

Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper

3. Hamburger Symposium über Tumormarker

Herausgegeben von
H. Greten und R. Klapdor

225 teils farbige Abbildungen, 149 Tabellen



1986

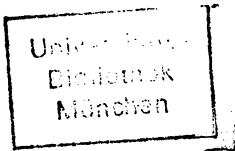
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

684 124

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper
/ 3. Hamburger Symposium über Tumormarker. Hrsg.
von H. Greten u. R. Klapdor. – Stuttgart ; New York
: Thieme, 1986.

NE: Greten, Heiner [Hrsg.]; Hamburger Symposium
über Tumormarker < 03, 1985 >



54 26 1251

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluß. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, daß diese Angabe genau dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesgesundheitsamt (BGA) in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden *nicht* besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 1986 Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, D-7000 Stuttgart 30

Printed in Germany

Druck: Gutmann + Co, Heilbronn

ISBN 3-13-697301-1

1 2 3 4 5 6

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Anschriftenverzeichnis

Vortragende/Vorsitzende/Diskussionsredner

I. IN-VITRO-DIAGNOSTIK

| | |
|--|----|
| <i>A. Quentmeier, P. Schlag, H. Schmidt-Gayk, Ch. Herfarth</i> Untersuchungen zur Expression und Sekretion der Tumormarker CEA und CA 19-9 bei nicht metasta- sierten Colon-Karzinomen..... | 2 |
| <i>M. Lorenz, R.P. Baum, F.D. Maul, C. Hotten- rott, M. Kirkowa-Reimann</i> Wertigkeit der in-vitro-Diagnostik mit monoklona- len Antikörpern in der chirurgischen Behandlung gastrointestinaler Tumoren-Primärdiagnostik und Follow-up..... | 7 |
| <i>R. Klapdor, U. Klapdor, M. Bahlo, L. Hoff- mann, H. Greten, H.W. Schreiber</i> Möglichkeiten der Früh-/frühzeitigeren Diagnostik mit neuen tumorassozierten Antigenen..... | 22 |
| <i>F. Safi, R. Bittner, R. Roscher, H.G. Beger</i> Aussagekraft der Verlaufskontrolle von CEA und/ oder CA 19-9 bei der regionalen Chemotherapie von Lebermetastasen eines colorectalen Karzinoms | 33 |
| <i>G. Heptner, S. Domschke, M.U. Schneider, W. Domschke</i> Vergleich der Tumormarker CA 19-9 und CA 50 in der Differentialdiagnostik benignen und malignen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes..... | 41 |
| <i>M. Dallek, R. Klapdor, H. Kelling, H. van Ackeren, U. Klapdor, H.W. Kranz</i> Rezidivdiagnostik und Verlaufskontrolle von Kar- zinomen des Dickdarms mit den neuen "Tumormar- kern" CA 19-9 und CA 125..... | 46 |
| <i>L. Schmid, A. Magacz, U. Siedow, P. Nesvadba, V. Bryxi, M. Oberdorfer, H. Langhammer</i> CA 19-9 und CEA in der onkologischen Nachsorge..... | 53 |
| <i>H. Kaesemann, H. Caffier, F.J. Hoffmann</i> Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität des Tumormarkers CA 125 beim Ovarialkarzinom - eine kooperative Studie der GTMG..... | 64 |

| | |
|---|-----|
| <i>P. Schmidt-Rhode, G. Sturm, G. Crombach, H. Würz, R. Kreienberg, V. Möbus, H. Caffier, H. Kaesemann, H. Hoffmann</i> Klinische Relevanz des CA 125 als Tumormarker für maligne Ovarialtumoren - Ergebnisse der Gynäkologischen Tumormarker-Gruppe (GTMG)..... | 73 |
| <i>L. Hoffmann, S. Müller-Hagen, R. Klapdor</i> CA 125 in der Kontrolle des klinischen Verlaufs beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom - Vergleich mit CA 19-9 und CA 15-3 und CEA..... | 81 |
| <i>R. Schröck, R. Hafter, H. Graeff, L. Schmid</i> CA 125, D-Dimer und TPA beim Ovarialkarzinom: Untersuchungen zur biochemischen Differenzierung der Tumorsituation..... | 91 |
| <i>G. Crass, D. Glaubitt</i> Tumormarker im Serum sowie Östradiol- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe bei Frauen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom..... | 100 |
| <i>M. Lorenz, C. Hottenrott, R.P. Baum, F.D. Maul, M. Kirkowa-Reimann, I. Sieper</i> CA 19-9 und CEA in der Differentialdiagnostik isolierter Lebermetastasen im Vergleich mit klinisch-chemischen Laborparametern..... | 112 |
| <i>U. Klapdor, R. Klapdor, M. Bahlo, G. Helferrich, H. Greten</i> Serumspiegel der neuen tumorassozierten Antigene CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CA 50 bei nicht malignen Erkrankungen im internistisch-chirurgischen Krankengut..... | 122 |
| <i>M. Zwirner, Ch. Biegelmayr, R. Klapdor, R. Kreienberg, M. Lüthgens, H.J. Staab</i> Qualitätskontrolle bei Tumormarkern: Ergebnis einer internationalen Studie mit CA 125..... | 127 |
| <i>J. Spitz</i> Zur Problematik pathologisch erhöhter CEA-Werte in der Tumornachsorge. Ein Vergleich 12 verschiedener Assays zur Bestimmung des Serum-CEA-Spiegels..... | 132 |
| <i>Oehr, P., Beesten, B., Hartlapp, J., Winkler, C.</i> Bedeutung der CEA-Bestimmungen in Kontrollgruppen für die Sensitivität von CEA-Tests bei Tumorpatienten..... | 140 |
| <i>R. Schröck, H. Graeff, L. Schmid</i> CA 15-3 in der prä- und postoperativen Diagnostik des Mammakarzinoms..... | 147 |

