

Nr. 6/2007

Tumormarker – Sinnvoller Einsatz in der Praxis

Marc Beineke

Serum-Tumormarker (TM) sind diagnostisch wertvoll für die Therapieüberwachung, die Rezidivfrüherkennung und die Prognosestellung. Sie eignen sich nicht für die Früherkennung und für die Primärdiagnostik von Tumorleiden (Ausnahme PSA) [5].

Einen universellen TM gibt es z. Z. nicht. Die heute verfügbaren TM sind nicht absolut spezifisch für maligne Erkrankungen. Sie sind auch bei Gesunden und bei Patienten mit benignen Erkrankungen nachweisbar. Mangels Sensitivität und Spezifität sind TM für die Frühdiagnostik bzw. das Screening maligner Tumoren bei asymptomatischen Personen nicht geeignet, jedoch bei symptomatischen Patienten z. T. einsetzbar (AFP bei Leberzirrhose, Calcitonin bei Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom etc.). Keiner der bisher bekannten TM ist absolut tumorspezifisch, nur wenige sind organspezifisch (PSA, Thyreoglobulin).

Durch die Bestimmung von TM kann das Vorliegen eines Karzinoms nicht ausgeschlossen werden.

Die Bestimmung eines TM ist grundsätzlich nur sinnvoll, wenn aus dem Ergebnis Konsequenzen für die weitere Behandlung des Patienten gezogen werden.

Präoperativ ist die Bestimmung von TM wünschenswert (prognostische Abschätzung, Hinweis auf Fernmetastasierung), bei Keimzelltumoren ist sie obligat.

Postoperativ (nach 2–4 Wochen) bzw. nach Beendigung der adjuvanten Chemo- und/oder Strahlentherapie ist die Bestimmung der TM (unabhängig vom präoperativen Ausgangswert) zum Auffinden der für den weiteren Krankheitsverlauf relevanten individuellen Basiswerte der Patienten erforderlich.

Die postoperative Kontrolle muss unabhängig vom präoperativen Ausgangswert durchgeführt werden, auch wenn die präoperativen Werte innerhalb des Referenzbereiches lagen. Das Gleiche gilt für die weitere Nachsorge bzw. die Verlaufsbeobachtung.

Referenzbereiche haben im Krankheitsverlauf bzw. in der Nachsorgesituation eine untergeordnete Bedeutung. Es zählt die Kinetik im Vergleich zum individuellen Basiswert des einzelnen Patienten. Jeder Patient hat für die verschiedenen TM jeweils seinen individuellen Basiswert. Dieser ist für den einzelnen Patienten nach erster in kurativer Absicht erfolgter Therapie als sein spezifischer „Normalwert“ zur betrachten und dient als Basis für die weitere Verlaufsbeobachtung. Somit ist ein prozentualer Anstieg eines Markers innerhalb des Referenzbereiches ein entschieden empfind-

licheres diagnostisches Kriterium als die Beurteilung eines Einzelwertes gegenüber einer festgelegten Referenzbereichsgrenze. Grundvoraussetzung für die Interpretation von TM im Verlauf ist die Beibehaltung desselben Testsystems – die Angaben über Hersteller und Methodik auf dem Befund und im Arztbrief sind dringend erforderlich – während des gesamten Krankheitsverlaufs. Muss der Test dennoch gewechselt werden, so muss die gleiche Probe mit beiden Tests parallel untersucht werden, um die individuellen Basiswerte mit dem neuen Test zu ermitteln [3, 4, 7, 17].

■ Übersicht: Wann sollten die Marker bestimmt werden?

