

Tumormarker: Empfehlungen zum sinnvollen Einsatz

L. Thomas

Zentrallabor, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt

Zusammenfassung:

Voraussetzung zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des Krebses durch die Bestimmung von Tumormarkern ist eine gute Abstimmung zwischen dem klinisch bzw. praktisch tätigen Arzt und dem Labor.

Für die Auswahl der Testkits und die Festlegung des Grenzwertes normal/pathologisch muß das Labor vom anfordernden Arzt wissen, ob die Tumormarkerbestimmung eingesetzt wird:

- a) zur Verlaufsbeurteilung eines bekannten Krebses, also im Sinne der Longitudinalbeurteilung*
- b) im Rahmen der Tumordiagnostik, d. h. zur Transversalbeurteilung*

Zum effektiven Einsatz der Tumormarkerbestimmung für die Verlaufsbeurteilung sollte das Labor sicherstellen:

- a) Verwendung eines Testkits hoher Nachweisempfindlichkeit*
- b) Keinen Wechsel des Testkits bei nicht standardisierten Markern vorzunehmen, ohne den anfordernden Arzt in Kenntnis zu setzen*
- c) Patientenbezogenen Kumulativreport liefern, der die relativen Veränderungen zum Vorwert erkennen läßt*
- d) Aufbewahrung der jeweilig letzten Analysenprobe. Nochmalige Bestimmung mit der neuen Probe in der gleichen Analysenserie, falls der Analysenwert der neuen Probe ein „Ausreißer“ zu sein scheint.*

Im Rahmen der Tumordiagnostik kann bei symptomatischen Patienten die Bestimmung von AFP beim Leberzellkarzinom und von AFP und HCG bei Keimzelltumoren empfohlen werden. Andere Tumormarker sollten nur zur Diagnostik eingesetzt werden, wenn im Patientenkollektiv des anfordernden Arztes eine hohe Krankheitsprävalenz für den entsprechenden Krebs vorliegt. In Kenntnis der Krankheitsprävalenz sollten Labor und anfordernder Arzt unter Auswahl einer optimalen Spezifität (noch vertretbare Zahl falsch positiver Ergebnisse), den Grenzwert normal/pathologisch für die Transversalbeurteilung festlegen.

Schlüsselwörter:

Tumormarker – Sensitivität – Spezifität – prädiktive Werte – Prävalenz

Summary:

In cancer diagnosis and the follow-up of cancer patients a good cooperation between the physician and the clinical laboratory is an important prerequisite.

For the selection of the tumor marker kit and the definition of normal and pathologic test results, the laboratory needs the information from the physician whether the test result is used

- a) for the follow-up of cancer patients, e.g. by longitudinal studies*
- b) for the diagnosis of cancer, e.g. by transverse evaluation*

The effective use of tumor markers for the follow-up of cancer is guaranteed if the laboratory fulfills the following conditions:

- a) application of a kit with high sensitivity*
- b) the use of the same kit during the follow-up*
- c) as a service for the physician the laboratory makes a patient orientated cumulative report, which shows the changes of the tumor marker value in relation to the preceding value*
- d) deep freeze of the last sample. This sample should be reanalyzed in one series together with a new sample if the value of the new sample seems to be a "runaway".*

The diagnostic application of AFP for liver cell carcinoma and of AFP and HCG for germ cell tumors in symptomatic patients is possible. The use of other tumor markers for cancer diagnosis in transverse evaluation should be only performed in groups of patients with high prevalence of the cancer. The definition of the diagnostic test criteria normal/pathologic should be chosen with regard to an optimal specificity (convenient number of false positive results) respecting the prevalence of disease. This should be done in cooperation between the physician and the laboratory.

Keywords:

tumor marker – sensitivity – specificity – predictive value – prevalence

Einleitung

Tumormarker können durch ihr Auftreten malignes Wachstum anzeigen. Es handelt sich um Makromoleküle, die sowohl im Blut und/oder anderen Körperflüssigkeiten, als auch im Tumorgewebe quantitativ vermehrt gemessen werden bei Vorhandensein von Krebs (1).

