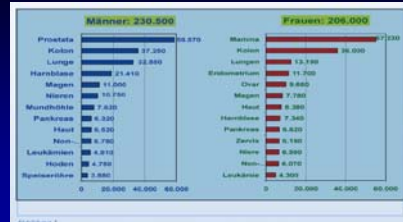




Dr. rer. nat. Manfred Fobker

Centrum für Laboratoriumsmedizin  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Albert-Schweitzer-Strasse 33  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-48701  
Fax: 0251 83-47225  
fobker@uni-muenster.de

## Häufigkeit von Tumorerkrankungen



210 000 Todesfälle in Deutschland pro Jahr!

## Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm

Erkrankung	Alter	Erkrankungsrisiko	Früherkennungsmaßnahme	Prävalenz	Spezifität	Teilnahme
Colorektalkarzinom	50-74	hoch	Kolonoskopie	10%	95%	freiwillig
Mammakarzinom	50-69	hoch	Mammographie	20%	95%	freiwillig
Prostatakarzinom	50-69	hoch	PSA-Test	10%	95%	freiwillig
Lungenkarzinom	55-74	hoch	CT-Scan	10%	95%	freiwillig

## Definition

Alle nachweisbaren Substanzen, die auf einen Tumor hinweisen oder zur Charakterisierung und Messung seiner Ausbreitung und Therapie-Ansprechen beitragen können

- von malignen Tumorzellen direkt gebildet

- Synthese wird in normalen Zellen durch den Tumor induziert (CRP, Anti-p53, Ferritin)

**besitzen folgende Struktur:**

- Onkofetale Antigene (z.B. Carcinoembryonales Antigen)
- Mit monoklonalen Antikörpern reagierende Epitope (z.B. CA 19.9, CA 15.3)
- Hormone (z.B. HCG, Prolactin, ACTH, Calcitonin, VIP, Insulin, Adrenalin)
- Enzyme (z.B. Neuronenspezif. Enolase, Thymidinkinase, Alkal.-Phosphatase-Isoenz.)
- Serumproteine (Thyreoglobulin, B2-Mikroglobulin)
- Immunglobuline (Bence-Jones-Proteine, monoklonale Ig)

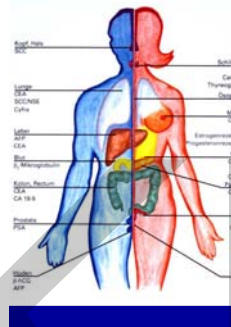
## Einteilung

### Humorale (Zirkulierende) Marker:

Serum, Plasma (Material beachten) z.B. Immunologische Verfahren

### Zelluläre Marker:

Tumorgewebe z.B. Histozytochemie, Durchflusssyometrie, Zytogenetik, PCR



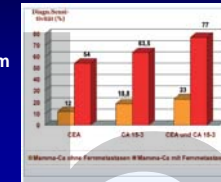
Alpha-Fetoprotein (AFP) = Leber, Hoden, Ovar  
Calcitonin = C-Zellkarzinom  
Cancer-Antigen 125 (CA 125) = Ovar  
Cancer-Antigen 15.3 (CA 15.3) = Mamma  
Cancer-Antigen 19.9 (CA 19.9) = Pankreas, Galle  
Cancer-Antigen 72.4 (CA 72.4) = Magen, Ovar  
Carcinoembryonales Antigen (CEA) = Kolon, Mamma  
Cytokeratin-Fragment (Cyfra 21.1) = Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom  
Humanes Choriongonadotropin (HCG) = Keimzelltumore  
Neuronenspezifische Enolase (NSE) = Neuroblastom, Kleinzelliges Bronchialkarzinom  
Pro Gastrin Releasing Peptide (ProGRP) = kleinzelliges Bronchialkarzinom  
Prostata spezifisches Antigen (PSA) = Prostata  
Squamous cell carcinoma Antigen (SCC) = Plattenepithelkarzinom (Zervix, HNO, Ösophagus)  
S100 = Melanom, Neurodestruktion  
Thyreoglobulin = differenz. Schilddrüsenkarzinom