- vor der ersten Therapiemaßnahme: Chirurgie, Chemotherapie, Hormontherapie, Radiotherapie
- nach der Therapiemaßnahme: in jedem Fall, ggf. abhängig von der Höhe des Ausgangswertes und der Halbwertszeit nach etwa 14 bis 30 Tagen
- anfänglich alle 1–3 Monate, später alle 6 Monate in der Verlaufskontrolle, je nach TM und Indikation unterschiedlich
- vor einem Therapiewechsel
- bei Verdacht auf ein Rezidiv
- bei Verdacht auf Metastasierung
- bei neuem Staging
- bei deutlichem Werteanstieg: 2–4 Wochen später wiederholen
Signifikanter Werteanstieg, wenn Anstieg um 25–50 %
- jährlich beim PSA-Screening: ab dem 50. Lebensjahr

Tumormarker	Halbwertszeit (biologisch)
CEA	2–8 Tage
CA 125	5 Tage
CA 19-9	4–8 Tage
CA 72-4	3–7 Tage
CA 15-3	5–7 Tage
AFP	2–8 Tage
Calcitonin	10 Stunden

Tumormarker	Halbwertszeit (biologisch)
PSA	2–3 Tage
PLAP	1–3 Tage
hCG	0,5–1,5 Tage
NSE	1 Tag
SCC	1 Tag
CYFRA 21-1	1 Tag
Thyreoglobulin	10–30 Stunden

Tabelle 1: Biologische Eliminationshalbwertszeiten Tumormarker

Die Bestimmung von TM hat Ihre Hauptindikation bei der postoperativen Verlaufskontrolle, zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen, wie Radio-, Chemo- und Hormontherapie, sowie zur Früherkennung von Rezidiven und Metastasen. TM sind ein wichtiges Hilfsmittel neben bildgebenden (CT, Röntgen, Sonographie etc.) und endoskopischen Diagnoseverfahren. Ihr überragender Vorteil gegenüber diesen Untersuchungsmethoden besteht darin, dass sie Änderungen des Tumor-Status

in ca. jedem zweiten Fall durchschnittlich bis zu 6 Monate früher anzeigen (lead time/Abb. 1).

Problematisch ist jedoch derzeit in einigen Fällen die Diskrepanz zwischen dem frühzeitigen Wissen um eine Progredienz einer Tumorerkrankung einerseits und den im Moment teilweise nicht vorhandenen oder hinsichtlich ihres Nutzens nicht bewiesenen therapeutischen Möglichkeiten andererseits.