Da Tumormarker gewöhnlich unter Anwendung spezifischer Antikörper identifiziert und analysiert werden, nennt man sie auch Tumorantigene. Die Tumorantigene sind für den Organismus, der sie bildet, nicht immunogen (2).

Der Tumormarker ist das Produkt von Tumorzellen. Er ist entweder Bestandteil der Zellmembran, des Zytoplasmas oder ist ein Reaktionsprodukt des Organismus auf malignes Wachstum. Da die bisher bekannten Tumormarker nicht 100% Tumor-spezifisch sind, sondern auch beim Gesunden und akut oder chronisch Nicht-Tumorkranken nachweisbar sein können, bezeichnet man sie einschränkend als Tumor-assoziierte Marker.

Der Nachweis von Tumormarkern erfolgt im Blut und den Körperflüssigkeiten vorwiegend mit Immunoassays, im Gewebeschnitt mit immunhistochemischen Techniken.

Einteilung der Tumormarker

Tumormarker können in 4 Gruppen unterteilt werden:

1. Tumorassoziierte Proteine; sie werden von den Tumorzellen selbst gebildet, wenn auch nicht von diesen allein. Auch die Zellen bestimmter Gewebe können bei Irritation (Entzündung, chemische Noxen) mit der Neubildung oder verstärkten Sekretion Tumor-assoziiierter Proteine antworten. Die Frage, ob es sich dabei um eine wirkliche Neubildung oder nur um die Steigerung einer schon vorhandenen Sekretion handelt, ist vielfach abhängig von der Sensitivität und Spezifität der Nachweismethode.

Tumorassoziierte Proteine sind entweder karzinofetale Antigene z. B. CEA, AFP oder es handelt sich um Proteine, die ihre Bedeutung erlangt haben, durch die Bildung monoklonaler Antikörper gegen Tumorbestandteile, z. B. CA 19-9, CA 125, CA 50, CA 15-3.

Karzinofetale Antigene werden in größerer Menge im Embryo und Feten produziert. Die Bildung wird nach der Geburt gebremst (reprimiert), so daß der gesunde Erwachsene kaum meßbare Blutwerte hat. Durch malignes Wachstum kann es zur Dereprimierung mit der Wiederaufnahme der Bildung karzinofetaler Antigene kommen.

2. Hormone, deren Sekretion schon physiologisch vom Organismus erfolgt. Durch Wachstum eines malignen Tumors wird ihre Bildung stimuliert oder eine ektope Produktion induziert, z. B. HCG, PTH, ACTH, HGH.

3. Enzyme, deren physiologische Bildung durch malignes Wachstum pathologisch gesteigert wird, z. B. die Neuron-spezifische Enolase (NSE) beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, und die Prostata-spezifische Phosphatase (PAP) beim Prostatakarzinom oder Enzyme, deren Neubildung aufgrund einer Dereprimierung erfolgt, wie z. B. die Regan-AP.

4. Plasma- und Urinproteine. So sind z. B. monoklonales Immunglobulin und/oder Bence-Jones-Protein Indikatoren des multiplen Myeloms und des Immunozytoms.

Sensitivität und Spezifität

Da Tumormarker nicht Tumor-spezifisch sind, d. h. ein positives Testergebnis nicht mit Tumorpräsenz und ein negatives Testergebnis nicht mit Tumorfreiheit gleichzusetzen ist, ist der diagnostische Wert der Tumormarkerbestimmung zur Transversalbeurteilung von Patienten, abhängig von der Festlegung des Entscheidungskriteriums negativ/positiv bzw. des Grenzwertes normal/erhöht.

Der diagnostische Wert eines Tumormarkertestes ist durch seine Sensitivität und Spezifität charakterisiert (Tab. 1). 100% Sensitivität des Tumormarkertests bedeutet, daß der Marker immer nachweisbar ist bei Präsenz eines Tumors. Voraussetzung ist, daß alle Tumorzellen den Marker produzieren oder induzieren, so daß eine kleine Anzahl von Zellen schon meßbare Mengen des Tumormarkers präsentiert und somit eine Krebsfrühd Diagnose ermöglicht.

100% Spezifität des Tumormarkertests bedeutet, daß der Marker bei Gesunden und Kranken ohne Tumor nicht oder in nicht erhöhter Konzentration gemessen wird (5).