## Tumormarkerkombinationen

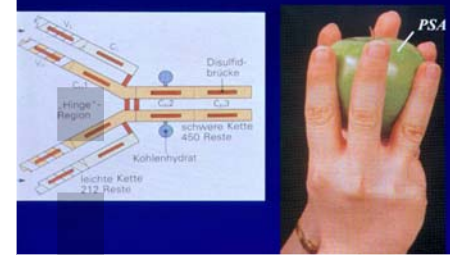
In der Regel nur 1 Tumormarker für Kontrolle eines Tumors

Ausnahme:

- AFP+βHCG: Keimzelltumoren
- CA-15.3 + CEA: Mammakarzinom
- CA72.4 + CEA: Magenkarzinom



## Immunglobulin-Antigenbindung



## Methodenwechsel



Bei Verlaufskontrollen der gleiche Test vom gleichen Hersteller!

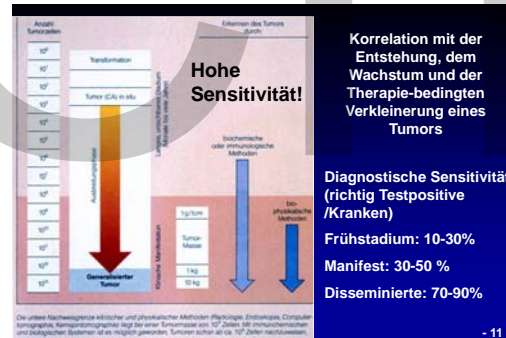
Laborbefund:  
Hersteller/Datum bei Umstellung/Referenzbereich (testspezifisch)

Recht: Antwerp (1996), RIDGEM, N° 8776 / B. 0302 / 0. 1400  
Werbung: Österreich: Sonnentanz, Axel; Nordde, Leichter  
Patientenführung durch unterschiedliche Messverfahren für PSA

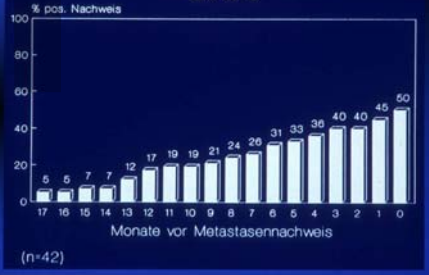


## Assay Unterschiede

- Antikörper
- Kalibrierung
- Assay-Dynamik: Equilibrium?
- Equimolarität



## Lead-Time kumulativ CA 15-3

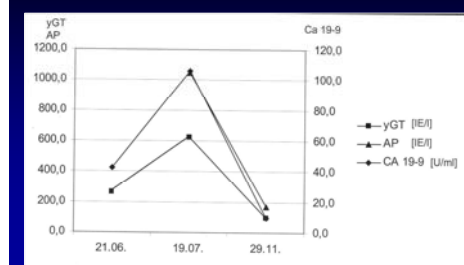


## Störeinflüsse bei der Bestimmung von Tumormarkern

1) Benigne Erkrankungen	Erhöhte Werte häufig auch bei Leberzirrhose, Cholestase, Niereninsuffizienz
2) Schwangerschaft	Grenzwertige bzw. erhöhte Werte von AFP, HCG, CA 125
3) Palpation der Prostata sowie rektale Untersuchungen	Erhöhungen von PSA
4) Raucher	Höhere CEA-Werte (bis 16 µg/l)
5) Cholestase	CA 19-9 erhöht
6) Lewis x(b)-negative Patienten (3-10% der Bevölkerung)	CA 19-9 im Referenzbereich
7) Hämolyse (Zentrifugation innerhalb einer Stunde)	Erhöhte NSE-Werte

In-vivo Einflussgrößen: Tumormasse,-invasion,-vaskularisierung

## Verlauf chron. Pankreatitis mit Cholestase



## Der ideale Tumormarker

- Hohe Sensitivität
- Hohe Spezifität
- Unterstützung bei der Therapieentscheidung
- Gute Organspezifität
- Korrelation mit Tumormasse und -stadium
- Prognostische Aussage