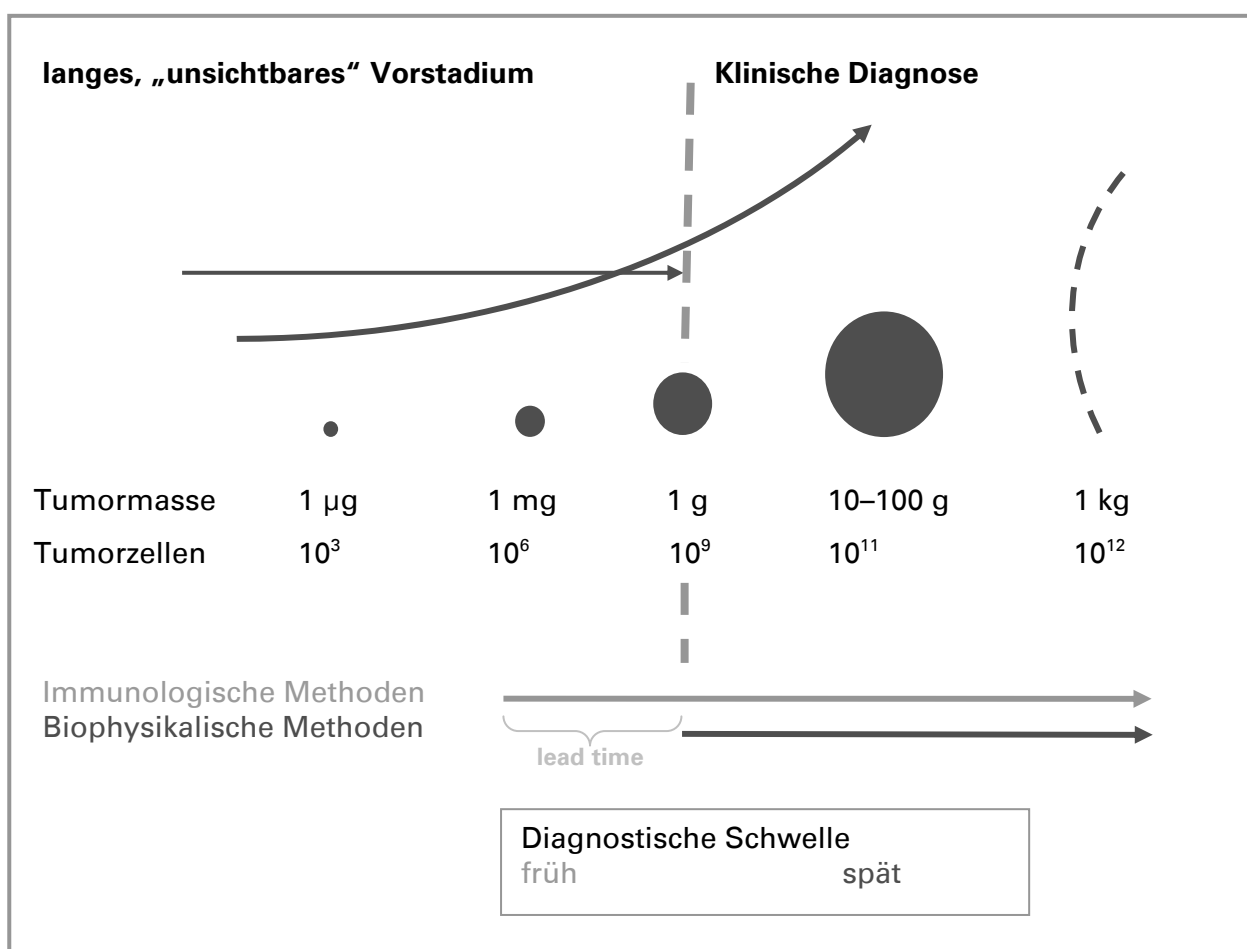


Abb. 1: lead time

TM können unmittelbar nach Tumorresektion, Chemo- oder Strahlentherapie durch Freisetzung aus dem zerfallenen Tumorgewebe über das pretherapeutische Niveau ansteigen.

Intra-operative Blutverluste und Bluttransfusionen verursachen dagegen einen Abfall der TM-Konzentration [4, 7, 17].

■ Welcher TM kann bei den wichtigsten Tumorerkrankungen empfohlen werden.

In den folgenden Tabellen finden sich Empfehlungen aus einigen Leitlinien [7, 17, 21, 22].

Serumtumormarker bei gastrointestinalen Tumoren			
Früherkennung		Therapieüberwachung und Rezidivfrüherkennung	
AFP zur Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms bei:		Klinisch sinnvoll	
<ul style="list-style-type: none"> ■ chronisch aktiver Hepatitis (halbjährlich) ■ Leberzirrhose (halbjährlich) 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Kolorektales Karzinom CEA ■ Hepatozelluläres Karzinom AFP ■ Pankreaskarzinom CA 19-9 ■ Neuroendokriner Tumor NSE 	
Diagnostischer Einsatz		Klinischer Nutzen fraglich	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom AFP ■ Verdacht auf neuroendokrinen Tumor NSE 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Ösophaguskarzinom CEA + SCC ■ Magenkarzinom CA 72-4 + CEA + CA 19-9 ■ Gallenwegskarzinom CA 19-9 + CEA ■ Analkarzinom CEA + SCC 	

Tabelle 2

Serumtumormarker bei gynäkologischen Tumoren			
Früherkennung		Therapieüberwachung und Rezidivfrüherkennung	
Keine sinnvolle Anwendung von Tumormarkern		Klinisch sinnvoll	
Diagnostischer Einsatz		<ul style="list-style-type: none"> ■ Mammakarzinom CA 15-3 + CEA ■ Ovarialkarzinom CA 125 	
Nur bei Vorliegen richtungsweisender Befunde (inspektorisch, Tastbefunde, Mammographie, Vaginalsonographie)		Klinischer Nutzen fraglich	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Verdacht auf metastasierendes Mammakarzinom CA 15-3 ■ Verdacht auf Ovarialkarzinom (postmenopausal) CA 125 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Zervixkarzinom SCC + CEA ■ Corpuskarzinom CA 125 + CA 19-9 	