| | |
|---|-----|
| <i>P. Schmidt-Rhode, G. Sturm, K.-D. Schulz, T. Bauer, M. Frick</i> Erste Erfahrungen mit einem neuen Tumormarker (CA 15-3) beim Mammakarzinom..... | 159 |
| <i>R. Paulick, H. Kaesemann, H. Caffier</i> CA 15-3 als Tumormarker bei Mammakarzinom-Patienten..... | 174 |
| <i>G. Crombach, H. Würz, W. Antczak, K. Reusch, F. Hermann, A. Bolte</i> Wertigkeit des tumorassozierten Antigens CA 15-3 beim Mammakarzinom..... | 184 |
| <i>G. Bauer, J. Bleifuss, K.-H. Kienast, K. Bremer</i> CEA und CA 15-3: Vergleichende Untersuchung beim Mammakarzinom..... | 195 |
| <i>R. Kreienberg, V. Möbus</i> Erste Erfahrungen mit einem neuen Tumormarker (CA 15-3) bei Mammakarzinomen..... | 200 |
| <i>W. Jäger, L. Wildt, G. Leyendecker</i> CA 15-3 und CEA Serumkonzentrationen bei Mamma- karzinom-Patientinnen..... | 208 |
| <i>M. Zwirner, S. Schneider-Zeh, H.J. Staab, A.E. Schindler</i> Tumorassozierte Antigene bei gynäkologischen Karzinomen - Wertigkeit von CA 15-3, CA 19-9 und CEA..... | 215 |
| <i>M. Albrecht, R.P. Baum, J.S.E. Dericks-Tan, C.J. Thaler, R.T. Michel, H. Schmidt-Matthiesen</i> Sensitivitätsvergleich der Tumormarker CEA, CA 50 und CA 15-3 bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom..... | 222 |
| <i>A. van Dalen, J.M.G. Bonfrer, H.W. Dupree, K.J. Heering, D.L. van der Linde und W.J. Nooijen</i> CA 15-3 pre-operatively and during the follow-up of breast carcinoma patients..... | 227 |
| <i>R. Souchon, G.v. Ingersleben, R. Fitzner</i> Die Bedeutung des CA 15-3 Tumormarkers für die Therapiekontrolle des metastasierten Mammakarzi- noms..... | 234 |
| <i>L. Hoffmann, L.D. Heinzerling, M. Bahlo, R. Klapdor, S. Müller-Hagen, E. Schäfer</i> CA 15-3 in der Kontrolle des klinischen Verlaufs beim metastasierenden Mammakarzinom..... | 239 |

| | |
|--|-----|
| <i>L. Schmid, R. Schröck, K.H. Fischer, V. Bryxi M. Obersdorfer, H. Langhammer</i> CA 15-3 im Vergleich zu CEA in der onkologischen Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen..... | 246 |
| <i>E. Allhoff, K. Oette, W. Franzen, R. Engel- king</i> Bedeutung eines Mehrfachmarkersystems für die Diagnostik und Verlaufskontrolle des Prostatakar- zinoms..... | 251 |
| <i>J. Spitz</i> Die klinische Relevanz des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Vergleich zur sauren und pro- stataspezifischen Phosphatase (PAP) im Serum..... | 257 |
| <i>E. Allhoff, W. Franzen, A. Stroms, R. Engel- king</i> Monoklonale Antikörper in der Erfassung des bio- logischen Potentials beim Urothelkarzinom..... | 263 |
| <i>A.v. Palleske, E. Muthke, E. SiragEldin, K.D. Voigt</i> LDH und LDH - Isoenzyme in der Verlaufskontrolle von soliden Tumoren und Hämoblastosen..... | 275 |
| <i>E. SiragEldin, R. Klapdor, K.H. Schultheiß, K.D. Voigt</i> Verlaufsbeurteilung nach Embolisation von Leber- metastasen mit CK-Isoenzymen im Vergleich zu Tu- mormarkern..... | 280 |
| <i>D. Glaubitt, P. Thomas, K. Siafarikas</i> Tumormarker im Serum unter Berücksichtigung von NSE bei der Langzeitüberwachung tumorkranker Kinder..... | 288 |
| <i>U. Blum, M. Lorenz, M. Jackisch</i> Bedeutung von Tumormarkern für die Früherkennung des Bronchialkarzinoms..... | 295 |
| <i>W. Fischbach, J. Mössner</i> Nachweis von CA 19-9 in kolorektalen Adenomen in Beziehung zu Größe, Histologie und Zytologie..... | 299 |
| <i>H.J. Staab</i> Eine neue Methode zur Herstellung von spezifi- schen Antiseren und monoklonalen Antikörpern ge- gen zirkulierende, tumorassoziierte humane Anti- gene..... | 307 |
| <i>D. Strüven, H.H. Strenger, R. Klapdor</i> Computer in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Malignomen mit Tumormarkern..... | 313 |

II. IMMUNHISTOCHEMIE

- C. Dienst, F.G. Hanisch, G. Uhlenbruck*
Vergleichende immunchemische und klinische Studien mit neuen Tumormarkern..... 321
- H. Arps, M. Dietel, R. Klapdor, B. Kremer*
Immunhistologische Expression der neuen tumorassoziierten Antigene CA 19-9, CA 125, CA 17-1A und CA 50 in gastrointestinalen Tumoren - Spezifität und Sensitivität..... 329
- R. Babic, Th. Füger, W. Gössner, R. Schröck, R. Hafter, H. Graeff*
Immunhistochemischer Nachweis von CA 125, TPA Fibrinogen, Fibronektin in Ovarialkarzinomen vor und nach Chemotherapie..... 338
- M. Dietel, H. Arps, S. Müller-Hagen, R. Klapdor, L. Hoffmann*
Vergleichende Untersuchungen der Tumormarker CA 125, CA 19-9, CEA, CA 17-1A und CA 50 in Gewebsschnitten von Ovarialtumoren und den zugehörigen Patientenserien..... 349
- J. Mezger, R. Lamerz, A.L. Gerbes, H. Arnhold, W. Wilmanns*
Unterscheidung benigner und maligner Ursachen von Aszites und Pleuraergüssen mit der Hilfe von Tumormarkern..... 358
- U. Koldovsky, B. Feldhammer, J. Hilkens, J. Hilgers, J. Taylor-Papadimitriou*
Immunhistochemischer Vergleich monoklonaler Antikörper gegen menschliche Milchfettkügelchenmembranen..... 371
- U. Blum, M. Lorenz, M. Jackisch*
Immunhistochemische Bestimmung von Tumormarkern beim Bronchialkarzinom und benignen Lungenerkrankungen..... 378
- D. Sellin, H. Ibold, B.O. Schulz*
Lectin-Rezeptoren epithelialer Ovarialkarzinome..... 384
- E. Allhoff, W. Franzen, A. Stroms, R. Engeling*
Monoklonale Antikörper in der immunhistochemischen Zuordnung der Histogenese von Tumoren unbekannter Herkunft..... 394
- F. Donn, A. Passage, H. Klosterhalfen, H. Becker, T. Bruns, H. Griesohn, W. Becker*
Monoklonale Antikörper gegen das prostataspezifische Estramustinbindende Protein (EMBP)..... 403

| | |
|---|-----|
| <i>E. Milde, Th. Löning</i> Immuncytochemie und In-situ Hybridisierung als alternative Methoden in der Virusdiagnostik..... | 406 |
|---|-----|

