

Kongreßbericht

Carcinoembryonales Antigen (CEA) und andere Tumormarker

Bericht über ein Symposium

Leitung: G. Wintzer und G. Uhlenbruck, Köln

Einführung

Dieses Symposium war eine Veranstaltung von einmalig geglückter Gestaltung und Thematik. Da seitdem keine Veranstaltung dieser Art mehr stattgefunden hat, erscheint der Kongreßbericht in diesem Heft, das die Methodologie und Klinik der Tumormarker zum Schwerpunkt hat. Das Symposium, das am 26. und 27. November 1980 in Köln stattfand, gliederte sich in die Hauptthemen: Immunologie und Biochemie – Vergleich von Bestimmungsmethoden – Klinische Anwendung – Immunhistologische Diagnostik – Bedeutung anderer Tumormarker. Eine große Zahl von Wissenschaftlern mit eigenen experimentellen und klinischen Erfahrungen auf diesen Gebieten folgte der Einladung. Dadurch konnte der Zuhörer einen aktuellen Einblick in dieses wichtige Forschungsgebiet gewinnen. An dieser Stelle können nur ausgewählte Vorträge referiert werden, die unter dem Gesichtspunkt Methodologie und deren klinische Anwendung für diesen Bericht zusammengestellt wurden.

Bericht

1. Methodik der CEA-Bestimmung

Monoklonale Antikörper gegen CEA

Buchegger und Mitarbeiter (Institute of Biochemistry, Universität Lausanne und Ludwig-Institute for Cancer Research, Epalinges, Schweiz) stellten die Bedeutung der monoklonalen Antikörper für die Methodik der CEA-Bestimmung dar. Gegen CEA gerichtete monoklonale Antikörper werden erfolgreich zur Reindarstellung von CEA aus Kochsalzextrakten menschlicher Kolonkarzinome eingesetzt. Sie werden durch Hybriden aus einer Fusion zwischen Milzzellen CEA-immunisierter Mäuse und P3-NSI/1Ag4, Myelom-Zellen erzeugt. Dieselben monoklonalen Antikörper können aus Aszites mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie im Reinzustand hergestellt werden. Sie werden zur Entwicklung von RIA und EIA vom Sandwich-Typ eingesetzt. Die Empfindlichkeit dieser Methoden liegt im Bereich von 1–2 ng/ml Serum. Rogers und Mitarbeiter (Department of Medical Oncology, Charing Cross Hospital, London) berichteten über eigene Erfahrungen bei der Anwendung monoklonaler Antikörper. Antikörper MS/1 und MA/200 gegen gereinigtes und teilweise gereinig-

tes CEA wurden mit den üblichen Techniken hergestellt. Es zeigte sich, daß MS/1 spezifisch war für zirkulierende Formen des CEA. Bei Anwendung des MS/1 spezifischen RIA konnte nachgewiesen werden, daß bei vielen Formen von Malignomen MS/1 bindendes CEA vorhanden ist. MA/200 Antikörper waren dagegen in der Lage, auch ¹²⁵I-CEA mit einer maximalen Kapazität von 51 % zu binden und benötigten für die 50 % kompetitive Verdrängung nur 80 ng/ml CEA, während bei Einsatz von MS/1 hierfür 8600 ng/ml benötigt wurden.

Lokalisation von Anti-CEA-Antikörpern in menschlichen Tumoren

Mach und Mitarbeiter (Ludwig Institute for Cancer Research und Institute for Biochemistry der Universität Lausanne) berichteten über eigene Studien zur Lokalisation von Anti-CEA-Antikörpern bei Tumorpatienten. Gereinigte ¹³¹I markierte Anti-CEA-Antikörper von Ziegen oder ihre F(ab')₂ und Fab' Fragmente wurden 53 Krebspatienten injiziert. Bei 22 von ihnen war 48 Std. nach der Injektion Radioaktivität im Tumorgewebe nachweisbar. Bei 31 Patienten war das Ergebnis negativ oder zweifelhaft. Um die Spezifität der ¹³¹I-Antikörper sicherzustellen, erhielten einige Patienten gleichzeitig ¹²⁵I-markiertes IgG injiziert. Beide Isotopen wurden in Tumoren und normalen Geweben nach Resektion gemessen. Es konnte nachgewiesen werden, daß nur die spezifischen Antikörper oder ihre Bruchstücke im Tumorgewebe lokalisiert waren. Allerdings betrug die gesamte Aktivität nur etwa den tausendsten Teil der injizierten Dosis. Daher ist eine klinische Anwendung der Methode noch nicht sinnvoll.

