



BIOSCIENTIA
Medizin. Labor. Service.

Fachinformation

Tumormarker

Sinnvoller Einsatz in der Praxis



Serum-Tumormarker (TM) sind diagnostisch wertvoll für die Therapieüberwachung, Rezidivfrüherkennung und Prognosestellung.

Darum Geht's

- Tumormarker zeigen Änderungen des Tumorstatus in zirka jedem zweiten Fall durchschnittlich bis zu sechs Monate früher an als andere Untersuchungsverfahren.
- Die Einsatzfelder für Tumormarker sind die postoperative Verlaufskontrolle, die Überwachung therapeutischer Maßnahmen und die Früherkennung von Rezidiven und Metastasen.
- Für die Interpretation von Tumormarkern ist die Beibehaltung desselben Testsystems während des gesamten Krankheitsverlaufs eine unabdingbare Voraussetzung. Auf dem Befund und im Arztbrief sind die Angaben über Hersteller und Methodik dringend erforderlich.

Einführung

Sie eignen sich nicht für die Früherkennung und für die Primärdiagnostik von Tumorleiden (Ausnahme PSA).

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 empfindlicheres 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 [1, 2, 3].

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 45. 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
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

TAB. 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.

TM können unmittelbar nach Tumorresektion, Chemo- oder Strahlentherapie durch Freisetzung aus dem zerfallenen Tumorgewebe über das prätherapeutische Niveau ansteigen. Intra-operative Blutverluste und Bluttransfusionen verursachen dagegen einen Abfall der TM-Konzentration [1, 2, 3, 4].