III. IMMUNSZINTIGRAPHIE

| | |
|---|-----|
| <i>J.F. Chatal*</i> Techniques and trends in immunoscintigraphy..... | 412 |
| <i>R. Klapdor, M. Bahlo, R. Montz, M. Dietel, B. Kremer</i> Immunszintigraphie mit J-131 anti-CA 19-9, J-131 anti-CEA und J-131 anti-CA 125 bei gastrointesti- nalen Karzinomen, insbesondere beim Pankreaskar- zinom-Tierexperimentelle Untersuchungen an Trans- plantumoren auf der Nacktmaus..... | 418 |
| <i>R.P. Baum, M. Lorenz, C. Hottenrott, R. Sene- kowitsch, J. Happ, M. Kirkowa-Reimann, R. Standke, G. Hör</i> Immunszintigraphie bei intraarterieller regiona- ler Chemotherapie von primären und sekundären Le- bertumoren..... | 432 |
| <i>R. Montz, R. Klapdor, B. Rothe, H. Greten, H.W. Schreiber, C. Schneider</i> Immunszintigraphie mit Jod-131 anti-CA 19-9 und 131J anti-CEA bei gastrointestinalen Karzinomen, insbesondere beim Pankreaskarzinom: Vergleich zwischen Planarszintigraphie und SPECT..... | 440 |
| <i>K. Scheidhauer, M. Landthaler, E. Moser</i> Immunszintigraphie bei malignem Melanom - klini- sche Erfahrungen..... | 449 |
| <i>C. Kreiker, H. Kalthoff, W.H. Schmiegel, S. Matzku, H. Greten, H.G. Thiele</i> Monoklonaler Antikörper Clp83: In-vitro-Bindungs- studien an Pankreas-Tumorzellen und in-vivo-Tu- morlokalisation im Nacktmausmodell..... | 456 |
| Rundtischgespräch Immunszintigraphie - Trends und Perspektiven..... | 462 |
| Leitung: <i>F. Wolf</i> | |
| <i>R. Bauer, R. Schröck, A. Babic, O. Lauer, E.v.d. Flierdt</i> Immunszintigraphie bei muzinösem Ovarialkarzinom. Ein Fallbeispiel mit Pathologie und Immunhisto- chemie..... | 484 |

* Gastvortrag

J. Happ, R.P. Baum, I. Loose-Wagenbach, F.D. Maul, Th. Schmitt-Bylandt, G. Hör
 Immunszintigraphie maligner Tumore - Intraindividuelle Vergleich von Emissionscomputertomographie und planarer Szintigraphie..... 490

K. Scheidhauer, E. Moser, H. Denecke, L. Schmid
 Radioimmunszintigraphische Rezidiv-Diagnostik bei primär reseziertem Rektumkarzinom mit ¹³¹J-markierten monoklonalen Antikörpern (anti-CEA/CA 19-9-F(ab')₂) und ECT: Vorläufige Ergebnisse..... 499

R. Senekowitsch, R.P. Baum, F.D. Maul, S. Möllenstädt, H. Kriegel, G. Hör
 Untersuchungen zur Biokinetik ¹³¹J markierter Fragmente monoklonaler Antikörper an Nacktmäusen mit transplantierten Ovarial- und Pankreaskarzinomen..... 506

IV. THERAPIE

*J.Y. Douillard**
 Specific immunotherapy of cancer disease with monoclonal antibodies..... 516

R. Klapdor, M. Bahlo, H. Greten, M. Dietel, H.W. Schreiber
 Transplantattumoren menschlicher Pankreaskarzinome auf der Nacktmaus als Modell für in-vitro-Austestungen möglicher therapeutischer Verfahren..... 523

M. Dietel, H. Arps, M. Albrecht, W.E. Simon, R. Klapdor, D. Gerding, M. Trapp, F. Hölzel
 Prädiktive Bestimmung der Zytostatikasensitivität von gastrointestinalen Karzinomen mit dem Monolayer-Proliferationsassay in der Zellkultur..... 536

*Gastvortrag

UNTERSCHIEDUNG BENIGNER UND MALIGNER URSACHEN VON ASZITES UND PLEURAERGÜSSEN MIT DER HILFE VON TUMORMARKERN

J. Mezger¹, R. Lamerz², A.L. Gerbes², H. Arnholdt³, W. Wilmanns¹

Medizinische Klinik III¹, Medizinische Klinik II², Klinikum Großhadern; Pathologisches Institut³, Universität München; Abteilung für Klinische Hämatologie¹, Inst. für Hämatologie, GSF, München

In der Diagnostik von Aszites- und Pleurapunktaten wird die Bestimmung von Tumormarkern vor allem dazu eingesetzt, um zwischen einer benignen und einer malignen Ursache des Ergusses zu differenzieren. Dieser Ansatzpunkt hat deshalb Bedeutung, weil die konventionelle Zytologie, von der eigentlich die Beantwortung der Frage "maligne oder nicht maligne Ursache" erhofft wird, zwar eine hohe Spezifität, aber nur eine unbefriedigende Sensitivität aufweist. In der Literatur (siehe 1) werden für die Sensitivität Werte zwischen 28% und 60% angegeben, in unserer eigenen Serie wurde nur bei 28 von 96 Punktaten von Patienten mit gesicherten malignen Erkrankungen zytologisch die Diagnose "maligne Ursache" gestellt.

Der Nachweis von tumorassozierten Antigenen wird in der Diagnostik der Punktate auf zweierlei Weise eingesetzt (Abb. 1): Zum einen kann man die Tumormarker in der Flüssigkeit der Punktate quantitativ bestimmen. Hierbei werden

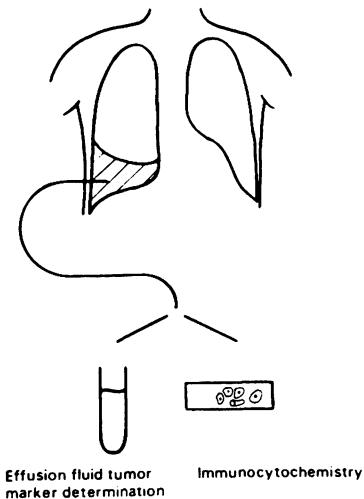


Abb. 1: Möglichkeiten der Verwendung von Tumormarkern in der Diagnostik von Aszites und Pleuraergüssen.

im allgemeinen Methoden verwendet, wie sie für die Untersuchung von Serumproben etabliert sind. Zum andern kann man mittels Immunfluoreszenz oder Immunzytochemie die Marker in den Zellen der Punktate nachweisen, heute sind vor allem Immunperoxidasetechniken gebräuchlich.