Bestimmungsmethoden für CEA

Wagner und Breuer (Institut für klinische Biochemie der Universität Bonn) untersuchten den Einfluß von Standardpräparationen und Perchlorsäureextraktion auf die radioimmunologische CEA-Bestimmung. Die radioimmunologische CEA-Bestimmung wurde in Perchlorsäureextrakten aus gastrointestinalen Tumoren sowie in Plasmaproben von normalen Blutspendern und Patienten mit malignen und nicht-malignen Erkrankungen mit zwei Testkits durchgeführt (Hersteller Hoffmann-La Roche [HLR] und Isotopendienst West [IDW]). Es zeigte sich, daß die Bindungskurven für CEA mit

HLR-Reagentien in allen Tumorextrakten zum Standard parallel liefen, während sich mit der IDW-Methode in zahlreichen Fällen abweichende Kurven ergaben. Der IDW-Assay mit direkter Bestimmung aus dem Plasma ergab etwa fünfmal höhere CEA-Konzentrationen als der HLR-Assay, bei dem eine Perchlorsäureextraktion durchgeführt wird. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Differenzen im wesentlichen auf die quantitativen Unterschiede der Standardpräparationen der Hersteller und weniger auf die Perchlorsäureextraktion des Plasmas zurückzuführen sind.

Der Enzym-Immunoassay

Massejef, Maiolini und Krebs prüften einen Enzym-Immunoassay (EIA) zur Bestimmung des CEA (INSERM, Laboratoire d'Immunologie, Nice und Centre A. Lacassagne, Nice, Frankreich). Es wurde ein Testkit von Abbott verwendet. Die Ergebnisse wurden mit denen des RIA-Tests von CIS verglichen. Die Empfindlichkeitsgrenze des EIA betrug 0,24 µg/L, die Intraassay-Reproduzierbarkeit war mit VK-Werten von 2,8–6,4% zufriedenstellend. Falsch positive Reaktionen konnten nicht nachgewiesen werden. Proben mit hohen NCA und NCA-2-Konzentrationen ergaben keine Kreuzreaktion. Die Übereinstimmung von EIA und RIA war mit einem Umrechnungsfaktor von 0,95 gut. Bei einigen aus der Reihe fallenden Serien war offensichtlich die Anwesenheit des Antiglobulinfaktors in den Proben die Ursache falsch positiver Ergebnisse mit dem RIA. Vergleichsuntersuchungen zwischen RIA und EIA wurden auch von Baldewyns und Beau-duin (Service d'Oncologie et Médecine Nucléaire Hospital de Jolimont, Belgien) durchgeführt. Sie fanden ebenfalls eine gute Korrelation der beiden Methoden, stellten allerdings fest, daß diese unterhalb des pathologischen Bereichs nicht linear ist. Wintzer (Chirurgische Universitätsklinik, Köln) berichtete, daß nach sorgfältiger Prüfung der Enzym-Immunoassay für CEA zur Verlaufskontrolle im Rahmen der Tumornachsorge als Standardverfahren im Kölner Tumorzentrum eingeführt wurde.

2. Bestimmung des CEA zur Diagnostik und Verlaufskontrolle kolorektaler Karzinome und anderer Tumoren

Von besonderer Bedeutung ist die klinische Wertung postoperativ nachgewiesener erhöhter CEA-Werte bei Tumorpatienten. Wintzer stellte hierfür auf Grund eigener Erfahrungen Kriterien auf:

1. Ein kurzer postoperativer CEA-Anstieg (innerhalb von 4–6 Wochen) hat keine Aussagekraft.
2. Ein postoperativer CEA-Anstieg ab 2. oder 3. postoperativem Monat dagegen ist ein verlässliches Indiz für eine Entstehung von Metastasen oder für ein Rezidiv.
3. Ein postoperativer nicht ansteigender Wert schließt in wenigen Fällen ein Tumorwachstum nicht aus.

Von besonderer Bedeutung war die Feststellung der Arbeitsgruppe Preiß und Mitarbeiter (Abteilung für Hämatologie, Abteilung für Pneumologie, Chirurgische Klinik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz) wonach das Auftreten erkennbarer radiologischer Veränderungen einer signifikanten Änderung des CEA-Spiegels um mindestens 2 Monate nachfolgt. Ähnliche Erfahrungen berichtete Quantmeier (Klinikum für Allgemeine Chirurgie des Zentrums für Chirurgie der

Universität Ulm). Er hatte bei 20 von 125 Patienten im Anschluß an eine potentiell kurative Operation eines kolorektalen Karzinoms ein lokales Rezidiv, Fernmetastasen oder ein Zweitkarzinom diagnostiziert. Bei 15 dieser 20 Patienten waren ansteigende CEA-Werte erster und oft über Monate einziger Hinweis des progredienten Tumorleidens.