Tabelle 3

Serumtumormarker bei urologischen Tumoren			
Früherkennung		Therapieüberwachung und Rezidivfrüherkennung	
PSA- Bestimmung (kombiniert mit digirektal durchgeführter Untersuchung) einmal pro Jahr zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms bei Männern ab dem 50. Lebensjahr (Blutentnahme vor digital durchgeführter Untersuchung)		Klinisch sinnvoll	
Diagnostischer Einsatz		<ul style="list-style-type: none"> ■ Keimzelltumor des Hodens AFP + hCG + LDH ■ Prostatakarzinom PSA 	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Verdacht auf Prostatakarzinom PSA + freies PSA ■ Verdacht auf Hodentumor AFP + hCG 		Klinischer Nutzen fraglich	
		<ul style="list-style-type: none"> ■ Seminom PLAP (zusätzlich) ■ metastasierendes Seminom NSE (zusätzlich) 	

Tabelle 4

Serumtumormarker bei Thorax Tumoren

Früherkennung

Keine sinnvolle Anwendung von Tumormarkern

Diagnostischer Einsatz

- Verdacht auf kleinzelliges Bronchialkarzinom NSE
- Verdacht auf neuroendokrinen Tumor (APUD) NSE

DD von Mediastinaltumoren AFP + hCG + NSE

Therapieüberwachung und Rezidivfrüherkennung

Klinisch sinnvoll

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom NSE
- Neuroendokriner Tumor (APUD) NSE
- Keimzelltumor im Mediastinum AFP + hCG + LDH

Klinischer Nutzen fraglich

- nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom Cyfra 21-1, CEA

Tabelle 5

Einflussgrößen und Störfaktoren

Allgemein

Postoperativer-Verdünnungseffekt (durch Blutverlust)

- Freisetzung durch Therapie
- Heterophile Antikörper (z. B. HAMA)

Verfahrensspezifisch

- CEA Raucher mit Werten bis 20 ng/ml
- PSA Manipulation im Prostatabereich (z. B. Blasenspiegelung, transurethraler Katheter, digital rektale Untersuchung)
- NSE Hämolyse
- CA 19-9 Cholestase

- CA 125 Aszites, Leberzirrhose, postoperative peritoneale Reizzustände, Endometriose, Menstruation,
- SCC Dermatosen, Nephropathien
- PLAP bei Rauchern werden teilweise erhöhte Werte beobachtet

Tabelle 6

Einsatz von Tumormarkern bei Tumorerkrankungen mit unbekanntem Primärherd. Entsprechend der Leitlinien des National Cancer Center Network (NCCN) und der European Society of Medical Oncology (ESMO) sollen AFP, HCG und PSA bei allen Männern mit Tumorerkrankungen mit unbekanntem Primärherd bestimmt werden. Bei Frauen sollen entsprechend AFP und HCG bei Mediastinaltumoren bestimmt werden sowie CA 125 bei Frauen mit Metastasen eines Adenokarzinoms in den peritonealen oder inguinalen Lymphknoten. Bei Frauen bei denen Metastasen eines Adenokarzinoms in den axillären Lymphknoten gefunden werden, sollten Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptoren (PR) und HER-2/neu aus diesem Gewebe bestimmt werden [17, 19, 20].

Tabelle 7 gibt eine Übersicht, welche Marker zum Therapiemonitoring bzw. zur Diagnostik eingesetzt werden können.

Einsatz von Stuhlparametern in der Darmkrebsvorsorge. Hier können als Suchtest die immunologischen Bluttests (Hämoglobin und Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex) und die M2-PK im Stuhl bestimmt werden [23–27]. Der Goldstandard in der Darmkrebsvorsorge ist die Koloskopie.