Untersuchte Antigene

In eigenen Untersuchungen beschäftigen wir uns mit den in Tab. 1 aufgeführten Antigenen. Biliary glycoprotein I (BGP I) wurde erstmals 1979 von Svenberg (2) isoliert, als dieser in menschlicher Galle nach CEA-ähnlichen Substanzen suchte. Erhöhte Serumspiegel des Antigens kommen bei benignen und malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor (3), und es konnte immunhistochemisch in Karzinomen, ebenfalls vor allem des Gastrointestinaltrakts nachgewiesen werden (4).

Tab. 1: Untersuchte Antigene, verwendete Antikörper und Teste

| | | |
|-----------|---|--|
| Kontrolle | - | AK eines Mäusemyeloms |
| CEA | - | Polyklonales IgG vom Kaninchen, 2 eigene MAK und MAK CEA-84 (Hofmann-LaRoche); RIA (2) |
| BGP I | - | Polyklonales IgG vom Kaninchen; RIA (3) |
| TPA | - | Polyklonales IgG vom Kaninchen, RIA Mallinckrodt) |
| CA 19-9 | - | MAK (CIS-ID); IRMA (Mallinckrodt) |
| CA 125 | - | MAK (CIS-ID); IRMA (Mallinckrodt) |

Immunzytochemie

Tab. 2 faßt unsere immunzytochemischen Befunde zusammen. In Aszites- und Pleuraergüssen kommen prinzipiell 5 verschiedene Zelltypen vor, nämlich Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Mesothelzellen und bei malignen Erkrankungen zusätzlich eventuell Tumorzellen. In Lymphozyten und Makrophagen waren alle 5 untersuchten Antigene nicht nachweisbar. Unsere polyklonalen Antikörper gegen CEA und BGP I sowie 2 der 3 monoklonalen Antikörper gegen CEA reagierten sowohl in benignen als auch in malignen Punktaten mit Granulozyten, was jedoch die diagnostische Verwendbarkeit der Antikörper nicht stört. Wie Abb. 2 zeigt, waren Granulozyten nämlich auch in der Peroxidasefärbung gut als solche zu identifizieren und nicht mit Tumorzellen zu verwechseln. Wahrscheinlich beruht diese Anfärbung von Granulozyten durch anti-CEA und anti-BGP I auf einer Kreuzreaktion mit NCA. NCA (non specific cross reacting antigen) ist ein dem CEA in seinen antigenen Determinanten verwandtes Glykoprotein, das in Granulozyten vorkommt (5).

Sowohl anti-CEA als auch anti-BGP I reagierten in benignen Punktaten mit keinen weiteren Zellen, insbesondere nicht mit Mesothelzellen. Mit Mesothelien reagierten dagegen OC 125 und anti-TPA. Ein Beispiel zeigt Abb. 3. Auch Kabawat

Tab. 2: Reaktionsmuster der eingesetzten Antikörper in benignen und malignen Punktaten

| | benigne | | | | maligne | | | | |
|--------------|----------|---------|--------|---------|----------|---------|--------|---------|------------|
| | Granulo. | Lympho. | Makro. | Mesoth. | Granulo. | Lympho. | Makro. | Mesoth. | Ca.-Zellen |
| anti-CEA | + | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0/+ |
| anti-BGP I | (+) | 0 | 0 | 0 | (+) | 0 | 0 | 0/+ | 0/+ |
| anti-TPA | 0 | 0 | 0 | 0/+ | 0 | 0 | 0 | 0/+ | + |
| anti-CA 19-9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/+ | 0/+ |
| anti-CA 125 | 0 | 0 | 0 | 0/+ | 0 | 0 | 0 | 0/+ | 0/+ |

Tab. 3: Häufigkeit positiver zytologischer und immunzytochemischer Befunde in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

| | n | Zytologie | + Immunozytochemische Färbungen | | | Zytologie plus Immunozytoch. |
|-----------------------------|----|-----------|---------------------------------|----------|----------|------------------------------|
| | | | CEA | BGP I | CA 19-9 | |
| Karzinome: | 75 | 24 (32%) | 18 (24%) | 14 (18%) | 18 (24%) | 44 (63%) |
| - Mamma | 30 | 5 | 8 | 4 | 2 | 16 |
| - Ovar | 14 | 11 | 0 | 2 | 8 | 12 |
| - Gastrointestinal-Trakt | 8 | 1 | 4 | 3 | 4 | 5 |
| - Lunge, klein-zellig | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| - Lunge, nicht klein-zellig | 12 | 4 | 4 | 5 | 3 | 8 |
| - Niere | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - andere | 5 | 2 | 2 | 0 | 1 | 3 |
| Mesotheliome | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Lymphome, Leukämien | 13 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Sarkome | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Benigne Erkrankungen | 26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

und Bast fanden CA 125 im Mesothel, als sie das Vorkommen des Antigens in normalen und krankhaften menschlichen Geweben immunhistochemisch untersuchten (6). Im Zusammenhang mit dem Auftreten desselben Antigens im Ovar, in Ovarialkarzinomen und im Mesothel ist es interessant, daß das Ovar und das Mesothel ontogenetisch denselben Ursprung haben, nämlich daß beide vom Coelomepithel des Embryos abstammen. TPA tritt eng gekoppelt mit den Intermediärfilamenten epithelialer Zellen auf. Da man in Mesothelzellen sowohl das Zytoskelettprotein epithelialer Zellen Zytokeratin als auch das mesenchymaler Zellen Desmin nachweisen kann (7), nimmt es nicht wunder, daß man in ihnen auch TPA findet. CA 19-9 färbte in benignen Punktaten keinerlei Zellen an.

Unterschiede zu diesen Befunden ergaben sich bei malignen Erkrankungen nur, wenn ein Karzinom vorlag. Beispiele zeigen die Abb. 4 und 5. Nicht karzinomatöse Tumorzellen waren durch alle verwendeten Antikörper nicht angefärbt. Nur in Punktaten bei Karzinomen fanden sich Zellen mit durch anti-BGP I bzw. anti-CA 19-9 markierten Vakuolen (Abb. 6). Nach der Morphologie dieser Zellen nehmen wir an, daß es sich um Mesothelzellen handelt, die das Antigen aus der Ergußflüssigkeit oder von zugrundegehenden Karzinomzellen aufgenommen haben. Wie auch in immunhistochemischen Studien anderer Untersucher (8), fand sich eine ausgeprägte Heterogenität der Expression von CA 19-9 innerhalb einer Karzinomzellpopulation (Abb. 7). Soweit sich das nach morphologische Kriterien beurteilen läßt, färbte anti-TPA fast alle Karzinomzellen, OC 125 die Tumorzellen vor allem bei Ovarialkarzinomen und seltener auch bei anderen Karzinomen. Da beide Antikörper, anti-TPA und OC 125, aber auch mit Mesothelzellen in benignen Punktaten reagierten, ließ sich diese Reaktion nicht diagnostisch nutzen.