Wichtigster Einflußfaktor der diagnostischen Sensitivität ist das Tumorstadium. Sensitivitätswerte sind nur verlässliche Kriterien, wenn die Stadien einer Krebserkrankung gut definiert sind.

Entscheidender Faktor der diagnostischen Spezifität ist die Auswahl der Kontrollgruppe. Ihre Zusammensetzung bestimmt die Breite des Spezifitätsbereiches und somit die Festlegung des Grenzwertes normal/erhöht. Er liegt bei Tumormarkertests, ähnlich den klinisch-chemischen Tests, in einem Bereich in dem sich mindestens 95 bis

Tab. 1: Definition von diagnostischer Spezifität und diagnostischer Sensitivität für qualitative und quantitative Testmethoden (modifiz. nach 3, 4). Die Berechnung der Spezifität erfolgt aus einem Kollektiv klinisch Tumor-freier Personen, die Berechnung der Sensitivität aus einem Kollektiv klinisch Tumorkranker. Die Spezifität gibt die Fähigkeit eines Tests an, Nicht-Kranke richtig auszuschließen. Die Sensitivität kennzeichnet die Sicherheit mit der Kranke richtig erkannt werden (4)

Qualitative Methoden

$$\text{Spezifität (\%)} = \frac{\text{Anzahl richtig neg. Ergebnisse}}{\text{Anzahl (richtig neg. + falsch pos.) Ergebnisse}} \times 100$$

$$\text{Sensitivität (\%)} = \frac{\text{Anzahl richtig pos. Ergebnisse}}{\text{Anzahl (richtig pos. + falsch neg.) Ergebnisse}} \times 100$$

Quantitative Methoden

$$\text{Spezifität (\%)} = \frac{\text{Anzahl richtig normaler Ergebnisse}}{\text{Anzahl (richtig normaler + falsch erhöhter) Ergebnisse}} \times 100$$

$$\text{Sensitivität (\%)} = \frac{\text{Anzahl richtig erhöhter Ergebnisse}}{\text{Anzahl (richtig erhöhter + falsch normaler) Ergebnisse}} \times 100$$

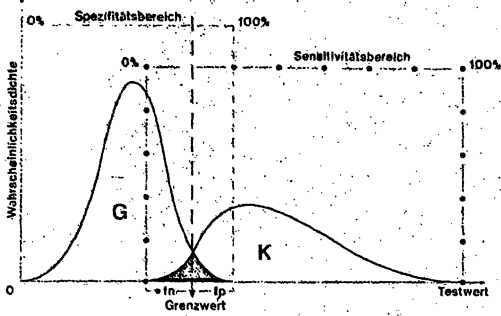


Abb. 1: Ermittlung des Grenzwertes normal/pathologisch eines quantitativen Tests zur Transversalbeurteilung. Das Kollektiv Gesunder (G) und das Kollektiv Kranker (K) überlappen und es gibt einen Graubereich, in dem anhand des Testwertes nicht unterschieden werden kann, ob der Untersuchte zum Kollektiv der Gesunden oder der Kranken gehört. Bei Erhöhung der Spezifität verschiebt sich der Grenzwert nach rechts, die Zahl der falsch pathologischen (fp) nimmt ab. Im Gegenzug sinkt die Sensitivität des Tests durch die Zunahme der Anzahl falsch normaler (fn) Testwerte

99% der Kontrollpersonen befinden, wenn es sich um klinisch Gesunde, z. B. Blutspender, handelt (Abb. 1).

Jede Veränderung des Kontrollkollektivs, der Eigenschaften des Tumormarkertests oder der Krankheitsdefinition ändert die Zahlenwerte von Sensitivität und Spezifität. Beide Merkmale werden dabei in entgegengesetzter Weise verändert. Im allgemeinen ist es nicht möglich, Sensitivität und Spezifität eines Tests gleichzeitig zu erhöhen (3, 6).

