

# Möglichkeiten und Grenzen des Gebrauchs von Tumormarkern\*

Sabine von Kleist

Institut für Immunbiologie der Universität Freiburg

## Zusammenfassung:

*Ebensowenig, wie es den Krebs gibt, gibt es den Tumormarker. Vielmehr sehen wir uns einer wachsenden Fülle von Tests gegenüber, die aber nicht alle gleich gut geeignet sind, das Auftreten von Rezidiven von Neoplasien bei Patienten zuverlässig und frühzeitig anzuzeigen. Da es bislang weder absolut krebsspezifische, noch absolut organspezifische Tumormarkertests gibt, ist es wichtig, je nach vorliegendem Karzinom, den geeigneten Test anzuwenden, dessen Grenzen man möglichst kennen sollte. So ist es z.B. völlig sinnlos, bei Mammakarzinomen den AFP-Nachweis führen zu wollen, der sich hingegen bei Testistumoren, hervorragend bewährt. Das CEA hat sich als überlegener Marker besonders für Intestinaltumoren hervorgetan. Bei diesen und anderen soliden Malignomen (Lunge, Brust, Ovar), bei denen es mit Sicherheit den ausgebreiteten Tumor signalisiert, liegt sein Hauptanwendungsgebiet – und dies gilt für die Mehrheit der bekannten Markersubstanzen – in der postoperativen Überwachung des diagnostizierten Krebspatienten zur frühestmöglichen Entdeckung von Rezidiven und zur Erfolgsbeurteilung der eingeschlagenen Therapie.*

## Schlüsselwörter:

CEA – Tumormarker – klinischer Gebrauch

Beim Krebs handelt es sich um eine Erkrankung der verschiedensten Organe, die bezüglich Entstehung, Wachstum und Ausbreitung sicherlich einige Gemeinsamkeiten aufweist, aber darüber darf man nicht vergessen, daß es den Krebs sicherlich nicht gibt, sondern daß es bei jedem Malignom gewebsspezifische Besonderheiten gibt. Es bedarf folglich der Zusammenarbeit vieler Spezialisten, wie der Chirurgen, Pathologen, Internisten und Immunologen, um der Vielfältigkeit der Aspekte dieser Krankheit gerecht zu werden.

Bekanntlich stirbt die quasi-Totalität der Krebspatienten mit den – der Inzidenz nach – häufigsten Neoplasien nicht am Primärtumor, sondern an oft schon früh ausgetretenen, zunächst okkulten und meist erst viel später ouverten Metastasen.

Daß es zur Metastasierung kommen kann, liegt nicht zuletzt daran, daß die meisten Tumoren, bis sie diagnostiziert werden können, schon eine gewisse Größe erlangt haben müssen, nämlich in der Regel über 2 cm Durchmesser, was eine Aussaat bei der langsamen Entwicklung, die die Tumoren wohl durchmachen, erlaubt. Es muß deshalb jedem klinisch orientierten Onkologen anliegen sein, nach biochemischen Markersubstanzen zu suchen, die eine sich entwickelnde Neoplasie früher ankündigen können, d.h. noch bevor sie röntgenologisch oder klinisch, z.B. durch Biopsie erfaßbar ist, um so evtl. die Zeit zu verkürzen, die ungenutzt verstreichen muß, bis der Tumor die kritische Größe erreicht, die ihn lokalisierbar, bzw. diagnostizierbar macht. In den letzten fünfzehn Jahren wurde immer wieder gezeigt, daß die meisten, wenn nicht gar alle menschlichen Tumoren, verschiedene Proteine

produzieren, von denen einige schon mehr als 50 Jahre bekannt, andere aber erst in den letzten Jahren gefunden worden sind, die, wenn sie ins Blut oder sonst eine Körperflüssigkeit abgegeben werden, als Indikatorsubstanzen für Neoplasien oder „Tumormarker“ verwendet werden können. Diese Marker werden also vom Tumor selbst gebildet, sie können aber auch von anderen Geweben, sozusagen als Reizantwort auf ein malignes Wachstum gebildet werden. Der Nachweis der Marker ist dank der Entwicklung sensibler immunologischer Meßmethoden, wie etwa des Radioimmunoassays oder des Enzymimmunoassays nicht nur leicht, sondern durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern auch zuverlässig geworden, und ihr klinischer Gebrauch hat seither große Fortschritte gemacht.

