



Dr. rer. nat. Manfred Fobker  
Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-48701  
Fax: 0251 83-47225  
fobker@uni-muenster.de  
www.klchi.uni-muenster.de

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)

**bestehen 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,  $\beta_2$ -Mikroglobulin)
- Immunglobuline (Bence-Jones-Proteine, monoklonale Ig)

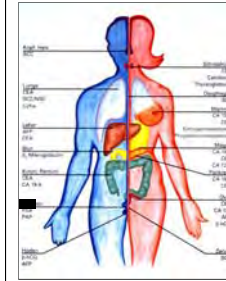
Einteilung

● **Humorale (Zirkulierende) Marker:**

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

● **Zelluläre Marker:**

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



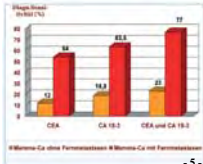
Alpha-Fetoprotein (AFP) = Leber, Hoden, Ovar  
Calcitonin = C-Zellkarzinom  
Cancer-Antigen 125 (CA 125) = Ovar  
Cancer-Antigen 15.3 (CA 15.3) = Mamma  
Cancer-Antigen 19.9 (CA 19.9) = Pankreas, Galle  
Cancer-Antigen 72.4 (CA 72.4) = Magen, Ovar  
Carcinoembryonales Antigen (CEA) = Colon, Mamma  
Cytokeratin-Fragment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

Tumormarkerkombinationen

In der Regel nur 1 Tumormarker für Kontrolle eines Tumors

Ausnahme:

- AFP+ $\beta$ -HCG: Keimzelltumoren
- CA-15.3 +CEA: Mammakarzinom
- CA72.4 + CEA: Magenkarzinom



Immunglobulin-Antigenbindung



Methodenwechsell



Bei Verlaufskontrollen der gleiche Test vom gleichen Hersteller!

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

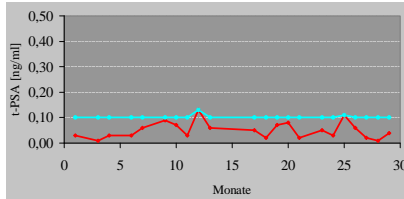
Wichtig: Klinische Notizen, Arzt, Mithras, Lektor  
Patientengütereicherung durch unterschiedliche Meßverfahren für PSA

Assay Unterschiede

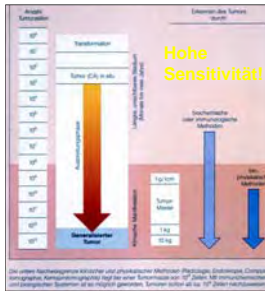
- Antikörper
- Kalibrierung
- Assay-Dynamik: Equilibrium?
- Equimolarität



Varianz ohne PSA Anstieg



Individuelle Varianz ca. 20% + analytischer Varianz ca. 10%  
Signifikanter Markernstieg/-abfall erst bei 30-50%



**Korrelation mit der Entstehung, dem Wachstum und der Therapie-bedingten Verkleinerung eines Tumors**

Diagnostische Sensitivität: (richtig Testpositive /Kranken)  
Frühstadium: 10-30%  
Manifest: 30-50 %  
Dissemierte: 70-90%

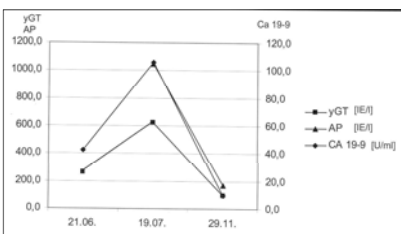
Lead-Time kumulativ CA 15-3



Störinflüsse bei der Bestimmung von Tumormarkern	Erhöhte Werte häufig auch bei
1) Blutige Störkennungen	Leberparenchym, Cholelithen, Nierenversagen
2) Schwangerschaft	Grenzwertige bzw. erhöhte Werte eines AFP, HCG, CA 125
3) Palpation der Prostata eines Patienten	Erhöhungen von PSA
4) Raucher	Höhere CEA-Werte (bis 10 µg/l)
5) Cholelithen	CA 19-9 erhöht
6) Leicht ab-negative Patienten (3-18 % der Bevölkerung)	CA 19-9 im Referenzbereich
7) Hämolyse (Zellzerfall 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

Screening mit Tumormarker

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

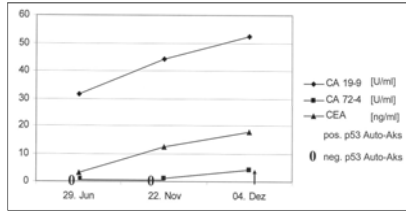
Screening von Risikogruppen:

- 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)

### Colitis ulcerosa- Übergang zum Kolonkarzinom



- 17 -

### Tumorklassifikation

Meist unbrauchbar

Ausnahme:

- PSA
- Thyreoglobulin
- Pro GRP

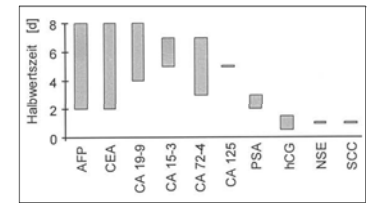
- 18 -

### 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

- 19 -

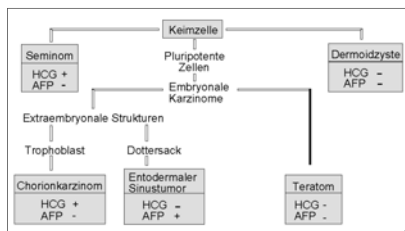
### Halbwertszeiten



Nach Tumorentfernung innerhalb von 4-8 Wochen auf Normalwert

- 20 -

### Differentialdiagnostik von Keimzelltumoren



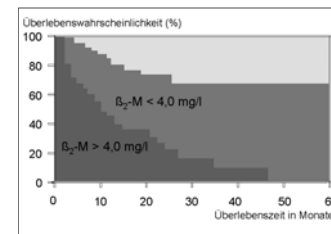
- 21 -

### β<sub>2</sub>-Mikroglobulin

- Biochemie:
  - 11,8 kDa Protein
  - leichte Kette der HLA Klasse I-Antigene
- Indikation:
  - Verlaufskontrolle und Prognose bei malignen lymphoproliferativen Erkrankungen (z. B. NHL, M. Hodgkin, CLL)
  - Nierendiagnostik (tubulärer Marker)
  - bei AIDS
- Bemerkungen:
  - Nierenfunktion beachten
  - ZNS-Befall bei Leukämien führen zu erhöhten Liquorwerten

- 22 -

### Prognosemarker



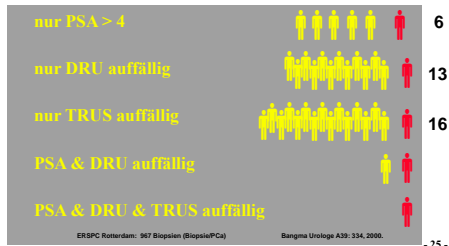
- 23 -

### Krebswahrscheinlichkeit basierend auf PSA und % f-PSA (Männer mit unverändertem Tastbefund, jedes Alter)

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

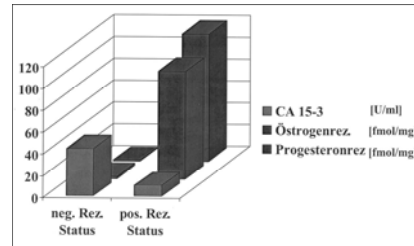
- 24 -

### Treffsicherheit PSA / Tastbefund / TRUS



- 25 -

### Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status



- 26 -

### 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

- 27 -

### Tumorsuppressor p53

- Aktivierung von p53 durch DNA-Schädigungen
  - Zellzyklus-Arrest
  - Anschalten von DNA-Repair-Mechanismen
  - Induktion von Apoptose
- p53 Mutationen gehören zu den häufigsten Mutationen bei humanen malignen Tumoren,
- Viele p53 Mutationen führen zu einer Stabilisierung und Akkumulation des Proteins
  - Autoantikörper (20% bei Mamma- und Lungenkarzinomen)

- 28 -

### Defekte DNA-Reparatursysteme

Erkrankung	Empfindlichkeit	Tumorbildung
Ataxia telangiectasia	> Bestrahlung	Lymphome
Bloom-Syndrom	schwach alkylierende Substanzen	Karzinome, Leukämien, Lymphome
Cockayne-Syndrom	UV-Strahlen	
Fanconi-Anämie	verschiedene Weichstoffe	Leukämien
Hereditäres nichtpolyposises Kolonkarzinom	UV-Strahlen, chemische Mutagenen	Coln- und Ovarialkarzinom
Xeroderma pigmentosum	UV-Strahlen, chemische Mutagenen	Hautkarzinome einschließlich Melanomen

- 29 -

### Krebsgene

- **Oncogene:** Komponenten zellulärer Signalkaskaden wie z. B. Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, Signalverstärker, Transkriptionsfaktoren
  - **Tumorsuppressorgene:** Komponenten zellulärer Signalkaskaden, die über Zellzyklus, DNA-Reparatur und Apoptose wachen
  - **Stabilitätsgene:** sichern korrekte Chromosomenanordnung und -zahl (Euploidie)
- Oncogene (Protooncogene)
  - Tumorsuppressorgene
  - Stabilitätsgene

- 30 -

### Proteomics

- Seren von 50 Frauen mit und 50 Frauen ohne Ovarialkarzinom analysiert mittels Matrix-assistierte Laser-Desorptions-Flugzeitmassenspektrometrie (MALDI-TOF)
- „For the discrimination of ovarian cancer, the pattern is formed by the combination of spectral amplitudes at five precise M/Z values.“
- Sensitivität: 100%
- Spezifität: 94%
- Prävalenz für Ovarialkarzinom 1/5.000
- Nur 1 Frau von 250 mit einem positiven Ergebnis leidet tatsächlich an Ovarialkarzinom

Perkins et al. Lancet 2002, 359:572-577

- 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)
  - Entnahmezit beachten (individuelle Werte, Primärdiagnose, Halbwertszeit)
  - Methodenabhängigkeit
  - große Hoffnung in neue Methoden (Molekulardiagnostik, Proteomics)

- 32 -