Medizinisches Labor Bremen
Dr. Wittke, Dr. Gerritzen & Partner
Ärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Biochemie; Umweltmedizin

Haferwende 12
28357 Bremen · Germany
Fon : +49 (0) 421 2072-0
Fax : +49 (0) 421 2072-167
Web: www.mlhb.de

LABOR-INFORMATION

Tumormarker

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 in Verbindung mit der Prostata-Palpation und AFP bei Leber-Zirrhose oder chronischer Hepatitis). Unter Kosten/Nutzen-Aspekten wurden Tumormarker-Leitlinien (Wolter C et al. Arbeitskreis „Tumormarken-Leitlinien" am Klinikum rechts der Isar. 1997, Dt. Ärzteblatt 1996; 93: A-3346-3352) erarbeitet, die hier in komprimierter Form, mit freundlicher Genehmigung der Autoren, wiedergegeben werden. Darüber hinaus wurden die wichtigsten heute verfügbaren TM und ihre Indikationen zusammengestellt, da auch TM, die nicht in den Leitlinien genannt werden, im Einzelfall durchaus diagnostisch sinnvoll sein können.

Wann ist der Einsatz von TM sinnvoll?

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

Wann sind Folgeuntersuchungen sinnvoll?

Im allgemeinen nur, wenn der TM vor Therapie erhöht war. Ausnahme: AFP und ß-HCG bei Hodentumoren (Tab. 1).

Wie sind TM-Verläufe zu beurteilen?

Eliminationshalbwertzeit, analytische und biologische Varianz sind bei der Beurteilung von TM-Verlaufskontrollen zu berücksichtigen (Tab. 2 und 3).

Tabelle 1:

Tumormarker- Fahrplan für Folgebestimmungen
Therapieüberwachung:
1. Ausgangswert vor Therapiebeginn/-wechsel
2. Folgebestimmung, falls Ausgangswert > Richtwert
3 Planung der Folgebestimmung unter Berücksichtigung der biologischen Eleminations-halbwertzeiten
Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung:
1. routinemäßige Folgebestimmung laut Nachsorgekalender
2. zusätzliche Kontrollen steigender TM unter Berücksichtigung der aktuellen Konzentration und der biologischen Halbwertzeit des betreffenden Markers -

Tabelle 2:

Verlaufsbeurteilung mit Tumormarkern	
Wichtige Kriterien	
→ Eliminationshalbwertzeit	
→ Individuelle biologische Varianz	
→ Interassay-Präzision	
→ verwendetes Testbesteck	
Abweichung vom Vorwert (Faustregeln)	
< 15%	Bereich der analytischen Varianz
< 30%	Graubereich, gegebenenfalls zusätzliche Verlaufskontrolle bei entsprechender Klinik
> 30%	gegebenenfalls Verlaufskontrolle unter Berücksichtigung der biologischen Eliminationshalbwertzeit

Tabelle 3:

Eleminationshalbwertzeiten	
Tumormarker	**Halbwertzeit (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	5 Tage
PSA	2- 3 Tage
PLAP	1- 3 Tage
hCG	12- 36 Stunden
NSE	< 24 Stunden
SCC	< 24 Stunden
Cyfra 21-1	< 24 Stunden

Akkreditiert nach DIN EN ISO 15189

Deutscher Akkreditierungs Rat
DAR
DAC-P-0134-01-00-01

Können TM unspezifisch erhöht sein?

TM können unmittelbar nach Tumorresektion, Chemo- oder Strahlentherapie durch Freisetzung aus dem zerfallenden Tumorgewebe über das prätherapeutische Niveau ansteigen. Intraoperative Blutverluste und Bluttransfusionen verursachen dagegen einen Abfall der TM-Konzentration. Weitere Ursachen für unspezifisch erhöhte TM (s. Tabelle 4 und 10).

Welcher TM kann bei den wichtigsten Tumorerkrankungen empfohlen werden?

In den folgenden Tabellen finden sich die Empfehlungen der TM-Leitlinien (Tab. 5-8).

Tabelle 4

Einflußgrößen und Störfaktoren	
allgemein	
Postoperativer Verdünnungseffekt (durch Blutverlust)	
→Freisetzung durch Therapie (z.B. Chemotherapie)	
→Heterophile Antikörper (z.B. HAMA)	
verfahrensspezifisch	
→ CEA	Raucher mit Werten bis 20µg/l
→ PSA	Manipulation im Prostatabereich (z.B. Blasenspiegelung, transurethraler Katheter)
→ NSE	Hämolyse
→ CA 19-9	Cholestase
→ CA 125	Aszites, Leberzzirrhose, postoperative peritonale Reizzustände, Endometriose, Menstruation
→SCC	Dermatosen, Nephropatien

Tabelle 5:

Tumormarker bei gastroitestinalen Tumoren	
Früherkennung	
AFP zur Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms bei:	
-chronisch aktiver Hepatitis (halbjählich)	
-Leberzirrhose (halbjählich)	
-Gesunden mit positivem HbsAg oder Anti- HCV (jährlich)	
Diagnostischer Einsatz	
Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom	AFP
Verdacht auf neuroendokrinen Tumor	NSE
Therapieüberwachung und Rezidivfrüherkennung	
→ Klinisch sinnvoll	
-Kolektales Karzinom	CEA
-Hepatozelluläres Karzinom	AFP
-Neuroendokriner Tumor	NSE
→ Klinischer nutzen fraglich	
-Ösophaguskarzinom	CEA + SCC
-Magenkarzinom	CA 72-4 + CEA + CA 19-9
-Gallenwegskarzinom	CA 19-9 + CEA
-Pankreaskarzinom	CA 19-9 + CEA
-Kolorektales Karzinom	CEA + CA 19-9
-Analkarzinom	CEA + SCC

Tabelle 6

Tumormarker bei gynäkologischen Tumoren	
Früherkennung	
Keine sinnvolle Anwendung von Tumormarkern	
Diagnostischer Einsatz	
Nur bei vorliegen richtungsweisender Befunde (inspektorisch, Tastbefunde, Mammographie, Vaginalsonographie) !	
- Verdacht auf metestatisiertes Mammakarzinom	CA15-3
- Verdacht auf Ovarialkarzinom (postmenopausal)	CA 125
Therapieüberwachung und Rezidivfrüherkennung	
→ Klinisch sinnvoll	
- Mammakarzinom	CA 15-3+ CEA*
- Ovarialkarzinom	CA 125**
→ Klinischer nutzen fraglich	
- Zervixkarzinom	SCC + CEA
- Corpuskarzinom	CA 125+ CA 19-9

*+ CA 125 bei Verdacht auf viszerale, pulmonale oder pleurale Metastisierung
**+ CA 72- 4 und/ oder + CA 125- negativen Ovarialkarzinom

Tabelle 7

Tumormarker bei urologischen Tumoren	
Früherkennung	
PSA- Bestimmung (kombiniert mit digitalrektal durchgeführter Untersuchung) einmal Pro Jahr zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms bei Männern ab dem 50. Lebensjahr (Blutentnahme vor digitalrektal durchgeführter Untersuchung)	
Diagnostischer Einsatz	
Verdacht auf Prostatakarzinom	PSA+ freies PSA*
Verdacht auf Hodentumor	AFP+ hCG**
Therapieüberwachung und Rezidivfrüherkennung	
→Klinisch sinnvoll	
-Keimzelltumor des Hodens	AFP+ hCG+ LDH**
-Prostatakarzinom PSA	
→Klinischer nutzen fraglich	
- Seminom	PLAP (zusätzlich)
- metastatisiertes Seminom	NSE (zusätzlich)

* freies PSA nur , falls PSA > 2und < 10µg/l

** bei Verdacht auf Hirnmetastasen gegebenenfalls parallele Bestimmung von AFP, hCG und NSE im Liquor und Serum

Tabelle 8

Tumormarker bei Thoraxtumoren	
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
-Keimzellentumor im Mediastinum	AFP + hCG + LDH
→Klinischer nutzen fraglich	
- nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom	Cyfra 21-1 + CEA

Tabelle 9

Tumoren und geeignete Tumormarker		
Tumor	**Tukormarker bzw. typischer Metabolit**	**Tumormarker 2. Wahl**
Bronchialkarzinom kleinzellig Plattenepithelkarzinom **Adenokarzinom**	 NSE, CEA Cyfra 21-1, SCC, CEA Cyfra 21-1, CEA	 ACTH, Calcitonin, TPA TPA
Choriokarzinom (Blasenmole)	ß-HCG	
Gallenwegskarzinom	CA 19-9, CEA	
Harnblasenkarzinom	CYFRA 21-1, TPA, NMP22 im Harn	
Hirntumor	CEA in Liquor und Serum	
Hypophysentumor	STH, ACTH, Prolaktin	FSH, LH, TSH
Karzinoid	Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn	
Keimzelltumoren Seminome	AFP, ß- HCG PLAP, NSE, M2- PK	
Knochen-Sarkom, ebenso Knochen-Metastasen	Alkalische Knochen-Phosphatase, (Desoxy)- Pyridinolin im Harn	TPA, CEA
Kolorektale Karzinome	CEA, CA 19-9	TPA, CA50
Lymphatische u. myeloische Leukämien	Paraproteine, ß2- Mikroglobulin, Thymidinkinase, Neopterin	
Leberzellkarzinom, primäres	AFP, p53- Autoantikörper	
Magenkarzinom	CA 72-4, CEA	CA 50, CA 19-9
Malignome im Kopf- Hals- Bereich	SCC, CEA, p53- Autoantikörper	
Mammakarzinom	MCA, CA 15-3	CEA, CA 549
Melanom	S 100, 5- S Cysteinyldopa, Sialinsäure	Melanogene im Urin, TPA
Nebennierenrinden Tumoren	DHEAS, Cortisol	
Neuroblastom	Katecholamine, Dopamin, Homovanillinsäure, Metanephrine, Vanillinmandelsäure NSE	
Neuroendokrine Tumoren (APUDome)	NSE	
Nierenkarzinom (Hypernephrom	M2- PK, TPA, CEA, Neopterin	
Oesophaguskarzinom	SCC, CEA	
Ovarialkarzinom epithelial muzinös	 CA 125, CASA CA 72-4, Ca125	 TPA, CA 15-3
Pankreaskarzinom	CA 19-9, M2-PK	CA 50, CEA
Phäochromozyten	s. Neuroblastom	
Prostatakarzinom	PSA, freies PSA	PAP
Schilddrüsenkarzinom papillär, follikulär meduillär (C- Zell- Karzinom)	 Thyreoglobulin Calcitonin (evtl. nach Pentagastrin), CEA	 TPA, CEA NSE
Uteruskarzinom	TPA, CEA	
Zervixkarzinom	SCC, CEA	
Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)	Gastrin	