Es gibt nunmehr eine ganze Reihe von Tumormarkern, die sich aus verschiedenen Substanzgruppen rekrutieren: es sind da die Hormone, Enzyme und die tumorassoziierten Antigene, aus denen im übrigen die zwei bedeutendsten Tumormarker, das carcinoembryonale Antigen (CEA) und das alpha-Fetoprotein (AFP) hervorgegangen sind. Eine vollständige Liste von Tumormarkern zu erstellen ist fast unmöglich, denn fast jeden Monat werden neue Tumormarkertests beschrieben, von denen einige sehr schnell kommerzialisiert werden, die dann häufig aber auch schnell wieder vom Markt verschwinden; d.h. wir sehen uns einer wachsenden Fülle von Tests gegenüber, die aber nicht alle gleich gut geeignet sind, das Auftreten oder Rezidivieren von Malignomen bei Patienten zuverlässig und frühzeitig anzuzeigen: denn ebenso wenig wie es den Krebs gibt, gibt es den Tumormarker. Auch ist keiner der bislang verwandten und sogar mit Erfolg angewendeten Tumormarkertests absolut krebsspezifisch oder auch nur organspezifisch. Man sollte deshalb schon einige Charakteristika der Marker kennen, die man bei den

\* Vortrag auf dem Symposium für Laboratoriumsmedizin, Wiesbaden 1984

# Ein Bonbon für den Diagnostiker

**MEDICA**  
Halle 4, 4B 29

**Glytrac**  
macht HbA<sub>1c</sub>  
sichtbar

Elektrophorese  
das bessere  
Verfahren

## Das Blutzuckergedächtnis, das sich nicht täuschen läßt!

Glytrac<sup>™</sup> und Glytrac<sup>™</sup> stabil bestimmen glycosyliertes Hämoglobin ohne oder mit Abspaltung des labilen Anteils. Der Test ermöglicht eine exakte Überwachung und Beurteilung der Stoffwechselsituation Ihres Diabetes-Patienten über einen längeren Zeitraum.

### Die Vorteile:

- temperaturunabhängig
- pH-unabhängig
- kein Einfluß durch lipämische Seren
- Erkennung von Hämoglobin-Varianten
- kurze Inkubation bei Abspaltung des labilen Anteils

Schnelle, zuverlässige Ergebnisse, einfache Durchführung und dauerhafte Dokumentation machen Glytrac<sup>™</sup> für einen breiten Anwenderkreis interessant.

**Glytrac<sup>™</sup>, der HbA<sub>1c</sub>-Test von Corning – eine wertvolle Hilfe in der Diabetes-Diagnostik.**

Corning Medical GmbH  
Postfach 5708  
6300 Gießen  
Tel.: 0641/4003-0  
Telex: 482971

**CORNING**

**CAS**

Systemlösungen

## Come-And-See

die moderne Art der indirekten Immunfluoreszenz mit Virgo-Reagenzien-Kits von Electro-Nucleonics für die serologische Antikörper-Diagnostik.

## Bacterien + Protozoen-Antigene

- \* Treponema-pallidum
- \* Chlamydia trachomatis
- \* Toxoplasma gondii

## Autoimmun – Antigene

Anti-nucleäre  
Anti-mitochondriale  
Anti-ds-DNA

## Virus – Antigene

- \* Herpes I
- \* Herpes II
- \* Cytomegalie
- \* Varicella-Zoster
- \* Epstein-Barr-
- \* Masern
- \* Mumps
- \* Röteln
- \* Respiratory-syncytial-

**NEU**

## HERPES HITT

Antigen-Nachweis von HSV I+II (monoklonale Antikörper)