Für die Diagnostik verwendbar waren somit nur anti-CEA, anti-BGP I und anti-CA 19-9. Bei welchen Karzinomtypen sich mit welchen Antikörpern Tumorzellen nachweisen ließen, und wie die immunzytochemische Diagnostik im Vergleich zur zytologischen Befundung abschnitt, zeigt Tab. 3. Die Zytologie erbrachte in etwa einem Drittel der Fälle einen positiven malignen Befund und war 100%ig spezifisch für Malignität. Immunzytochemisch positive Befunde ergaben sich nur bei Karzinomen, und zwar vor allem bei Mammakarzinomen, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen und gastrointestinalen Karzinomen. Zusätzlich reagierten anti-BGP I mit 2 und anti-CA 19-9 mit 7 von 14 Ovarialkarzinomen.

Trotz dieser prinzipiellen Ähnlichkeit der 3 Antikörper ergaben sich im Einzelfall doch deutliche Unterschiede. Die Sensitivität der immunzytochemischen Diagnose eines Karzinoms lag mit 24% für CEA, 18% für BGP I und 24% für CA 19-9 niedrig. Doch dadurch, daß sich die 3 Antikörper ergänzten, konnten Tumorzellen in 20 von 51 karzinomatösen Punktaten nachgewiesen werden, in denen die morphologische Diagnose "kein Hinweis für Malignität" oder "fraglicher Befund" gelautet hatte. Dadurch konnte die Sensitivität der Diagnose

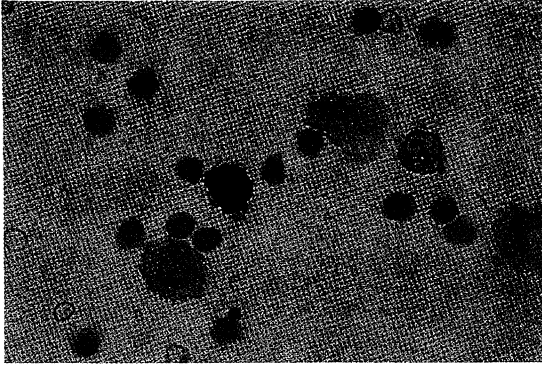


Abb. 2: Pleurapunktat, polyklonales anti-CEA: Markierter neutrophiler (re) und eosinophiler (li) Granulozyt.

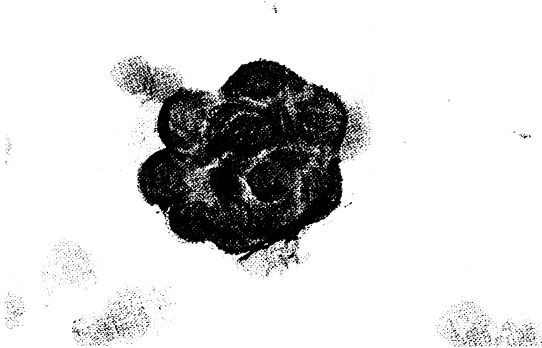


Abb. 3: Aszitespunktat, Ovarialfibrom, OC 125: Markiertes Mesothelzellproliferat.

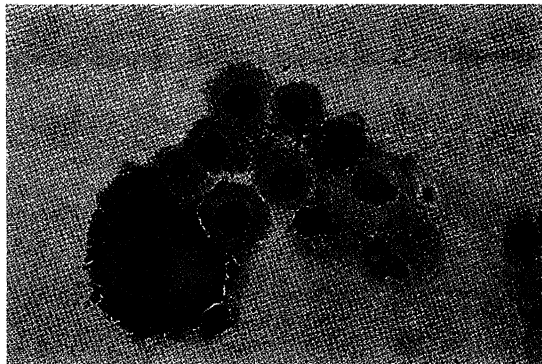


Abb. 4: Pleurapunktat, Mammakarzom, anti-BGP I: Markierte Karzinomzelle, negative Mesothelien und Makrophagen.

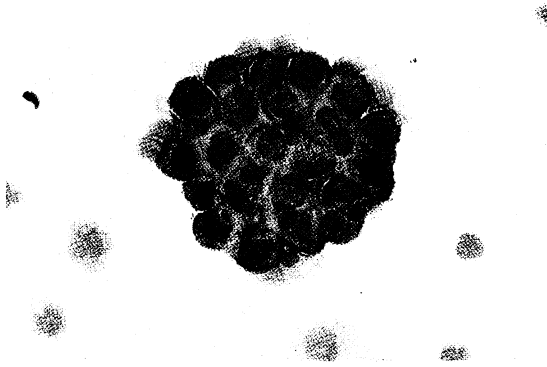


Abb. 5: Pleurapunktat, Magenkarzinom, anti-CEA: Markierter Tumorzellverband.

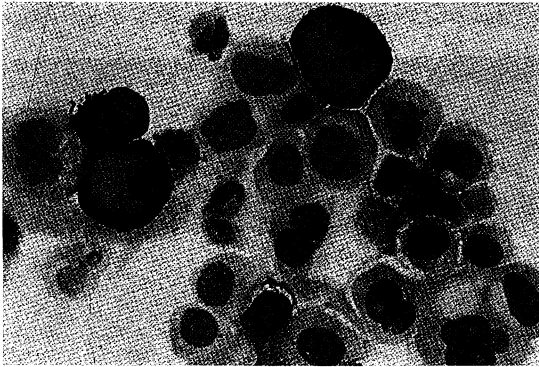


Abb. 6: Aszitespunktat, Magenkarzinom, anti-CA 19-9: Heterogene Markierung der Tumorzellen.