Einfluß des Kontrollkollektivs

Enthält bei Festlegung des Grenzwertes normal/pathologisch das Kontrollkollektiv nur Gesunde, z. B. Blutspender, liegt der Grenzwert im niedrigen Konzentrationsbereich. Befinden sich im Kollektiv tumorfreie Kranke mit einer unspezifischen Erhöhung des Markers, überlappen die Häufigkeitsverteilungen von tumorfreien Personen/Patienten und Tumorkranken stärker (Abb. 1).

Bei Einhaltung des Spezifitätsbereiches wandert der Grenzwert in Richtung zu höheren Testwerten, als Folge nimmt die Sensitivität des Testes ab. Wird jedoch der Grenzwert beibehalten und damit die Sensitivität des Tests, so nimmt seine Spezifität ab.

Tab. 2: Angaben zur Sensitivität von CA 19-9 bei Tumorkranken (7). Oberer Grenzwert 40 U/ml

Tumor	Sensitivität (%)
Bronchial-Ca	16
Mamma-Ca	3
Oesophagus-Ca	13
Magen-Ca	62
Pankreas-Ca	70
Hepatobil.-Ca	67
Colorect.-Ca.	18
Dukes A	0
Dukes B	8
Dukes C	6
Dukes D	29

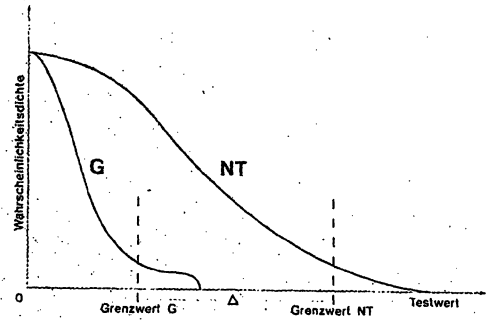


Abb. 2: Auswahl eines Tumormarkerkits zur Transversalbeurteilung. Dargestellt sind die rechten Schenkel kumulativer Verteilungen von Gesunden (G) und Nicht-Tumorkranken (NT) bei Festlegung einer inter-individualen Variabilität von 95% für beide Kollektive. Die Differenz (Δ) der Grenzwerte beider Kollektive ist ein Maß für die Spezifität des Testkits. Unter der Voraussetzung, daß die Kollektive gut definiert sind, sollte bei der Testwahl dem Kit mit dem kleineren Δ der Vorzug gegeben werden, da er eine höhere Spezifität besitzt

Eigenschaften des Tumormarkertests

Die Auswahl eines Tumormarker-Kits muß aufgrund der Angaben zur diagnostischen Spezifität, diagnostischen Sensitivität und Nachweisempfindlichkeit erfolgen.

Der Vergleich zweier kommerzieller Kits zur Transversalbeurteilung sollte anhand des Unterschiedes der Spezifität und des Unterschiedes im oberen Grenzwert des Kollektivs Gesunder und des Kollektivs tumorfreier Kranker erfolgen. Kriterien sind:

a) bei Festlegung der gleichen inter-individualen Variabilität (z. B. 95. Perzentile) für das Kollektiv Gesunder und das Kollektiv tumorfreier Kranker und getrennten Angaben für den oberen Grenzwert, besitzt derjenige Kit eine höhere diagnostische Spezifität, dessen Grenzwerte dichter beieinander liegen (Abb. 2).

b) bei gleichgehaltenem oberem Grenzwert für das Kollektiv Gesunder und das Kollektiv tumorfreier Kranker muß die angegebene Spezifität in Relation zur Sensitivität beurteilt werden. Der Test mit der höheren Spezifität bei gleicher Sensitivität sollte ausgewählt werden. Sind die Angaben über die Sensitivität nicht vergleichbar, ist dem Kit mit der höheren Spezifität der Vorzug zu geben, wenn er zur Transversalbeurteilung eingesetzt werden soll.