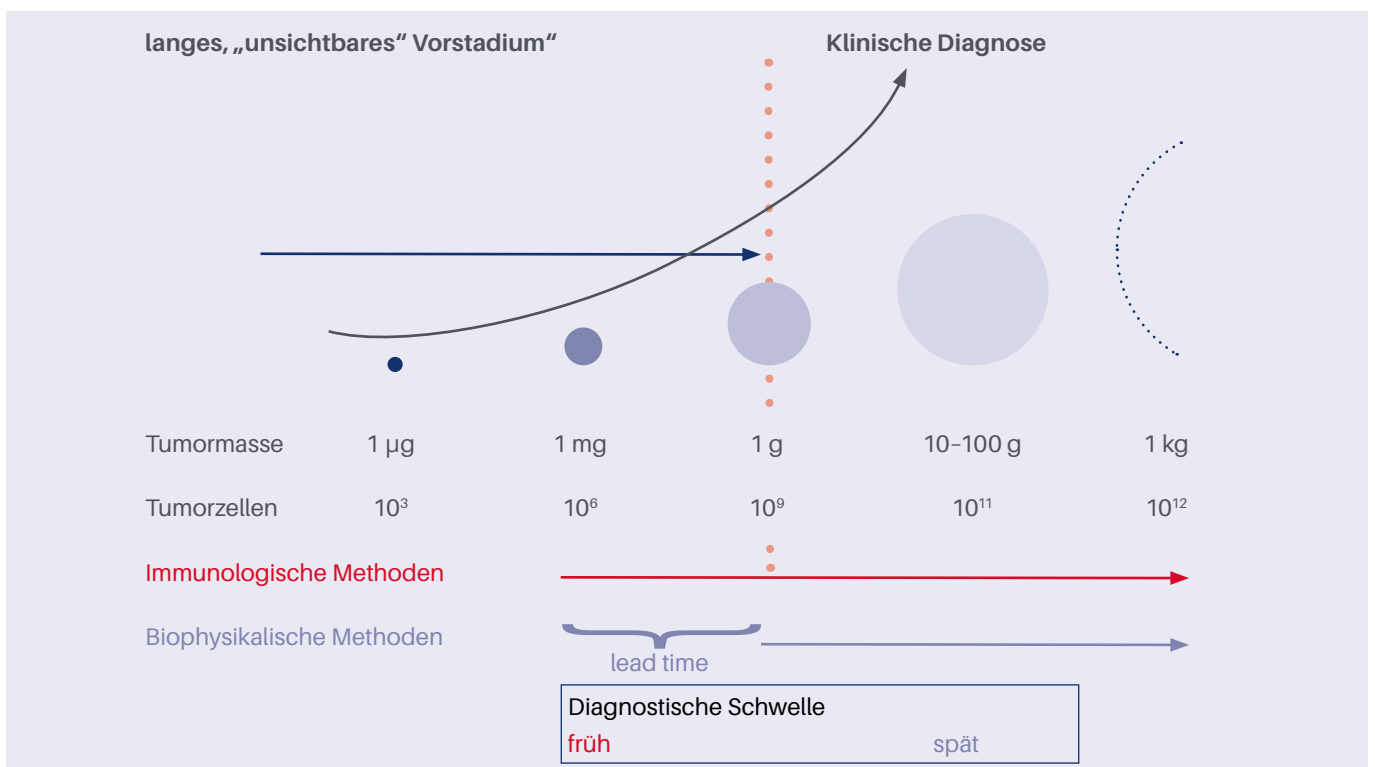


ABB. 1 Therapiemonitoring-Schema mit Beta-CrossLaps [19, 20]

FRÜHERKENNUNG

THERAPIEÜBERWACHUNG UND REZIDIVFRÜHERKENNUNG

SERUMTUMORMARKER BEI GASTROINTESTINALEN TUMOREN

AFP zur Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms bei:

- chronisch aktiver Hepatitis (halbjährlich)
- Leberzirrhose (halbjährlich)

Diagnostischer Einsatz:

- Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom AFP
- Verdacht auf neuroendokrinen Tumor NSE, Chromogranin A

Klinisch sinnvoll:

- Kolorektales Karzinom CEA
- Hepatozelluläres Karzinom AFP
- Pankreaskarzinom CA 19-9
- Neuroendokriner Tumor NSE, Chromogranin A

Klinischer Nutzen fraglich:

- Ösophaguskarzinom CEA + SCC
- Magenkarzinom CA 72-4 + CEA + CA 19-9
- Gallenwegskarzinom CA 19-9 + CEA
- Analkarzinom CEA + SCC

SERUMTUMORMARKER BEI GYNÄKOLOGISCHEN TUMOREN

Keine sinnvolle Anwendung von Tumormarkern

Diagnostischer Einsatz:

Nur bei Vorliegen richtungsweisender Befunde (inspektorisch, Tastbefunde, Mammographie, Vaginalsonographie)

- Verdacht auf metastasierendes Mammakarzinom CA 15-3
- Verdacht auf Ovarialkarzinom (postmenopausal) CA 125

Klinisch sinnvoll:

- Mammakarzinom CA 15-3 + CEA
- Ovarialkarzinom CA 125

Klinischer Nutzen fraglich:

- Zervixkarzinom SCC + CEA
- Corpuskarzinom CA 125 + CA 19-9

SERUMTUMORMARKER BEI UROLOGISCHEN TUMOREN

PSA- Bestimmung (kombiniert mit digital-rektal durchgeführter Untersuchung) einmal pro Jahr zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms bei Männern ab dem 45. (40.*) Lebensjahr und einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren (Blutentnahme vor digital-rektal durchgeführter Untersuchung)

Diagnostischer Einsatz:

- Verdacht auf Prostatakarzinom PSA + freies PSA
- Verdacht auf Hodentumor AFP + hCG

Klinisch sinnvoll:

- Keimzelltumor des Hodens AFP + hCG + LDH
- Prostatakarzinom PSA

Klinischer Nutzen fraglich:

- Seminom PLAP (zusätzlich)
- metastasierendes Seminom NSE (zusätzlich)

TAB. 2 Welcher TM kann bei den wichtigsten Tumorerkrankungen empfohlen werden

* bei erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom

FRÜHERKENNUNG

THERAPIEÜBERWACHUNG UND REZIDIVFRÜHERKENNUNG

SERUMTUMORMARKER BEI THORAXTUMOREN

Keine sinnvolle Anwendung von Tumormarkern		Klinisch sinnvoll:
Diagnostischer Einsatz:		<ul style="list-style-type: none"> ■ Kleinzelliges Bronchialkarzinom NSE, ProGRP ■ Neuroendokriner Tumor (APUD) NSE ■ Keimzelltumor im Mediastinum AFP + hCG + LDH
■ Verdacht auf kleinzelliges Bronchialkarzinom	NSE	Klinischer Nutzen fraglich:
■ Verdacht auf neuroendokrinen Tumor (APUD)	NSE	
DD von Mediastinaltumoren	AFP + hCG + NSE	<ul style="list-style-type: none"> ■ nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom Cyfra 21-1, CEA

In der Tabelle finden sich Empfehlungen aus einigen Leitlinien [4, 7, 8].

Einsatz von Tumormarkern bei Tumor-erkrankungen 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 [4, 5, 6].

