotonine producerend carcinoid. Verdenking lokalisatie dunne darm met metastase naar ovarium

Serotonine in trombo's: 1787 - 1213 (Refw: 170-570) nmol/10⁹ trombo's
5 HIAA (urine): 29 μM (< 36 μM)

Octreotide scintigrafie locaties: re adnex, mesenteriale lymfklieren, peritoneum, bij hart.

Medicatie: octrotide en peptide receptor radionuclide (PRRT) met Lutetium 177
Dotataat Dit bindt aan de somatstatine receptor, die kenmerkend op NET's voorkomen.



22

22

Man met NET coecum

Man 56 jr
Bij onderzoek (PET/CT GA-68 DOTATOC) heupen werd in coecum een massa van 3,2x1,3 cm gevonden met somatostatine expressie → NET
- Lymfeklier meta's duodenum en in rib 5

	30-09-2021 15:00 WWOLT4	08-12-2021 12:01 MVRQEN	18-07-2022 11:34 MVRQEN	Ref. waarde	Eenheid
ormarkers					
Chromogranine A	100	H 92	74	27 - 94	µg/L
Serotonine	6300	H 1220	830	- 1300	nmol/L
Serotonine trombocyten	19	H 5	3	- 5	nmol/10 ⁹ Tr

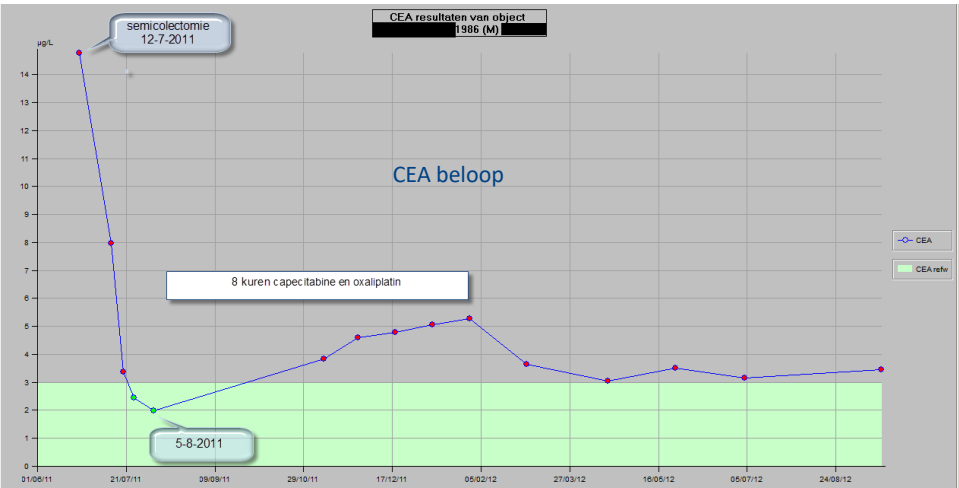
Therapie: open resectie.
Behandelplan
- Levenslang follow-up
- Elke 6-12mnd follow-up met lab en beeldvorming
- Galliumscan ip 1x/2jr (jan 2024)



23

23

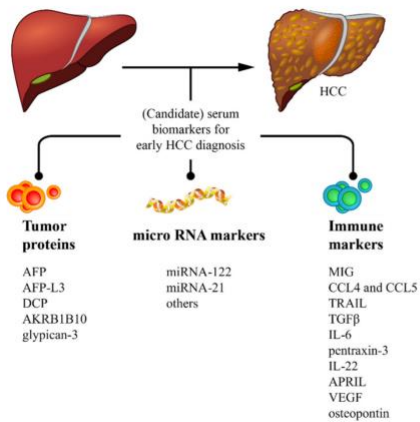
Jongeman 25 jr. slecht gedifferentieerd coloncarcinoom, met regionale lymfkliermetastasen



T1/2 is ongeveer 1 week

24

levertumoren



Hepatocellulair carcinoom:

- meest voorkomende maligniteit van de lever
- 6^e plaats overlijden door kanker
- Onstaat vaak na lever cirrose
- Belangrijke oorzaak: hepatitis B of C infectie, alcohol-, of niet-alcoholische vette lever ziekte



Figure 1. Graph summarizing different classifications of biomarkers discussed in the review. For abbreviations, please see the main text

25

levertumor

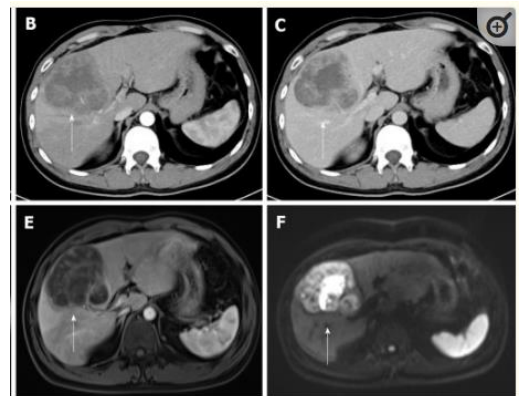
32j man met chronische hepatitis B (> 5 jr, zonder goede behandelin)

Roken: 15 cig/dag > 10 jr en 100 ml wijn/dag

Opname vanwege buikpijn
CT + MRI → massa in de lever 8x8 cm

ALAT 243 (9-50 U/L); ASAT 167 (15-50 U/L)
AFP: 4519 (<9 µg/L); CEA en NSE norm;
Hep B surface Ag 250 (<0,05 IU/ml);
Hep B core Ab: 8,35 (<1)

OK: hepatectomie re lob
Pathologie: HCC + NET
Na 1 mnd buikpijn → lever meta maag
Na 1 mnd pat overleden



Pre-operatieve CT (B, D) en MRI (E, F)

26

Samenvatting

- Prevalentie maligniteiten van het spijsverteringsorgaan: 3^e plaats
 - Dikke darm >> slokdarm > GI NET > maag
- Maagtumoren meestal tgv H Pylori infectie
 - CEA, CA19.9, CA 72.4
- Darmtumoren meestal uit poliepen
 - CEA, serotonine, iFOBT (screening)
- Levertumoren: meest voorkomend hepatocellulair carcinoom
 - AFP
- Oude tumormerkers (CEA, CA19.9 etc) prima voor follow-up, niet voor diagnostiek. Veel onderzoek naar nieuwe markers voor vroeg diagnostiek (DNA, miRNA, panels eiwitten)



27

Organogram:



28

FOKKE & SUKKE STELLEN VLOT DE DIAGNOSE