**\* IgM positive  
+ negative  
Kontrollen  
verfügbar**

**MEDICA 84  
DUSSELDORF**



**21.-24.11.1984**

Halle 5 - Stand 5 C 09

Computer Applikationen Software  
Bereich – Diagnostica  
Fraunhoferstraße 7, D-8033 Martinsried  
Bestellungen + Tel.: (0 89) 857 60 74

(1)

260

(1)

(1)

(1)

260

# EIN ERGEBNIS WIE DIESES IST KEIN ZUFALL. SONDERN ROUTINE-QUALITÄT.



Egal, ob im ersten Anlauf oder in der Serie, der neue Pharmacia CEA-RIA verwöhnt Sie mit seiner konstanten Präzision. Vom ersten Tag an.

Der extrem niedrige Variationskoeffizient von weniger als 5% erlaubt jedem und zu jeder Zeit eine Kontrolle der Übereinstimmung der gewonnenen Werte.

Ein Vorteil, die diesem RIA eine hohe personenunabhängige Präzision garantiert. Und damit Umstellungen ohne Zeit- und Qualitätsverlust sichern.

BAT SEQ. CODE CORR. CPM MAX % E RATIO

1	1	REFR	172154.9	.0	.000
1	2	REFR	154213.0	.0	.000
1	0	MEAN	163183.9	5.5	100.000
1	3	1.0	7557.5	.0	4.631
1	4	1.0	7747.6	.0	4.748
1	0	MEAN	7652.6	1.2	4.690
1	5	3.0	10048.2	.0	6.158
1	6	3.0	10019.0	.0	6.140
1	0	MEAN	10033.6	.1	6.149
1	7	10	18180.2	.0	11.141
1	8	10	18385.1	.0	11.266
1	0	MEAN	18282.7	.6	11.204
1	9	30	34417.5	.0	21.091
1	10	30	33374.6	.0	20.452
1	0	MEAN	33896.1	1.5	20.772
1	11	100	58917.1	.0	36.105
1	12	100	58492.2	.0	35.844
1	0	MEAN	58704.6	.4	35.975

Genauso wichtig, wie die Präzision, ist die W.H.O.-Kalibration (2/22 J).