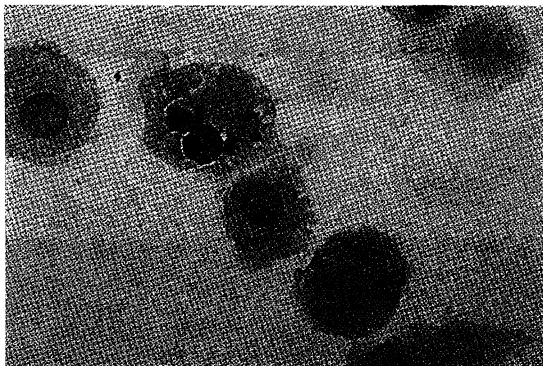


Abb. 7: Pleurapunktat, Mammakarzinom, anti-BGP I: Markierte Zytoplasmavakuolen in Mesothelien.

eines Karzinoms von 32% auf 63%, also auf fast das Doppelte gesteigert werden. Die Sensitivität unserer zytologischen Diagnostik lag mit etwa 30% im Vergleich zu anderen Studien eher niedrig, obwohl wir uns der Mithilfe zweier erfahrener Pathologen versichert hatten. Das mag mit dem hohen Anteil an Mammakarzinomen und Lymphomen in unserer Serie zusammenhängen. Bei diesen Erkrankungen war bei uns wie auch bei anderen Untersuchern die Trefferquote der zytologischen Diagnostik besonders ungünstig. Vielleicht waren unsere Pathologen auch etwas zurückhaltend mit der Diagnose "maligne", was allerdings auch zu einer 100%igen Spezifität führte. Jedoch auch wenn andere Befunder die Diagnose "maligne" im konventionell gefärbten Präparat großzügiger gestellt hätten, erscheint uns die objektive Methode der Erkennung von Tumorzellen durch den Nachweis von Tumormarkern eine wertvolle Ergänzung der subjektiven Einflüssen unterworfenen konventionellen Zytologie zu sein.

Marker in der Flüssigkeit der Punktate

Die Ergebnisse der Bestimmungen der Tumormarker in der Flüssigkeit der Punktate zeigen die Abb. 8 und 9. Für CEA und BGP I sowohl im Aszites als auch im Pleuraerguß und für CA 19-9 und TPA im Aszites ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten in benignen und malignen Punktaten, für CA 19-9 und TPA im Pleuraerguß und für CA 125 in beiden Flüssigkeiten lagen die Werte in malignen Punktaten zwar tendenziell höher, dieser Unterschied ließ sich jedoch statistisch nicht sichern. Für die Unterscheidung gutartiger und bösartiger Erkrankungen legten wir cut-off-Werte anhand von ROC-Kurven (Abb. 10 und 11) so fest, daß sich die größte Signifikanz der Unterscheidung benigne/maligne ergab. Für CEA lag der günstigste Grenzwert bei 3 ng/ml, für BGP I bei 10 U/ml, für CA 19-9 bei 30 U/ml und für TPA im Aszites bei 2000 U/l.

Die Spezifität der Unterscheidung benignen und malignen Punktate betrug bei den cut-off-Werten zwischen 88% und 100% für die verschiedenen Marker, unterschiedlich in Pleuraergüssen und Aszites, die Sensitivität lag zwischen 20% und 50% (Abb. 10 und 11). Für TPA lag die Sensitivität im Aszites zwar sogar bei 60%, die Spezifität jedoch nur bei 84%, und der positive prädiktive Wert nur bei knapp 90% bei einer Prävalenz maligner Erkrankungen in unserer Serie von knapp 70%. Der Wert der Bestimmung dieses Markers erschien uns deshalb fraglich.

Für CEA fanden sich oberhalb des cut-off's liegende Werte vor allem bei Mamma-, gastrointestinalen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, für BGP I außer bei Karzinomen auch bei Sarkomen und Lymphomen, für CA 19-9 hauptsächlich bei gastrointestinalen Karzinomen, und für TPA unabhängig vom Tumortyp. Zur Unterscheidung benigne/maligne ergänzten sich die Marker somit, und eine Kombination der Bestimmung von CEA, BGP I und CA 19-9 war in der Lage, in 49 von 74 malignen Fällen das Vorliegen eines Tumors zu erkennen, das

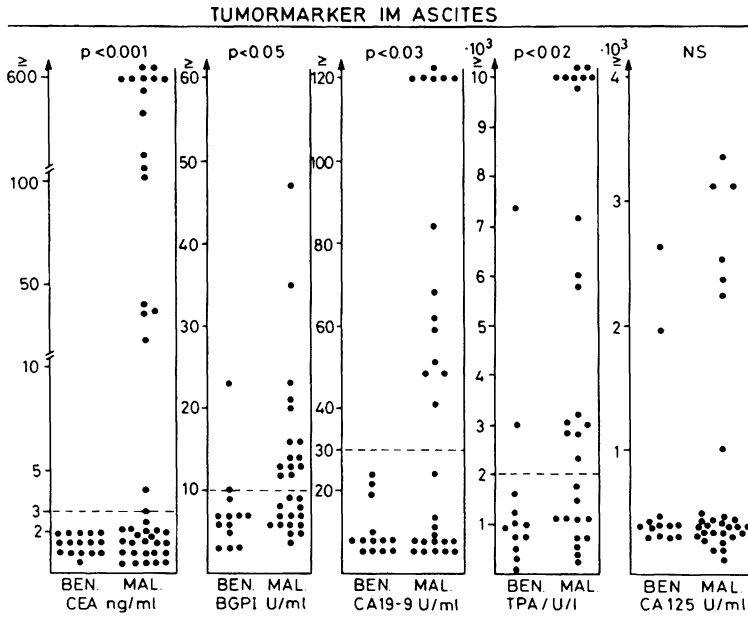


Abb. 8: Tumormarkerwerte in der Flüssigkeit von 57 Aszitespunktionen.

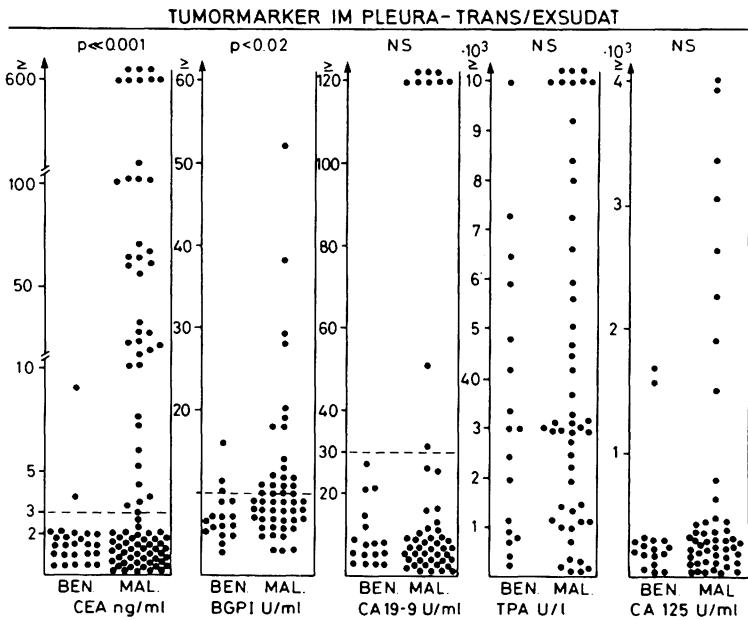
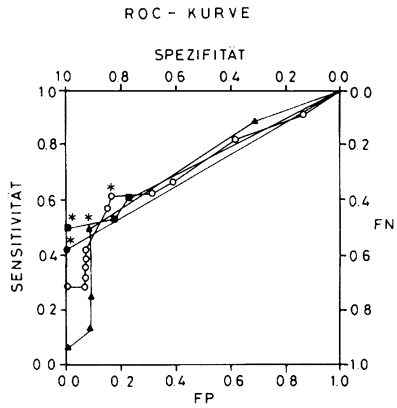


Abb. 9: Tumormarkerwerte in der Flüssigkeit von 111 Pleurapunktionen.