## Tumor-Screening

Kein Tumormarker ist geeignet ( zu geringe Sensitivität und Spezifität, zu geringe Prävalenz)

### Screening von Risikogruppen:

- AFP (Leberzirrhose)
- PSA (Männer > 50Jahre)
- Calcitonin/RET-Onkogen: familiäres Schilddrüsenkarzinom

## Carcinoembryonales Antigen (CEA)

- embryonales Zelloberflächenantigen der kolorektalen Schleimhaut und Magenschleimhaut
- 180 kDa Glykoprotein (50-60% Kohlenhydratanteil)
- auch postnatal in geringen Mengen exprimiert
- CEA-ähnliche Antigene können mit einigen Anti-CEA-AK kreuzreagieren, deshalb Verwendung monoklonaler AK empfohlen
- Indikation: Verlaufskontrolle bei:
  - Kolorektalem Karzinom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom
- Referenzbereich:
  - < 5 µg/l (Nichtraucher)
  - < 10 µg/l (Raucher)

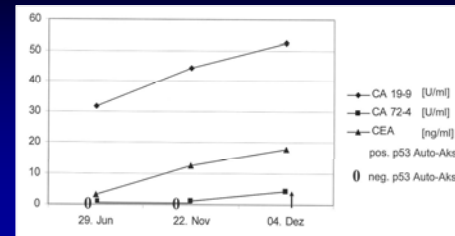
- 17 -

## Screening für Kolonkarzinom mit CEA



- 18 -

## Colitis Ulcerosa - Übergang zum Kolonkarzinom



- 19 -

## Tumorklassifikation

Meist unbrauchbar

**Ausnahme:**

- PSA
- Thyroglobulin
- Pro GRP

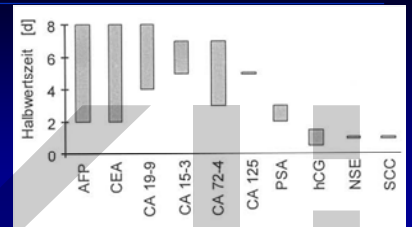
- 20 -

## Wann?

- Vor Therapiebeginn (erhebliche Unterschiede im individuellen Ausgangswert)
- Nach Therapieende
  - Nach 3-24d (3 HWZ)
  - 3-monatlich (1+2 Jahr)
  - Halbjährlich (3-5 Jahr)
- Vor Therapiewechsel
- Bei Rezidivverdacht
- Bei Wiederanstieg nach 2-4 Wochen