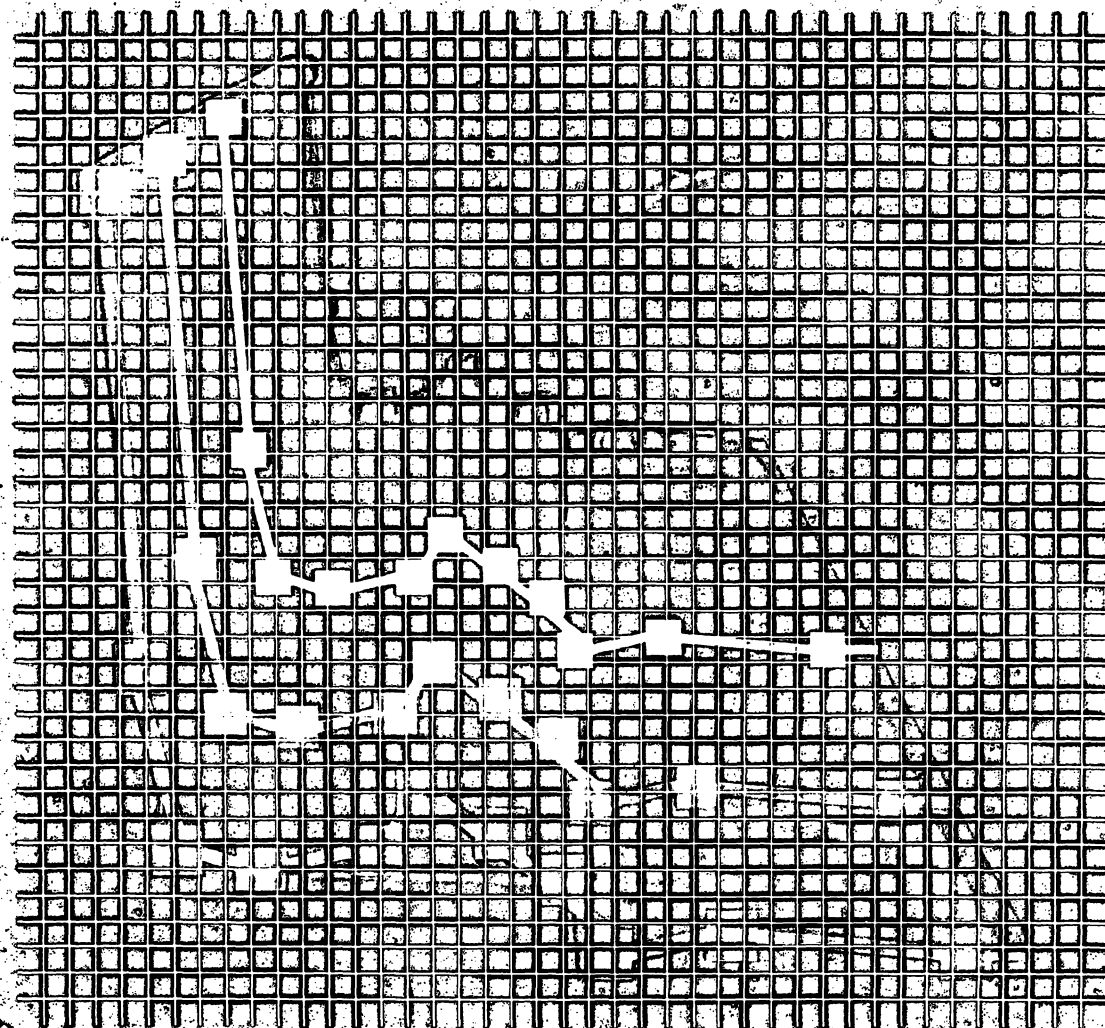
Mit denen Ihr Einsender eine gesicherte Diagnose stellen kann. Aber davon mehr in der nächsten Folge oder gleich direkt von Pharmacia unter 07 61/49 03-192.

**WHO  
CEA  
RIA** DER NEUE VON PHARMACIA. KLARER GEHT'S NICHT.

# ABBOTT verbessert das Tumormarker-Programm

**CEA-EIA Monoklonal – NEU –**

**CEA-RIA Monoklonal – NEU –**



- Keine Probenvorbehandlung
- 2 x 1 Stunde Inkubationszeit
- Bewährtes ABBOTT-Kugelsystem



**ABBOTT Diagnostic  
Products GmbH**

Max-Planck-Ring 2

D-6200 Wiesbaden-Delkenheim

Telefon 06122/50101

Telex 4182555

einzelnen Patienten anzuwenden gedenkt. Tab. 1 zeigt einige Marker, die sich für die gezeigten Tumorsysteme besonders gut eignen. Auf das AFP, das  $\beta$ -HCG, die Enzyme und das 19/9 wird an anderer Stelle ausführlich eingegangen werden. Wie Tab. 1 zeigt, wird aber das CEA bei sehr vielen Tumoren als geeigneter Marker aufgeführt. Dieses Antigen kommt auch in der Tat dem universellen Tumormarker noch am nächsten, obwohl es sich als überlegener Marker besonders für intestinale Karzinome bewiesen hat, da bei dieser Art von Neoplasien die Korrelation zwischen Serumkonzentration und Gesamttumormasse am besten ist, was nicht nur klinisch beobachtet, sondern auch tierexperimentell nachgewiesen worden ist. Bei Lungen- und Mammakarzinomen ist es ebenfalls sehr brauchbar, obwohl diese eben genannte Korrelation weit weniger befriedigend ist, da sich regelmäßige Erhöhungen des CEA nur bei den metastasierten Tumoren finden (1).