Tab. 3: Angaben zur Spezifität von CA 19-9 bei tumorfreien Kranken (7). Oberer Grenzwert 40 U/ml

Krankheitsgruppen	Spezifität (%)
Autoimmunerkrankung	100
Connective tissue	100
Leber (Hepatitis und Zirrhosen)	97
Entzündliche Darm-erkrankungen	100
Pankreatitiden	100
Entzündungen (außer Darm)	95

Weitere wichtige Informationen, die zur Auswahl eines Kits für das Labor erforderlich sind und die oft beim Erwerb von Billigkits nicht mitgeliefert oder mit den Angaben auf Übereinstimmung zu einem gut eingeführten Konkurrenzprodukt beantwortet werden, sind:

a) Nennung von Diagnose und Tumorstadium, auf die sich die Angaben zur Sensitivität bei Tumorkranken beziehen (Tab. 2).

b) Aufschlüsselung des Kollektivs tumorfreier Kranker.

Für Diagnosegruppen tumorfreier Kranker sollte die Spezifität, bezogen auf einen definierten oberen Grenzwert, genannt sein (Tab. 3).

Wird ein Tumor-Kit zur Verlaufsbeurteilung ausgewählt, ist eine hohe Nachweisempfindlichkeit wichtig. Generell muß Testkits mit einer längeren Inkubationszeit der Vorzug gegeben werden, da sie eine größere Empfindlichkeit haben (bei Testkits mit 2-Step-Inkubation ist der erste Inkubationsschritt gemeint). Für die angegebene Nachweisempfindlichkeit sollte der VK (%) der Intraassay-Präzision kleiner als 15 sein. Der zunehmende Druck der Laboratorien auf die Hersteller zur Einführung von Tumormarkerkits mit kurzen Inkubationszeiten hat eine geringere Nachweisempfindlichkeit und/oder eine schlechtere Präzision zur Folge.

Prädiktive Werte

Für den Diagnostiker liegt die Brauchbarkeit eines Tumormarkertests in der Aussagekraft der Ergebnisse. Sie wird charakterisiert durch die prädiktiven Werte.

Der prädiktive Wert kennzeichnet die Wahrscheinlichkeit eines malignen Tumors bei positivem Wert bzw. dessen Ausschluß bei negativem Ergebnis (Tab. 4).

Wesentliche Einflußgröße des prädiktiven Wertes ist die Prävalenz eines Krebses in der zu untersuchenden Patientengruppe, also das Verhältnis Tumorkranke zu Nicht-Tumorkranken. Das soll für einen bestimmten Tumormarker am Beispiel von 2 Testkollektiven demonstriert werden (Tab. 5).

Tab. 4: Definition des prädiktiven Wertes. Der positive prädiktive Wert ist der Vorhersagewert für Tumorpräsenz (Tumorzahrscheinlichkeit) eines über dem Grenzwert liegenden Tumormarkerwertes. Der negative prädiktive Wert ist der Vorhersagewert für Tumorfreiheit (Wahrscheinlichkeit keinen Tumor zu haben) eines unter dem Grenzwert liegenden Tumormarkerwertes. Während die Werte von Spezifität und Sensitivität eines Tumormarkertests, entweder auf ein Kollektiv tumorfreier Gesunder/Patienten oder auf ein Kollektiv Tumorkranke berechnet ist, beziehen sich die prädiktiven Werte auf ein gemischtes Kollektiv

$$\text{pos. prädikt. Wert} = \frac{\text{Anzahl Tumorkranke mit erhöhtem Wert}}{\text{Anzahl (Tumorkranke + Tumorfreie) mit erhöhtem Wert}}$$

$$\text{neg. prädikt. Wert} = \frac{\text{Anzahl Tumorfreie mit Wert im Referenzbereich}}{\text{Anzahl (Tumorfreie + Tumorkranke) mit Wert im Referenzbereich}}$$

Tab. 5: Prädiktive Werte von CEA für kolorektales Karzinom bei unterschiedlicher Prävalenz. Die Prävalenz in der Spezialabteilung ist 10fach höher als in der normalen Bevölkerung bei über 45jährigen. PW (+) = prädiktiver positiver Wert, PW (-) = prädiktiver negativer Wert, rp = richtig positiv, fp = falsch positiv, rn = richtig negativ, fn = falsch negativ

	Prävalenz*	Test		Absolutzahlen				PW (+)		PW (-)	
		Sens. (%)	Spez. (%)	rp	fp	rn	fn	rp	rn	rp + fp	rn + fn
Screening	50	60	95	30	500	9450	20	0,057		0,998	
Spezialabt.	500	60	95	300	500	9000	200	0,375		0,978	
	500	60	70	300	3000	6500	200	0,091		0,970	