- 21 -

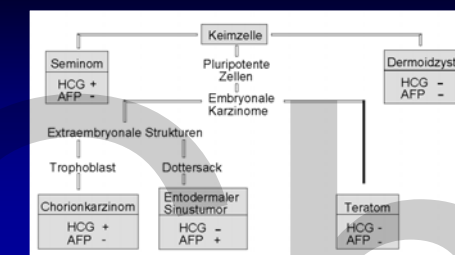
## Halbwertszeiten



Nach Tumorentfernung innerhalb von 4-8 Wochen auf Normalwert

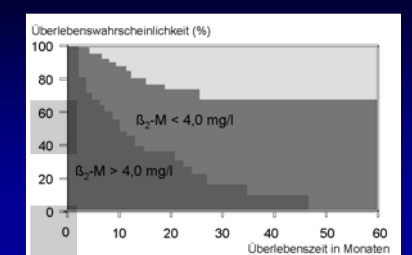
- 22 -

## Differentialdiagnostik von Keimzelltumoren



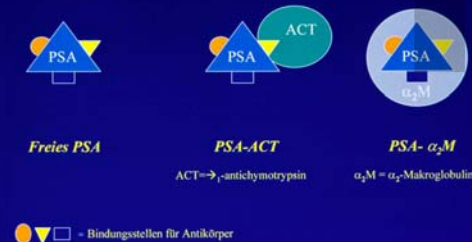
- 23 -

## β2-Konzentrationen vor Therapie und Überlebensrate



- 24 -

## PSA-Fractionen



- 25 -

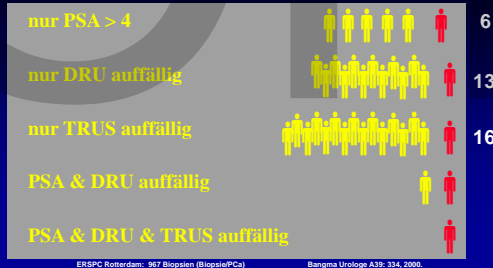
## Krebswahrscheinlichkeit

basierend auf PSA und % f-PSA (Männer mit unverdächtigem Tastbefund, jedes Alter)

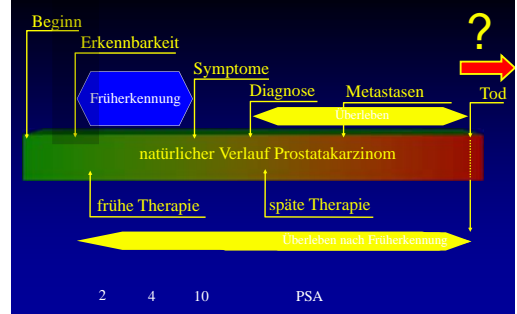
PSA	Krebswahrscheinlichkeit	% f-PSA	Krebswahrscheinlichkeit
0-2 ng/ml	1 %	0-10 %	56 %
2-4 ng/ml	15 %	10-15 %	28 %
4-10 ng/ml	25 %	15-20 %	20 %
>10 ng/ml	>50 %	20-25 %	16 %
		>25 %	8 %

- 26 -

## Treffsicherheit PSA / Tastbefund / TRUS



- 27 -



- 28 -

PSA-basierte Früherkennung senkt Mortalität um 20%.

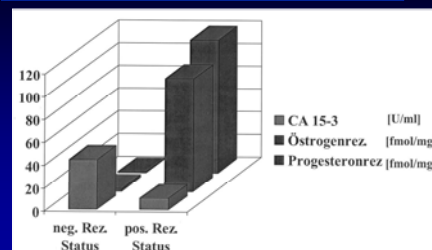


Nur ca. 23% der Patienten sterben an den Folgen des Prostatakarzinoms

Die PSA-basierte Früherkennung senkt die Mortalität um 20%. Dies ist ein wichtiger Hinweis auf die Wirksamkeit von PSA-Tests zur Früherkennung von Prostatakarzinomen. Die Studie zeigt, dass die Kombination aus PSA-Test und TRUS-Biopsie die Mortalität signifikant senkt. Dies ist ein wichtiger Hinweis auf die Wirksamkeit von PSA-Tests zur Früherkennung von Prostatakarzinomen.

- 29 -

## Östrogen-Progesteronrezeptorstatus



- 30 -

## Trastuzumab (Handelsname Herceptin®)

- Monoklonaler Antikörper gegen den Wachstumsrezeptor Her2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
- Überexpression von Her2 bei etwa jeder vierten Brustkrebspatientin
- Durch Bindung kommt es zur Hemmung der Tumorzellproliferation

- 31 -

## Zusammenfassung

- Hauptindikation ist Therapieerfolgs- & Verlaufskontrolle
- Zeigt frühzeitig ein Rezidiv an (hohe Sensitivität, schlechte Spezifität)
- Kein Screening im Normalkollektiv
- Kontrolle von Risikogruppen (u.a. Leberzirrhose, Schilddrüsenkarzinom)
- Prognostische Aussagen
- Differentialdiagnose (Keimzelltumore)
- Keine Tumorklassifikation (Ausnahmefälle)
- Entnahmezzeit beachten (individuelle Werte, Primärdiagnose, Halbwertszeit)
- Methodenabhängigkeit
- große Hoffnung in neue Methoden (Molekulardiagnostik, Proteomics)

- 32 -