Die praktisch-klinische Bedeutung des CEA-Nachweises liegt für alle Tumoren gleichermaßen, 1. auf dem Gebiet der Beurteilung der Ausbreitung des Malignoms zum Zeitpunkt der ersten Diagnose und nachdem sich daraus die Prognose ableitet, die ihrerseits die einzuschlagende Behandlung des Tumorpatienten beeinflusst, kommt dem CEA somit eine hohe prognostische Aussagekraft zu. Generell kann das CEA, wie bereits erwähnt, zuverlässig nur einen vorangeschrittenen Krebs anzeigen, nicht aber einen beginnenden, da nur etwa 30% aller lokal wachsenden Tumoren pathologische CEA-Serumwerte aufweisen. Die Positivitätsrate steigt zwar mit ausgebreitetem Krankheitsstadium, sie erreicht aber nie 100%, was soviel bedeutet, als daß ungefähr 20% der Patienten nie CEA in ihrem Serum aufweisen werden, selbst wenn sie fortgeschrittene, rezidivierende oder metastasierende Tumoren entwickeln sollten. Der Grund für diese Serum-CEA-Negativität ist nicht bekannt und auch eher erstaunlich, wenn man weiß, daß die Patienten zu über 90% das CEA in ihrem Tumorgewebe aufweisen. Streng genommen muß daher auch zwischen einer Serum- und Gewebs-CEA-Negativität oder Positivität bei einem Patienten unterschieden werden!

Das zweite Anwendungsgebiet des CEA-Testes liegt in der Überwachung des bereits diagnostizierten und operierten Krebspatienten zur frühestmöglichen Entdeckung von Rezidiven und zur Beurteilung der Wirksamkeit des vorgenommenen Eingriffs und/oder der eingeschlagenen Therapie, gleichgültig, ob es sich um Chemo-, Radio- oder Hormontherapie handelt. Ein CEA-Wert, der postoperativ zurückgeht, dann aber, nach einer gewissen Zeit wieder ansteigt, zeigt mit Sicherheit ein Rezidiv oder Me-

tastasen an. Das Erscheinen oder Wiederauftreten von CEA im Serum ist also genügend pathognomonisch, um ihm eine tumordiagnostische Bedeutung in dieser Phase zuzumessen. Allerdings müssen bei der Interpretation der CEA-Werte einige Regeln beachtet werden, zu deren wichtigster gehört, daß allein der Anstieg der Kurve, die man durch wiederholte Serumbestimmungen am gleichen Patienten erhält, zur klinischen Aussage berechtigt. Stetig zunehmende CEA-Serumwerte, also eine Kurve mit steigender Tendenz, mag der Anstiegswinkel auch noch so flach sein, ist eines der sichersten und frühesten Zeichen für das Wiederauftreten oder die Progredienz eines Tumors.

Bemerkenswert hierbei ist, daß der Serumanstieg oft Monate dem klinisch manifesten Rezidiv vorausgeht. Das ist wichtig zu wissen, damit die Patienten, die einen derartigen frühen Anstieg aufweisen, nicht irrtümlicherweise zu den Falschpositiven gerechnet werden. Man sollte sie dann, im Gegenteil, einer gründlichen klinischen Untersuchung unterwerfen, damit sie evtl. der sogenannten „second-look“-Operation zugeführt werden können, die allein ja, z.B. bei dem chemotherapeutisch so schwer zu beeinflussenden Kolonkarzinom, eine Lebensverlängerung bedeutet. In Amerika wird diese „second-look“-Operation sogar am symptomlosen Patienten und nur auf den bloßen Anstieg des CEAs hin, durchgeführt (2).

Es wurde bereits betont, daß es sich bei den CEA um keine tumorspezifische Substanz handelt, deshalb ist eine weitere wichtige Regel, die man kennen muß, die, daß CEA-Erhöhungen im Serum bis zu einer gewissen Konzentration, etwa 15–20 ng/ml bei Kolontumoren oder 4–5 ng/ml bei Mammakarzinomen, auch bei sogenannten gutartigen Krankheiten beobachtet werden. Diese Werte überschneiden sich also mit denen, die bei noch lokal wachsenden Tumoren beobachtet werden. Deshalb sind nur regelmäßig steigende oder stark erhöhte Serumspiegel diagnostisch verwertbar, dann aber insbesondere bei Patienten mit einer unklaren Symptomatik, bei der ein Tumor differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden muß.