Tumor	Turmormarker bzw. typischer Metabolit	Tumormarker 2. Wahl
Bronchialkarzinom kleinzellig	NSE, Cyfra 21-1	ACTH, Calcitonin, TPA
Plattenepithelkarzinom	SCC, Cyfra 21-1, CEA	
Adenokarzinom großzellig	Cyfra 21-1, CEA Cyfra 21-1, CEA	TPA
Choriokarzinom (Blasenmole)	β -HCG	
Gallenwegskarzinom	CA 19-9, CEA	
Harnblasenkarzinom	Cyfra 21-1, TPA, NMP22 im Urin	
Hodentumoren Keimzelltumoren	AFP, β -HCG, LDH	
Seminome	Plazenta-AP (PLAP), AFP, β -HCG, LDH	NSE
Hypophysentumor	STH, ACTH, Prolaktin	FSH, LH, TSH
Karzinoid	Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin	
Knochen-Sarkom, ebenso Knochen-Metastasen	Ostase (Knochen-AP), (Desoxy-)Pyridinolin im Urin	
Kolorektale Karzinome	CEA, Screening-Tests: Hämoglobin, Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex, M2-PK im Stuhl	CA 19-9
Lymphatische und myeloische Leukämien	Paraproteine, β 2-Mikroglobulin, Thymidinkinase, Neopterin	
Leberzellkarzinom, primäres	AFP	
Magenkarzinom	CA 72-4	CEA, CA 19-9, CA 50
Malignome im Kopf-, Hals-Bereich	SCC, CEA	
Mammakarzinom	CEA, CA 15-3, HER-2/neu (Serum, Gewebe) uPA/PAI-1 (Gewebe) ER und PR (Gewebe)	
Melanom	Protein S 100	
Nebennierenrinden-Tumoren	DHEAS, Cortisol, Aldosteron	
Neuroendokrine Tumoren (APUDome)	NSE, Chromogranin A	
Nierenkarzinom (Hypernephrom)	M2-PK, TPA	CEA
Ösophaguskarzinom	SCC, CEA	
Ovarialkarzinom epithelial	CA 125, CASA	
muzinös	CA 125, CA 72-4	
Pankreaskarzinom	CA 19-9	CA 125, CA 50
Phäochromozyten/ Paragangliom	Metanephrine im Plasma, Katecholamine im Urin,	Homovanillinsäure im Urin, Metanephrine im Urin, Vanillinmandelsäure im Urin, NSE, Chromogranin A
Prostatakarzinom	PSA, freies PSA	
Schilddrüsenkarzinom papillär, follikulär	Thyreoglobulin	
medullär (C-Zell-Karzinom)	Calcitonin (evtl. nach Pentagastrin), CEA	
Uteruskarzinom	CA 125, CA 19-9	TPA, CEA
Zervixkarzinom	SCC, CEA	
Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)	Gastrin	