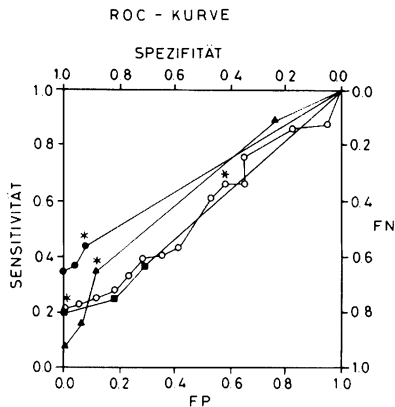
TUMORMARKER IM ASCITES



| MARKER | N | Gr.W* | p | Sens. | Spez. | Präv. | Pr.W+ | Pr.W- |
|--------|----|---------|------|-------|--------|-------|--------|-------|
| CEA | 57 | 3ng/ml | 0.01 | 41,5% | 100.0% | 71,9% | 100.0% | 40.0% |
| BGP I | 41 | 10U/ml | 0.05 | 50.0% | 92.3% | 68.3% | 93.3% | 46.2% |
| CA19-9 | 41 | 30U/ml | 0.01 | 50.0% | 100.0% | 68.3% | 100.0% | 48.1% |
| TPA | 41 | 2000U/l | 0.05 | 60.7% | 84.6% | 68.3% | 89.5% | 50.0% |

Abb. 10: Statistische Auswertung der Daten von Abb. 8 und 9.

TUMORMARKER IM PLEURA - TRANS / EXSUDAT



| MARKER | N | Gr.W* | p | Sens. | Spez. | Präv. | Pr.W+ | Pr.W- |
|--------|-----|---------|------|-------|--------|-------|--------|-------|
| CEA | 111 | 3ng/ml | 0.01 | 44.2% | 92.0% | 77,5% | 95.0% | 32.4% |
| BGP I | 66 | 10U/ml | N S | 34.7% | 88.2% | 74.2% | 89.5% | 31.9% |
| CA19-9 | 66 | 30U/ml | N S | 20.4% | 100.0% | 74.2% | 100.0% | 30.4% |
| TPA | 66 | 2000U/l | N S | 67.3% | 41.2% | 74.2% | 76.6% | 30.4% |

Abb. 11: Statistische Auswertung der Daten von Abb. 8 und 9.

sind 66%, und bei 28 benignen Punktaten ergab sie nur 1 falsch-positives Resultat, das bedeutet eine Spezifität von 96%. Das sind Werte, die im Vergleich zur zytologischen Diagnostik doch ganz beachtlich sind.

Zwischen dem immunzytochemischen Nachweis eines Antigens und dem Auftreten hoher Werte desselben Markers in der Flüssigkeit bestand ein Zusammenhang, jedoch fanden sich auch immunzytochemisch positive Befunde bei niederen Markerwerten und umgekehrt.

Abb. 12 zeigt die Medianwerte, die 10. und die 90. Perzentile der Marker in Aszites und Pleurapunktaten getrennt für benigne und maligne Erkrankungen. Es fällt auf, daß die

TUMORMARKER IM TRANS/EXSUDAT UND ASCITES

| M A R K E R | N | 10.PZ | MEDIAN | 90. PZ | SIGNIFIKANZ |
|-------------|---|-------|--------|--------|-------------|
| CEA PL | B | 25 | <2,0 | <2,0 | *** |
| | M | 86 | 1,2 | 2,7 | |
| As | B | 16 | <2,0 | <2,0 | *** |
| | M | 41 | 1,2 | 2,6 | |
| BGP PL | B | 17 | 2,1 | 7,1 | ** |
| | M | 49 | 4,1 | 8,6 | |
| As | B | 13 | 1,6 | 6,6 | * |
| | M | 28 | 4,7 | 10,0 | |
| CA-19-9 PL | B | 17 | 1,4 | 7,1 | NS |
| | M | 49 | 3,7 | 7,8 | |
| As | B | 13 | 1,3 | 6,5 | ** |
| | M | 28 | 4,2 | 27,6 | |
| TPA PL | B | 17 | 365,2 | 2749,2 | NS |
| | M | 49 | 345,6 | 3489,8 | |
| As | B | 13 | 260,0 | 1000,0 | ** |
| | M | 28 | 459,9 | 3377,5 | |
| CA-125 PL | B | 17 | 48,5 | 237,5 | NS |
| | M | 49 | 54,5 | 276,5 | |
| As | B | 13 | 228,9 | 344,5 | NS |
| | M | 28 | 186,7 | 369,2 | |

PL=PLEURA-TRANS/EXSUDAT; AS=ASCITES; B=BENIGNE, M=MALIGNE
 * < 0,05; ** < 0,02/0,01; *** < 0,005/0,001

Abb. 12: Medianwerte, 10. und 90. Perzentile der in den Abb. 8 und 9 gezeigten Daten.

Werte in benignen Punktaten für CEA, CA 19-9 und BGP I im Bereich der für die entsprechenden Antigene im Serum auftretenden Spiegel liegen. TPA und CA 125 zeigen dagegen auch in benignen Punktaten vielfach höhere Spiegel, als sie im Serum bei gutartigen Erkrankungen normalerweise auftreten.

ten. Dies erscheint uns aus zwei Gründen wichtig: Zum einen wurde im Referat von Schröck et al. (9) die Erwartung geäußert, daß sich aus dem Vergleich der Werte von TPA und CA 125 im Serum bzw. im Aszites Hinweise auf das biologische Verhalten und die Ausbreitung von Ovarialkarzinomen ziehen ließen. Nach unseren Ergebnissen scheint dies nicht möglich. CA 125 und TPA werden nicht nur von Karzinomzellen, sondern auch von Mesothelzellen gebildet, und hohe Spiegel beider Antigene im Aszites können Ausdruck sowohl einer großen Tumormasse im Peritonealraum als auch einer reaktiven Proliferation des Mesothels sein.