Zusammenfassend kann man also folgende Aussagen machen:

1. Die verschiedenen bekannten Tumormarker müssen den einzelnen Malignomen zugeordnet werden, da sie für sie unterschiedlich geeignet sind. Zum Beispiel ist das CEA besonders für kolorektale Karzinome geeignet, AFP für Gonadentumoren und Hepatome,  $\beta$ -HCG für embryonale Tumoren und Choriokarzinome, CA19/9 evtl. für Pankreastumoren und CA 12-5 möglicherweise für Ovarialkarzinome.

2. Patienten mit hohen präoperativen Markerwerten gehören in die intensive, d.h. engmaschige Nachsorge, insbesondere dann, wenn die Werte postoperativ nicht innerhalb der bekannten Zeiten auf Normalwerte absinken. Es gelingt also, mit Hilfe der präoperativen Serumbestimmungen sogenannte „high-risk“-Gruppen festzustellen, d.h. Patienten, bei denen innerhalb von 18 Monaten mit einem Rezidiv zu rechnen ist. Dieses haben verschiedene prospektive Studien ergeben.

3. Bei ansteigenden Tumormarkerwerten in der postoperativen Phase sollte man sich nicht damit zufrieden geben, daß der Tumor klinisch nicht faßbar ist, sondern man muß im Gegenteil besonders intensiv nach einem Rezidiv suchen, um bei den geringsten klinischen Anzeichen eine aggressive Therapie bzw. second-look-Operation einleiten zu können.

Tab. 1: Geeignete Tumormarker für solide Tumoren

Karzinom	Hauptmarker	Fakult. Marker
Kolorektales	CEA	
Mamma	CEA (M)*	GTP, TPA, LDH, SP1 (TPA)
Lungen	CEA (M)	
Leber	AFP	
Pankreas	CEA, CA-19-9**	
Prostata	PAP	CEA
Testis	AFP, $\beta$ -HCG	
Embryonales	AFP, $\beta$ -HCG	
Chorion	AFP, $\beta$ -HCG	SP1
(Hodgkin, non-Hodgkin)		$\beta_2$ M

\* M = erst bei fortgeschrittenen Stadien sicher positiv

\*\* = muß noch durch größere klinische Studien abgesichert werden

4. Letztendlich sollten die Abstände der klinischen Nachuntersuchungen individuell angepaßt werden, wobei niedrige Markerwerte längere Intervalle erlauben; bei pathologischem Serumspiegel aber sollten alle Monate Untersuchungen stattfinden, um die Vorlaufzeiten, die durch den frühzeitigen Markeranstieg geboten werden, therapeutisch auch voll ausnutzen zu können.

#### Schrifttum

1. VON KLEIST, S. Das karzinoembryonale Antigen (CEA). Biologische Grundlagen und klinische Anwendung. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1983.
2. MARTIN, E. W., COOPERMAN, M. C., CAREY, L. C., MINTON, J. P.: Sixty second-look procedures indicated primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. J. Surg. Res. 28, 389-394 (1980).

#### Anschrift der Verfasserin:

Prof. Dr. Sabine von Kleist  
Institut für Immunbiologie der Universität  
Stefan-Meier-Str. 8  
7800 Freiburg



### Berichtigung zur Publikation „Vergleich von RIA, EIA und IHA, Anti-HBs“, Laboratoriumsmedi- zin Heft Nr. 7/8, Seite 221 bis 224 (1984)

Bei der Publikation der oben genannten Arbeit wurde fälschlicherweise der Auszyme-Test der Firma Abbott zitiert. Es muß richtig heißen AUSAB-EIA.

Dr. Hagedorn

## Leserzuschriften

Betr. Zuschrift (Lab.med. 8, 323 [1984]) zur Publikation „Referenzwerte für  $\alpha$ -Amylasebestimmungen im Urin“ (Lab.med. 8, 187-190 [1984]). Antwort zur Leserzuschrift von Dr. Jacobs.