Mehrere Untersucher verglichen CEA mit anderen Tumormarkern hinsichtlich Aussagekraft und Empfindlichkeit. Lütgens, Schlegel und Angerbauer (Katharinenhospital Stuttgart) bestimmten CEA und TPA zur Verlaufskontrolle maligner Erkrankungen. Sie fanden CEA und TPA auch bei Mamma-Karzinom in einem hohen Prozentsatz erhöht und empfehlen die zusätzliche TPA-Bestimmung als wertvollen Parameter in der Nachsorge und Therapiekontrolle. Cooper und Mitarbeiter (Unit for Cancer Research and Department of Surgery, Leeds University, Bradford Royal Infirmary and the General Infirmary of Leeds) verglichen die Aussage der CEA-Bestimmung mit derjenigen glykolytischer Enzyme (Phosphohexoseisomerase), hepatischer Enzyme (Gamma-GT und alkalische Phosphatase) und Akute-Phase-Proteine. Sie fanden, daß CEA der empfindlichste Rezidiv-Parameter ist, daß aber sein Wert eingeschränkt ist bei Mamma-Karzinom und bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts. Bei diesen sind auch im fortgeschrittenen Stadium nur $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{3}$ aller CEA-Werte erhöht. Die Ursache hierfür konnte durch von Kleist, Wittekind und Sandritter aufgeklärt werden (Institut für Immunbiologie der Universität Freiburg). Sie fanden, daß bei 90% der Fälle CEA in Mamma-Karzinomen nachweisbar war, aber nur in 40% der Fälle im Serum. Dies ist so zu deuten, daß Mamma-Karzinome CEA zwar produzieren, aber nicht sezernieren.

Bartos (Geburtshilflich-gynäkologische Abteilung der St.-Lukas-Klinik Solingen-Ohligs) berichtete über die Ergebnisse des Solinger Mamma-Tumoren-Serumpanel 1978–1980. In dieser Studie betrug der Anteil der CEA-positiven und gleichzeitig CEA-produzierenden Mamma-Karzinome 43%. Für diese Fälle hält der Autor die serienmäßige CEA-Bestimmung für die Verlaufskontrolle, Hormonchemotherapieplanung und Therapieüberwachung von großer Bedeutung.

Seppälä (Department of Obstetrics and Gynaecology, University Central Hospital, Helsinki) fand CEA auch bei anderen Neoplasmen im Serum erhöht. Eine CEA-Exkretion wird bei Cervix-Tumoren häufiger gefunden als bei Tumoren des Endometriums. Muköse Ovarial-Karzinome sind häufiger CEA-positiv als seröse Tumoren.

Gropp, Havemann und Lehmann (Medizinische Universitätsklinik Marburg) fanden erhöhte CEA-Werte auch bei Bronchialkarzinomen verschiedener Histologie. Erhöhte Werte fanden sich bei 50% aller Patienten, allerdings bei lokalisierter Erkrankung nur in 8% der Fälle, bei Metastasen in 80% der Fälle.

3. Weitere Tumormarker

HCG und AFP

Mann und Mitarbeiter (Klinikum Großhadern, München) bestimmten HCG und AFP bei Seminomen und nicht seminomatösen Hodentumoren. Sie fanden HCG und AFP bei nicht seminomatösen Keimzelltumoren in je 18 Fällen negativ, in 14, bzw. 13 Fällen erhöht. Bei Seminom-Patienten war AFP in allen Serum- und Gewebeproben negativ, eine HCG-Erhö-

hung zeigte sich in drei Fällen. Es bestand ein guter Trend zur Korrelation der Serum-Marker zur Anzahl immunohistochemisch gefärbter Zellen in Gewebsschnitten. Histochemisch war AFP in Dottersack-Elementen und uncharakteristischen Tumorzellen lokalisiert, HCG in Syncytiotrophoblastischen Riesenzellen.

Aus diesen Befunden ergibt sich dieselbe Aussage, die in klinischen Studien schon seit langem getroffen wird: die zirkulierende AFP-Menge und HCG-Menge korreliert mit der germinalen Zelltumorenhistologie. Norgaard-Petersen (Klinisch-Chemische Abteilung, Sønderborg Sygehus, Sønderborg, Dänemark), der sich seit vielen Jahren mit der Beobachtung dieser Fälle befaßt, bestätigte, daß erhöhte AFP-Werte vorwiegend bei Tumoren beobachtet werden, die Dottersack-Elemente enthalten, erhöhte HCG-Werte dagegen oft bei Patienten mit Zelltumoren nachgewiesen werden, die choriokarzinomatöse Elemente oder synzytiale Riesenzellen enthalten.