* Bezogen auf 10000 Untersuchte

Ein Tumormarkertest, z. B. CEA wird als Indikator auf kolorektales Karzinom bei einer unausgewählten Personengruppe über 45 Jahre eingesetzt. Die Prävalenz der Tumorerkrankung beträgt 50 auf 10000 Personen. Vom Hersteller des Testkits ist für die Entscheidungsgrenze negativ/positiv eine Sensitivität von 60% bei einer Spezifität von 95% angegeben. Obgleich die Rate falsch positiver Ergebnisse nur 5% beträgt, sind von 530 positiven Ergebnissen nur 30 richtig positiv (Tab. 5).

Der Vorhersagewert für das Vorliegen eines Tumors beträgt bei positivem Wert nur 5,7%. Der Vorhersagewert für Nicht-Vorhandensein eines Tumors bei negativem Ergebnis beträgt 99,8%. Für die niedrige Prävalenz des Tumors ist die Spezifität des Tumormarkertests zu gering, er ist zu Screening-Zwecken ungeeignet.

In der Ambulanz einer gastroenterologischen Klinik mit der Häufung symptomatischer Patienten ist die Prävalenz kolorektaler Karzinome 10fach höher. Wird der gleiche Tumormarkertest eingesetzt, steigt der Vorhersagewert des positiven Ergebnisses auf 37,5% (Tab. 5). Theoretisch wäre die Tumormarkerbestimmung bei jedem Patienten zu empfehlen. Das ist jedoch ein Trugschluß, da im Kollektiv der symptomatischen Patienten eine erhebliche Zahl falsch positiver Testergebnisse, bedingt durch andere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, gemessen wird, die einen Abfall der Spezifität des Tumormarkertests bewirken. Somit sinkt der prädiktive Wert eines positiven Ergebnisses erheblich, sein Einsatz zum Screening symptomatischer Patienten wird äußerst fragwürdig.

Soll ein Tumormarker zu diagnostischen Zwecken bei symptomatischen Patienten oder zur Differentialdiagnostik eingesetzt werden, ist zuvor eine genaue Analyse des Patientenkollektivs erforderlich, um festzustellen, ob der für den Einsatz des Tumormarkers sprechende Anstieg der Prävalenz nicht durch einen Abfall der Spezifität zunichte gemacht wird.

Die Ausführungen ergeben, daß Anforderungen zur Tumormarkerbestimmung zu diagnostischen Zwecken als Screening nie und zur Differentialdiagnostik symptomatischer Patienten, nur von Kliniken, Ambulanzen oder niedergelassenen Facharztpraxen mit gut charakterisierten Patientenkollektiven erfolgen sollten.

Indikation

Welches sind die Indikationen für den Einsatz von Tumormarkertests?

1. Screening asymptomatischer Personen: Kann mit keinem zur Zeit bekannten Tumormarker empfohlen werden.
2. Suchreaktion bei Risikogruppen und differentialdiagnostisch bei symptomatischen Patienten: Empfohlen werden AFP bei Leberzirrhose, AFP und HCG bei Keimzelltumoren.
3. Bei bekanntem Tumor
 - a) Feststellung des Stadiums
 - b) Erkennung von Metastasen
 - c) prognostische Aussage
4. Postoperative Verlaufskontrolle
5. Erfolgsbeurteilung einer Radio- oder Chemotherapie.

Tumormarkerbestimmung bei bekanntem Tumor

Prätherapeutischer Tumormarkerwert

Bei bekanntem Tumor wird die Bestimmung des Tumormarkers unter folgender Zielsetzung durchgeführt:

- a) Zur Feststellung des Tumorstadiums. So korreliert z. B. bei CEA der Serumwert gut mit dem Tumolvolumen. Bei Dickdarmkarzinomen besteht eine Beziehung zwischen CEA-Positivität und Tumorstadium nach Dukes, sowohl in bezug auf Häufigkeit, als auch auf die Höhe des Serumwertes. Im Stadium Dukes A/B haben bis zu 50% der Patienten erhöhte Serumwerte, im Stadium der Fernmetastasierung bis zu 80% (8–10).
- b) Zur prognostischen Beurteilung. Gegenüber Patienten mit niedrigen präoperativen CEA-Werten weisen diejenigen mit hohen Werten ein kürzeres Rezidiv-freies Intervall und eine kürzere Überlebenszeit auf. Jedoch ist bei Patienten mit singulären Tumoren des Kolons und CEA-Werten über 20 µg/l postoperativ die Rezidivrate nicht höher als bei niedrigeren Werten (8). Serumwerte über 20 µg/l resultierend aus anderen Tumoren, weisen auf ein extensives, häufig nicht operables Krebsgeschehen sowie auf weitere Tumoren und Metastasen hin (9, 10).
- c) Als Ausgangswert zur posttherapeutischen Tumorüberwachung. Sie erfolgt als Longitudinalbeurteilung, d. h. Verfolgung des Konzentrationsverlaufes des Tumormarkers beim Einzelpatienten. Die Longitudinalbeurteilung ist ein empfindlicheres diagnostisches Kriterium als die Beurteilung relativ zu einem festgelegten oberen Grenzwert. Voraussetzung ist der Einsatz eines Testkits mit hoher diagnostischer Sensitivität (11, 12).

Posttherapeutischer Tumormarkerwert

Ausgangspunkt der Überwachung ist der Markerwert vor der Therapie.

Ziele der Verlaufsbeurteilung sind:

1. Feststellung, ob die therapeutische Maßnahme kurativ war.

So sprechen abfallende CEA-Werte für eine Reduzierung des Tumolvolumens, die Normalisierung innerhalb 2 Wochen für vollständige Tumorentfernung. Kein oder nur ein geringer CEA-Abfall bzw. der weitere Anstieg sprechen für eine unvollständige Entfernung, multiple Tumoren

oder Metastasenbildung. Unmittelbar nach Radio- oder Chemotherapie kann aufgrund von Zellschädigung eine kurzzeitige Markererhöhung gemessen werden (8–11).

2. Erkennung von Tumorrezidiven. Zwei verschiedene postoperative CEA-Anstiege werden unterschieden. Der flache Anstieg (2–4 µg/l in einem halben Jahr) spricht für ein lokales Rezidiv, der steile Anstieg für Fernmetastasen. Der Tumormarker kann eine Vorlaufzeit haben, es liegt ein Anstieg ohne klinisches Korrelat vor. Wird eine Tumormarkerzunahme beobachtet, muß durch Messungen in 14-tägigen Abständen unterschieden werden, ob es sich um einen Ausreißer, eine intermittierende Erhöhung, z. B. durch ein entzündliches Geschehen oder einen Tumorbedingten Anstieg handelt. Der kontinuierliche Anstieg, auch innerhalb des Referenzbereiches sowie die isolierte deutliche Schwankung in den pathologischen Bereich sind Ausdruck eines Tumorrezidives. Empfohlen wird eine Second-look-Operation (8–11).

3. Prognostische Aussage. Die Berechnung der CEA-Verdopplungszeit aus dem ansteigenden Schenkel der CEA-Kurve gibt einen Hinweis auf die individuelle Prognose eines Tumorpatienten (13).

Bei Marker-negativen großen Primärtumoren oder Fernmetastasen ist eine spätere oder posttherapeutische Markerpositivität wenig wahrscheinlich und regelmäßige Markerkontrollen sind wenig empfehlenswert. Die Kontrolle ist jedoch zu vertreten bei Marker-negativen kleinen Tumoren, da die Möglichkeit des Positiv-Werdens bei weiterer Progression oder postoperativer Reduzierung gegeben sein kann (10).