Die Arbeitsgruppe von Klapdor hat umfangreiche Untersuchungen über die Serumspiegel von CA 125 bei verschiedenen benignen Erkrankungen durchgeführt (10). Erhöhte Serumspiegel fanden sich selten bei extraabdominalen benignen Erkrankungen, aber häufiger bei Leberzirrhose und bei chronisch entzündlichen Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms. Wir vermuten, daß bei den letztgenannten Erkrankungen CA 125 aus bei Aszites (Leberzirrhose) oder Entzündung (M.Crohn, Colitis ulcerosa) proliferierendem Mesothel stammt.

Korrelation Serum-/Punktat-CEA

Bei 94 Patienten wurden gleichzeitig die CEA-Spiegel im Serum und in der Punktatflüssigkeit gemessen (Abb. 13). Zwar

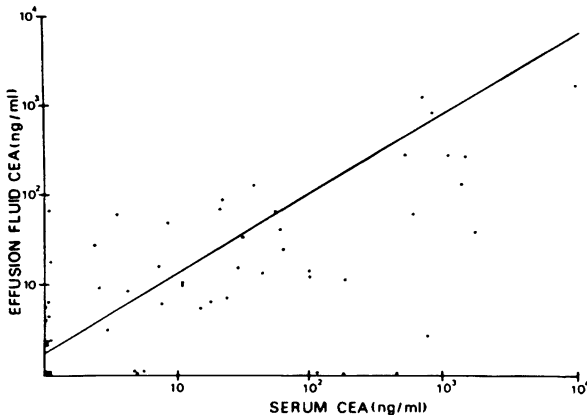


Abb. 13: Vergleich Serum-CEA/Punktat-CEA bei 94 Patienten, Regressionsgerade ($\lg y = x + 0.1728$).

zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation beider Werte, doch bei zahlreichen Patienten fand sich ein im Normbereich liegendes Serum-CEA bei einem Punktat-CEA, das hinweisend für Malignität war, oder ein erhöhtes Serum-CEA bei einem Punktat-CEA unter 10 ng/ml. Somit läßt sich im Einzelfall die Bestimmung des Tumormarkers im Aszites oder Pleuraerguß nicht durch diejenige im Serum ersetzen. Möglicherweise ist die Konstellation: CEA im Serum niedrig, im Aszites bzw. Pleuraerguß hoch hinweisend für eine anteilig große Tumormasse im Peritonealraum bzw. eine Pleurakarzinose.

Zusammenfassung

Die tumorassoziierten Antigene CEA, BGP I, TPA, CA 19-9 und CA 125 wurden radioimmunologisch in der Flüssigkeit und immunzytochemisch in den Zellen von Aszites- und Pleurapunktaten von 36 Patienten mit benignen und 127 Patienten mit malignen Erkrankungen bestimmt. Werte in der Punktatflüssigkeit oberhalb eines Grenzwerts von 3 ng/ml für CEA, von 10 U/ml für BGP I und von 30 U/ml für CA 19-9 wiesen mit einer Spezifität zwischen 92% und 100% und einer Sensitivität zwischen 20% und 50% auf eine maligne Ätiologie des Ergusses hin. Der immunzytochemische Nachweis von CEA, BGP I oder CA 19-9 war spezifisch für das Vorliegen eines Karzinoms und konnte in insgesamt 45% aller Punktate bei Karzinompatienten geführt werden. Durch eine Kombination der herkömmlichen zytologischen mit einer immunzytochemischen Untersuchung der Punktate konnte in 63% der Fälle das Vorliegen eines Karzinoms richtig erkannt werden, bei alleiniger zytologischer Befundung dagegen nur in 32%. Der diagnostische Nutzen der Bestimmung von TPA und CA 125 erscheint gering, da beide Antigene auch in benignen Mesothelzellen gefunden wurden und zwischen den Spiegeln in benignen und malignen Punktaten statistisch nicht oder nur gering signifikante Unterschiede bestanden.

Literatur

- 1) Mezger, J., Lamerz, R., Arnholdt, H., Huhn, D., Wilmanns, W.: Tumormarker in der Diagnostik von Aszites- und Pleurapunktaten. *Onkologie* 9, 1986 in press
- 2) Svenberg, T.: Carcinoembryonic antigen-like substances of human bile. Isolation and partial characterization. *Int.J.Cancer* 17, 1976, 588-596
- 3) Lamerz, R., Stieber, P.: Radioimmunologie detection of biliary glycoprotein-like antigen (BGP I) in sera of healthy subjects and patients with benign and malignant gastrointestinal disease. XIII Annual Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, Paris/France 1985, Abstract No. 17
- 4) Lamerz, R., Reischle, Ch., Stieber, P., Wiebecke, B.: Occurrence of biliary glycoprotein-like antigen (BGP I) in normal fetal and adult, inflammatory and cancerous tissues. XIII Annual Meeting of the International Society für Oncodevelopmental Biology and Medicine, Paris/France 1985, Abstract No. 18
- 5) Burtin, P., Roubertie, P., Chavanel, G., Sabine, M.C., Hirsch-Marie, H.: New data on NCA2. In: *Protides of the Biological Fluids*, Ed.H. Peeters, 24.Coll., Brügge 1976, *Protides and Related Subjects*, Vol.24, Pergamon, Oxford 1976, 447-449
- 6) Kabawat, S.E., Bast, R.C., Bhan, A.K., Welche, W.R., Knapp, R.C., Colvin, R.B.: Tissue distribution of a coelomic epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *J.Lab.Invest.* 48, 1983, 42A

- 7) LaRocca, P.J., Rheinwald. J.G.: Coexpression of simple epithelium keratins and vimentin by human mesothelium and mesothelioma in vivo and in culture. Cancer Res 44, 1984, 2991-2999
- 8) Dietel, M., Arps, H., Klapdor, R.: Morphologisch-klinische Korrelation der Tumormarker CA 19-9, CA 125 und CEA bei Pankreaskarzinomen. In: H. Greten, R. Klapdor (Hrsg.): Neue tumorassoziierte Antigene - Zwei Jahre klinische Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 78
- 9) Schröck, R., Hafter, R., Graeff, H., Schmid, L.: Die simultane Bestimmung von CA 125 und D-Dimer im Plasma und Aszites beim Ovarialkarzinom. Onkologie 8, 1985, 260-262
- 10) Klapdor, R., Klapdor, U., Bahlo, M., Greten, H.: CA 19-9 in der Diagnostik und Differentialdiagnostik des exkretorischen Pankreaskarzinoms, 2. Mitteilung. Tumordiagnostik und Therapie 5, 1984, 161-165

Für die Autoren:

Dr. J. Mezger
Medizinische Klinik III
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15
8000 München 70