Sehr geehrter Herr Dr. Jacobs, tatsächlich haben Herr Henkel und ich (im Abschnitt „Ergebnisse und Diskussion“, S. 188, li. Spalte unten) keine „starken Aktivitätsminderungen“, sondern *signifikante Abweichungen von der Ausgangskonzentration* beschrieben, nämlich für den Test A. Daher konnten wir mit Urinen, die 2 Tage (Restaktivität  $91,8 \pm 5,5\%$ , s. Text) oder älter waren, auch keine Vergleichsuntersuchungen gegenüber Test B und C ausführen.

Wie sind die Differenzen zwischen Ihren Ergebnissen und denen von uns zu erklären?

1. Man darf nicht vom Verhalten einzelner Urine auf die Stabilität von Amylase schlechthin schließen. Auch im von uns untersuchten Kollektiv von 14 Urinen (s. zitierte Stelle) zeigten 8 absolute Stabilität, während 6 deutliche Einbußen aufwiesen. Die Angaben (s.o.) bezeichnen also Mittelwerte.

2. Wegen des unterschiedlichen Milieus in Urinen (im Gegensatz zu Seren) ist 1 Tag als Höchstzeit zu beachten, auch wenn unter günstigen Bedingungen (pH-Wert zwischen 6 und 7, ausreichende Gegenwart von  $\text{Ca}^{2+}$  und Uromucoid, Fehlen von Glucose und Chelatoren, verminderte Harnstoffkonzentration durch Vorverdünnung des Urins; Sterilität, Bakteriostase) die Aktivität von  $\alpha$ -Amylase bis zu 60 Tagen unverändert gefunden werden kann.

3. Dies gilt für amyloklastische (z.B. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 7, 241-249 [1969]) oder chromolytische Bestimmungen ohne Hilfsenzym. Bei dem von Ihnen verwendeten Test von Boehringer wird (gegen bakterielle Zersetzung des Harns ziemlich resistente)  $\alpha$ -Glucosidase verwendet, hingegen sind die Hilfsenzyme von Test A (weniger von B und C) extrem empfindlich gegen Produkte mikrobieller Besiedlung des Urins. Hier kommt zur Schädigung der Amylase eine Störung des Testsystems hinzu.

Soviel zur Diskrepanz der Ergebnisse.

Prof. Dr. K. Lorentz  
Institut für Klinische Chemie  
Med. Hochschule Lübeck  
Kahlhorststraße 31-35  
2400 Lübeck 1



Verlag: Kirchheim + Co. GmbH, Kaiserstraße 41, Postf. 2524, 6500 Mainz, Tel. 061 31/67 10 81. Geschäftsführender Verleger: Karlheinz Ickrath. Herstellungsleitung: Hans-Joachim Klein. Anzeigenleitung: Wolfgang Suttor (Tarif Nr. 7 vom 1. Jan. 1984). Vertriebsleitung: Manuel Ickrath. Druck: Joh. Falk III. Söhne GmbH, Rheinhessenstraße 1, 6500 Mainz.

Erscheinungsweise zum 15. eines Monats. Bezugspreis 8,30 DM incl. MwSt. und Versandkosten, jährlich 99,60 DM. Einzelpreis 9,30 DM incl. MwSt. Vorzugspreis für MTA und Studenten pro Jahr 54,60 DM incl. MwSt. und Versandkosten. Bestellungen über den Verlag bzw. jede Buchhandlung. Kündigungen sechs Wochen vor Quartalsende. Vertrieb Ausland: Buchversandhaus A. Hartleben, Inh. Dr. Walter Rob, Schwarzenbergstraße 6, A-1015 Wien 1.

Alle Rechte bleiben dem Verlag nach Maßgabe der gesetzlichen Bestimmungen vorbehalten. Für unverlangt eingesandte Manuskripte übernehmen Verlag und Redaktion keine Haftung. Gezeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der herausgebenden Gesellschaft wieder. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendung, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken und verpflichtet gemäß § 54 (2) UrhG zur Zahlung einer Vergütung.