Variablen der Tumormarkerkonzentration

Ist ein Tumormarker für eine Tumorgruppe typisch, so ist der individuelle Serumwert des Tumorpatienten von folgenden Variablen abhängig (10):

- a) Gesamtzahl der Marker-bildenden Zellen und somit von Tumormasse, -ausbreitung, -stadium
- b) Syntheserate des Tumormarkers
- c) Freisetzungsrate des Tumormarkers aus der Tumorzelle oder von der Zelloberfläche
- d) Blutversorgung des Tumors
- e) Gewebenekrosegrad des Tumors, z. B. kann es Therapie-bedingt zum kurzfristigen Tumormarkeranstieg kommen
- f) Abbaurate des Tumormarkers, z. B. Abbau in der Leber, beschleunigte Elimination nach Desialinisierung
- g) Einfluß von Antikörpern
- h) Exprimierung des Markers. Ein Tumormarkeranstieg tritt nicht auf, da der individuelle Tumor den Marker nicht trägt
- i) der Tumortyp ist ein „non-Sekretor“. Der Tumormarker wird von der Tumorzelle exprimiert, aber nicht in die Körperflüssigkeiten abgegeben.

Kombination von Tumormarkern

Werden unterschiedliche Tumormarker zur Diagnostik eines malignen Tumors eingesetzt, z. B. CEA und CA 19-9 bei gastrointestinalen Tumoren, so darf die Erhöhung der diagnostischen Sensitivität nicht durch eine erhebliche Einbuße der diagnostischen Spezifität erkauft werden.

Voraussetzung zur Beurteilung des diagnostischen Gewinns einer Tumormarkerkombination gegenüber dem einzelnen Tumormarker, ist der Vergleich der Sensitivitäten bei Einhalten einer konstanten Spezifität (6).

Schlußbemerkung

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß jedem Arzt, der Tumornachsorge betreibt, der Einsatz von Tumormarkerbestimmungen zu empfehlen ist. Zu diagnostischen und differentialdiagnostischen Zwecken sollten Tumormarker nur bei symptomatischen Patienten bestimmt werden, und zwar in denjenigen Kliniken und Praxen mit hoher Prävalenz des entsprechenden Krebses.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Lothar Thomas
Zentrallabor
Nordwest-Krankenhaus
Steinbacher Hohl 2-26
6000 Frankfurt

Schrifttum:

1. DIENST, C., UHLENBRUCK, G.: Tumormarker: Fälschlich positive und fälschlich negative Ausnahmen. Dtsch. Arztebl. **81**, 3256-3257 (1984).
2. FRITZE, D.: Tumormunddiagnostik und -therapie. Monoklonale Antikörper lassen hoffen. Klinikarzt **12**, 390-396 (1983).
3. KÖBBERLING, J., WINDELER, J.: Der Test auf okkultes Blut im Stuhl. Thieme, Stuttgart 1985.
4. BÜTTNER, J.: Die Beurteilung des diagnostischen Wertes klinisch-chemischer Untersuchungen. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. **15**, 1-12 (1977).
5. STAAB, H. J.: Immunologische Testmethoden bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Krebserkrankungen. MTA-Praxis **30**, 208-214 (1984).
6. OEHR, P., FISCHER, L., KERSJES, W., BIERACK, H. J., WINKLER, C.: Ermittlung der optimalen Sensitivität multipler Marker durch kombinierte Grenzwertvariation bei festgelegter Spezifität für Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Tumor Diagnostik + Therapie **5**, 189-195 (1984).
7. RITTS, E. R., DEL VILLANO, B. C., GO, V. L. W. et al.: Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. Int. J. Cancer **33**, 339-345 (1984).
8. WAGENER, C.: Diagnostic sensitivity, diagnostic specificity and predictive value of the determination of tumour markers. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. **22**, 969-979 (1984).
9. v. KLEIST, S.: Das karzinomembryonale Antigen (CEA). Schattauer, Stuttgart 1982.
10. LAMERZ, R.: Tumormarker. Dtsch. med. Wschr. **109**, 1219-1220 (1984).
11. LAMERZ, R.: Carcinoembryonales Antigen. Dtsch. med. Wschr. **109**, 276-277 (1984).
12. v. KLEIST, S., WAGENER, C., BREUER, H.: 2. Internationales Expertentreffen der Deutschen Stiftung für Krebsforschung „Current trends in cancer research“. Onkologie **6**, 310-315 (1980).
13. OEHR, P.: Tumormarker-Untersuchungen zum diagnostischen und prognostischen Wert. Med. Welt **35**, 1504-1512 (1984).