Tabelle 10

Tumoren und deren Indikatoren		
Tumormarker	**Indikation**	**Bemerkungen**
AFP (Alpha- Fetoprotein)	Primäres Leberkarzinom*. Keimzellkarzinom**	* AFP bei chronischer Hepatitis/ Leberzirrhose 1- 2 mal jährlich zur Früherkennung bestimmen. ** AFP und ß- hCG sind bei V.a. Hodentumor auch für die Diagnose Geeignet.
CA 15-3	Mammakarzinom	Ca 15-3 in Kombination mit CEA. CA15-3 ist bei V.a. metastasierendes Mammakarzinom auch für die diagnose geeignet
CA 19-9	Pankreaskarzinom Gallengangskarzinom	Marker der 2. Wahl bei kolorektalen Tumoren
CA 50	Gastrointestinale Karzinome, Endometrium-, Mamma-, Prostata-, Blasen und Pankreaskarzinome	
CA 72-4	Magenkarzinom, * Muzinöses Ovarialkarzinom**	* CA 72-4 in Kombination mit CEA **CA 72-4 in Kombination mit CA 125
CA 125	Ovarialkarzinom	CA 125 ist postmenopausal auch für die Diagnose des Ovarialkarzinom Geeignet.
CA 549	Mammakarzinom	
Calcitonin	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	
CASA (Cancer associated Serum Antigen	Ovarialkarzinom	CASA in Kombination mit CA 125
CEA (Carcinoembryonales Antigen)	Kolorektale Karzinome, Magenkarzinom, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Medulläres Schilddrüsenkarzinom	Raucher zeigen in 5% Werte von 2,5-5,0, in 3% von 5,0- 10,0 und in 1% von 10- 20 µg/l.
CYFRA- 21-1 (Cysoceratin Fragment)	Bronchialkarzinome (Plattenepithel- u. Adeno-CA), Harnblasenkarzinom	
5- S Cysteinyldopa	Melanom	
Fibronectin	Differenzierung benigner/maligner Ascites	
ß- HCG	Keimzellentumoren	Bei Keimzellentumoren immer gleichzeitig ß- HCG und AFP bestimmen
M2- PK (Pyruvatkinase Typ Tumor M2)	Nierenkarzinom (Hypernephrom) Seminom* Pankreaskarzinom**	* M2- PK in Kombination mit NSE ** M2- PK in Kombination mit CA 19-9
MCA (Mucin- like Carcinoma-associated Antigen)	Mammakarzinom	
Melanogene im Urin	Melanom	
Neopterin	Maligne hämatologische Erkrankungen, Hypernephrom	
NMP22 (Nuklear Martix Protein)*	Harnblasenkarzinom	* Bestimmung im Harn
NSE (Neuronspezifische Enolase)	Kleinzelliges Bronchialkarzinom*, neurondokrine Tumoren (APUDome)	* NSE in Kombination mit CEA. NSE ist bei V. a. kleinzelliges Br.-CA. oder APUDome auch für die Diagnose geeignet.
p 53- Autoantikörper	Tumoren allgemein, Leberzellkarzinom	Werden ausschließlich bei Tumoren gebildet (Spezifität 100%, Sensivität 10- 40%)
PAP (Prostata-Phosphatase)	Prostatakarzinom	
PLAP (Plazenta-Isoenzym der alkalischen Phosphatase)	Seminome	
PSA, freies PSA (Prostataspezifisches Antigen)	Prostatakarzinom	Bei PSA- Konzentration zwischen 4 und 10 µg/l spricht ein freier PSA- Anteil unter 11% für ein Prostatakarzinom
S 100	Melanom	
SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen)*	Plattenepithelkarzinome der Zervix uteri, der Lunge, des Kopf- Hals- Bereichs	*= Plattenepithelkarzinom asoziiertes Antigen
Sialinsäure	Melanom	
Thymidinkinase	Lymphatische myeloische Leukämien	
Thyreoglobulin	Schildrüsenkarzinom	
TPA/ TPS (Tissue-Polypeptid-Antigen)	Blasen- und Bronchialkarzinom	Eventuell auch bei Mamma-, Colon-, Pankreas- und Ovarialkarzinom sinnvoll. Spezifität: gering