Proteohormone als Tumormarker

Aus der Marburger Arbeitsgruppe (Gropp, Luster, Havemann und Lehmann) wurde berichtet, daß bei Bronchialkarzinomen häufig verschiedene Hormonspiegel erhöht sind. Sie fanden erhöhte ACTH-Werte bei 35% der Patienten mit kleinzelligem Karzinom und bei 26% der Patienten mit großzelligem Lungenkarzinom. Calcitonin war bei mehr als 60% und β -Endomorphin bei mehr als 50% der Patienten mit kleinzelligem Karzinom im Serum erhöht. Hohe Parathormonwerte fanden sich bei 32% aller Patienten mit Plattenepithelkarzinom und bei 27% aller Patienten mit kleinzelligem Karzinom. ACTH, β -Endomorphin und Calcitonin zeigten darüber hinaus eine gute Korrelation zum Therapieverlauf.

Serum-Sialyltransferase als Tumormarker?

Das Enzym wird häufig als Tumormarker genannt. Gielen und Mitarbeiter (Pharmakologisches Institut der Universität Köln) untersuchten die Serumspiegel der Sialyltransferasen und der Sialinsäure bei Patienten mit malignem Melanom und diversen gastrointestinalen Tumoren. Die Sialinsäure zeigte sich als besserer Tumormarker als die Enzyme. Eine Metastasierung in Lunge und Leber wird von einem excessiven Anstieg beider Parameter begleitet.

Ferritin

In einer größeren Studie an 374 Patienten haben Beauduin und Baldewijns (Belgien) die Aussagekraft des Ferritin als Tumormarker geprüft. Das Patientengut stammte teilweise aus einem Screening-Programm, teilweise enthielt es aber Tumorpatienten (240 Fälle). Es fanden sich zwar häufiger

pathologische Ferritinwerte in der Tumorgruppe, es bestand aber eine Überlappung der pathologischen Werte.

Physiologische Plasmaproteine

Koch, Wintzer und Uhlenbruck (Köln, 1. Medizinische Universitätsklinik und Chirurgische Klinik) betrachten das physiologische Plasmaproteinprofil in seiner Gesamtheit als einen empfindlichen Anzeiger tumorbegleitender Prozesse. In ihren Untersuchungen zeigten c1-Inaktivator und alpha1-Antichymotrypsin signifikante Konzentrationsanstiege bei malignen Erkrankungen. Tumorexstirpation korreliert mit einem Titerabfall in 90% der Fälle, rezidivierende oder metastasierende Tumoren hatten in 90% der Fälle ansteigende Werte. In einer postoperativen Studie korrelierten die Titer beider Proteine gut mit dem klinischen Erscheinungsbild.

β_2 -Mikroglobulin

Da CEA für die Diagnostik wegen mangelnder Spezifität in geringer Empfindlichkeit ungeeignet ist, wurde von Fateh-Moghadam und Mitarbeitern versucht, β_2 -Mikroglobulin in die Tumordiagnostik einzuführen. Sie bestimmten β_2 M und CEA bei Patienten mit Pankreaskarzinom, anderen gastrointestinalen Tumoren, mit chronischer Pankreatitis, Morbus Crohn und anderen entzündlichen Darmerkrankungen. Sie fanden bei 24 der 47 Patienten mit Pankreaskarzinom erhöhte Werte für β_2 M und CEA. Dagegen hatten Patienten mit chronischer Pankreatitis und entzündlichen Darmerkrankungen keine erhöhten Werte beider Parameter. Es ergab sich daraus, daß bei Pankreaserkrankungen die Erhöhung von CEA und β_2 M auf das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms hinweist.

Schwangerschaftsassoziertes alpha-2-Glykoprotein

Die bereits vorher zitierte Studie von Bartos aus Solingen-Ohligs ergab auch Einblicke in die diagnostische Bedeutung dieses „Tumormarkers“. Der Autor postulierte, daß der individuelle Alpha-2-PAG-Spiegel beim „immunreaktiven“ Mamma-Karzinom die Eigenschaft eines sensiblen Tumormarkers hat. Der mit sehr vielen hypothetischen Postulaten versehene Vortrag ließ leider wenige statistische Zahlen erkennen, so daß die Beurteilung dieses Tumormarkers auf Grund des Vortrags nicht möglich ist.

Leider können nicht alle Vorträge an dieser Stelle referiert werden. Insgesamt brachte das Symposium viel Bekanntes, aber doch in der Aussage Wertvolles, viele exakt durchgeführte Studien als Ergänzung bekannter Ergebnisse, manches wesentlich Neue und eine Fülle von Problemen und Schwierigkeiten der Tumordiagnostik und Verlaufskontrolle.