Tabelle 3 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) im Stuhl bestimmt werden [9]. Der Goldstandard in der Darmkrebsvorsorge ist die Koloskopie.

Einflussgrößen und Störfaktoren

Allgemein

Postoperativer-Verdünnungseffekt (durch Blutverlust)

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

Verfahrenspezifisch

- 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

TUMOR	TUMORMARKER BZW. TYPISCHER METABOLIT	TUMORMARKER 2. WAHL
Bronchialkarzinom <ul style="list-style-type: none"> ■ kleinzellig (SCLC) ■ nicht kleinzellig (NSCLC) 	NSE, proGRP CEA, Cyfra 21-1	SCC
Gallenwegskarzinom	CA 19-9, CEA	
Harnblasenkarzinom	Cyfra-21-1, TPA, NMP22 im Urin	
Hypophysentumor	HGH, ACTH, Prolactin	FSH, LH, TSH
Keimzelltumoren des Mannes/Hodentumor Keimzelltumoren der Frau	AFP, β -HCG, PLAP AFP, β -hCG	
Kolorektale Karzinome	CEA	CA 19-9
Lymphome	Beta-2-Mikroglobulin, LDH, Thymidinkinase	
Leberzellkarzinom, primäres	AFP	
Magenkarzinom	CA 72-4	CEA, CA 19-9
Malignome im Kopf-, Hals-Bereich	SCC, CEA	Cyfra 21-1
Mammakarzinom	CEA, CA 15-3, HER-2 / neu	
Melanom	Protein S-100	
Nebennierenrinden-Tumoren	DHEAS, Cortisol, Aldosteron	
Neuroendokrine Tumoren <ul style="list-style-type: none"> ■ allgemein ■ Karzinoid ■ Gastrinom 	Chromogranin A, NSE 5-HIES im Urin Gastrin	
Ösophaguskarzinom	SCC, CEA	
Ovarialkarzinom	CA 125, CA 72-4 (muzinös)	
Pankreaskarzinom	CA 19-9	CEA
Phäochromozyten	Metanephrine im Plasma	
Prostatakarzinom	PSA, freies PSA	
Schilddrüsenkarzinom <ul style="list-style-type: none"> ■ papillär, follikulär ■ medullär (C-Zell-Karzinom) 	Thyreoglobulin Calcitonin, CEA	
Zervixkarzinom	SCC, CEA	

TAB. 3 Übersicht Tumormarker

Quellenangaben / Literatur

1. 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)
2. Stieber P: Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. J Lab Med; 32: 339-360. (2008)
3. L. Thomas. Labor und Diagnose. 8. Auflage (2012), S. 1610-1710
4. Duffy M.: Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. European Journal of Internal Medicine, 18:175-184 (2007)
5. NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.1.2005, Occult Primary. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf Accessed 1 (Nov 2006)
6. 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):175-6 (2005)
7. 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)
8. 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)
9. Beineke M. Darmkrebsvorsorge - Immunologischer Nachweis von Hämoglobin und Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl. Bioscientia Bericht b 11. (Oktober 2013).
10. Hollenrieder S, Stieber P. New challenges for laboratory diagnostics in non-small cell lung cancer. Cancer Biomarkers 2010; 6: 119-21.
11. Nolen BM, Lokshin AE. Screening for Ovarian cancer. old tools, new lessons. Cancer Biomarkers 2011; 8:177-86.
12. European Group on Tumour Markers (EGTM): Consensus recommendations. Anticancer Res 1999; 19:2785-820.
13. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancers. Clin Chem 2008; 54: e11-e79.
14. Savage P. Tumour markers in cancers of unknown primary: a clinical perspective. Ann Clin Biochem 2006; 43: 1 -2.
15. Dittadi R, Peloso L, Gion M. Within-subject biological variation in disease: the case of tumour markers: Ann Clin Biochem 2008; 45: 226 -8.
16. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (22.12.2016).
17. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem. 2002 Aug;48(8):1151-9. Review.
18. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, Hicks DG, Hill EG, Liu MC, Lucas W, Mayer IA, Mennel RG, Symmans WF, Hayes DF, Harris LN. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2015 Aug 20;33(24):2695-704.
19. Solétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, Verheijen RH, Tholander B, Bast RC Jr, Gaarenstroom KN, Sturgeon CM, Bonfrer JM, Petersen PH, Troonen H, CarloTorre G, Kanty Kulpa J, Tuxen MK, Molina R. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. Int J Gynecol Cancer. 2016 Jan;26(1):43-51.



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

LABOR NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an unseren Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