Tabelle 7: Übersicht Tumormarker

Literatur

- 1) Catharine Sturgeon: Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. *Clinical Chemistry* 48:8, 1151–1159 (2002).
- 2) Schroh A. S. et al.: Tumor Markers. *Molecular & Cellular Proteomics* 2.6 (2003).
- 3) Lamerz R. und Stieber P.: Tumormarker. *Dtsch Med Wochenschrift* 129: 2722–2728 (2004).
- 4) Stieber P.: Tumormarker gehören nicht zum Routine-Check-up. *MMW-Fortschr. Med* Nr. 20 / (2005)
- 5) Börgermann C et al: Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt/ Jg. 103/ Heft 37/ 15. September* (2006)
- 6) Wolter C et al.: Humorale Tumormarker: Praxisorientierte Vorschläge für ihren effizienten Einsatz. *Deutsches Ärzteblatt* 93, Ausgabe 50, Seite A-3346 / B-2818 / C-2616. (13.12.1996)
- 7) Wolter C et al.: Tumormarker-Leitlinien, 3. Auflage / Arbeitskreis „Tumormarker-Leitlinien“ am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München. (Juni 2001)
- 8) Stieber P.: Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. *J Lab Med*; 25: 327–336. (2001)
- 9) Untch M. et al: Tumormarker beim Mammakarzinom. *J Lab Med*; 25: 343–352. (2001)
- 10) Reiter W et al: Tumormarker beim Prostatakarzinom. *J Lab Med*; 25: 337–342 (2001)
- 11) Schalhorn A. et al.: Tumormarker beim Bronchialkarzinom. *J Lab Med*; 25: 353–361 (2001)
- 12) L. Thomas. *Labor und Diagnose*. 6. Auflage (2005)
- 13) Duffy M.: Predictive Markers in Breast and Other Cancers: A Review. *Clinical Chemistry* 51:3, 494–503 (2005).
- 14) Duffy M.: Serum Tumor Markers in Breast Cancer: Are they of Clinical Value? *Clinical Chemistry* 52:3, 345–351 (2006).
- 15) Perkins G.: Serum Tumor Markers. *American Family Physician*. September 15, Volume 68, Number 6. (2003)
- 16) Duffy M.: Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem*; 41:370-377 (2004)
- 17) Duffy M.: Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. *European Journal of Internal Medicine*; 18:175-184 (2007)
- 18) Diamandis E P, Fritsche H A, Lilja H, Chan D W, Schwartz M K: *Tumor Markers, Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications*, AACCPress (2002).
- 19) NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.1.2005, Occult Primary. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf Accessed 1 (Nov 2006)
- 20) Briasoulis E et al.: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 1):i75–6 (2005)
- 21) Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 20;24(33):5313-27 (2006)
- 22) Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Soletormos G, Stieber P. Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol*. 26(6):281-93. Review. (2005)
- 23) Fritscher, Beineke, Girgensohn. Darmkrebsvorsorge. Immunologischer Nachweis von Hämoglobin und Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex. *Tumor M2-PK. Bioscientia Labor Aktuell*. (November 2006).
- 24) Levi et al.: A Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Test for Colorectal Neoplasia. *Annals of Internal Medicine*, Volume 146, Number 4:244-255 (2007).
- 25) Imperiale T. F.: Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Tests: Is it Time to Go Back to the Future? *Annals of Internal Medicine*, Volume 146, Number 4:309-311, (2007).
- 26) Haug et al.: Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. *British Journal of Cancer* 1 – 6 (2007).
- 27) Kumar et al.: Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Vol 19 No 3:265-276, (2007).

■ Herausgeber

Bioscientia
Institut für
Medizinische Diagnostik GmbH
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim

Autoren:
Dr. med. Dipl. Biochem. Marc Beineke
Facharzt für Laboratoriumsmedizin

Redaktion:
Nadja Franzen



Bioscientia
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH

Regionallabors:

Labor Berlin
Alt-Moabit 91 a
10559 Berlin
Tel. (0 30) 48 52 61 00
Fax (0 30) 48 52 62 75
labor-berlin@bioscientia.de

Labor Hamburg
Papenreye 63
22453 Hamburg
Tel. (0 40) 55 78 10
Fax (0 40) 5 57 81 26
labor-hamburg@bioscientia.de

Labor Ingelheim
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
Tel. (0 61 32) 7 81 - 0
Fax (0 61 32) 7 81 - 2 14
labor-ingelheim@bioscientia.de

Labor Jena
Orlaweg 2
07743 Jena
Tel. (0 36 41) 4 01 30
Fax (0 36 41) 40 13 38
labor-jena@bioscientia.de

Labor Karlsfeld
Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
Tel. (0 81 31) 59 40
Fax (0 81 31) 59 41 09
labor-karlsfeld@bioscientia.de

Labor Mainz
Bahnhofplatz 2
55116 Mainz
Tel. (0 61 31) 5 76 08 10
Fax (0 61 31) 21 15 03
labor-mainz@bioscientia.de

Labor Moers
Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
Tel. (0 28 41) 10 60
Fax (0 28 41) 106 18/35
labor-moers@bioscientia.de