

Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern

Sensible use of tumor markers

Petra Stieber* und Volker Heinemann

Institut für Klinische Chemie, Medizinische Klinik III,
Klinikum der Universität München, Campus
Großhadern, München, Deutschland

Zusammenfassung

Als Tumormarker werden heute alle nachweisbaren oder messbaren Substanzen zusammengefasst, die auf einen Tumor hinweisen oder zu seiner Charakterisierung und Messung seiner Ausbreitung und Therapieansprechen beitragen können. Humorale zirkulierende Tumormarker-substanzen als Vorstufen normaler Antigene, ektopisch gebildete Hormone oder Enzyme, ontogenetisch alte reaktivierte Antigene, hybridom-definierte Muzine und Zytokeratine sind unter den Tumormarkern von besonderem Interesse.

Es gibt bis heute keinen tumorspezifischen Biomarker, alle bislang bekannten Tumormarker sind physiologisch beim Menschen im Blut nachweisbar. Ihre diagnostische Bedeutung liegt mehr in der Quantität denn in der Qualität. Die gemessene Tumormarkerkonzentration reflektiert Tumormasse und -ausbreitung und ist primär von der Tumorblutversorgung abhängig. Im Einzelnen stellt sie ein integrales Maß aus der im Tumor vorhandenen Tumormarker-Expression, -Synthese, -Freisetzung, dem im Organismus ablaufenden Tumormarker-Katabolismus und der Tumormarker-Exkretion dar. Tumormarker-Änderungen ohne Korrelation zur Tumormasse können deshalb auch durch Störungen von Katabolismus und der Exkretion (Leber-, Niereninsuffizienz), durch Freisetzung infolge invasiver diagnostischer Maßnahmen (Endoskopie, Biopsie, Katheterisierung) oder durch akute Therapieeinwirkung (Operation, Radio-, Chemotherapie) auftreten.

Wegen Standardisierungsproblemen zwischen gleichen Tumormarker-Tests verschiedener Hersteller, muss bei einer punktuellen Diagnostik, z.B. mittels PSA die Interpretation immer auf den assayspezifischen Referenz-

angaben erfolgen und bei Verlaufsbestimmungen eines Patienten der gleiche Test vom selben Hersteller (evtl. im gleichen Labor bestimmt) herangezogen werden, das Testergebnis ist zusammen mit dem jeweils verwendeten Test und Hersteller anzugeben.

Von den potenziellen Indikationen für den Einsatz zirkulierender Tumormarker ist die zur Früherkennung/ Screening eines Tumors bis auf die umstrittene von PSA beim Prostatakarzinom unrealistisch, die zur Tumorlokalisierung (PSA; HTG) und für die Diagnose begrenzt, die für die Prognose zunehmend von Bedeutung und die für die Therapie-Überwachung und Rezidiverkennung die meist verwandte, im Kontext mit endoskopischen und bildgebenden Verfahren.

Unter kritischer Auswahl von Tumormarkern nach Ziel-tumor, bei Verlaufsbestimmungen unter Verwendung der gleichen Tests und unter Berücksichtigung eines verwertbaren Informationsgehalts leisten Tumormarker einen wichtigen Beitrag zur Diagnostik, Prognosefindung, Beurteilung der Therapieantwort und Rezidiverkennung. Die Qualität des Untersuchers geht besonders auf dem Sektor der onkologischen Labordiagnostik signifikant in die Qualität des erhobenen Befundes ein.

Schlüsselwörter: Einflussgrößen; Indikationen; Interpretation; Methodenabhängigkeit; Nachsorge; onkologische Biomarker; Primärdiagnose; Prognose; Screening; Sensitivität; Spezifität; Störgrößen; Therapiekontrolle; Tumormarker.

Abstract

Tumor markers refer to all detectable and measurable analytes which are able to indicate a solid tumor or contribute to its characterization or judgment concerning tumor spread and therapy efficacy. Among the markers, humoral circulating tumor substances, such as precursors of normal antigens, ectopically produced hormones or enzymes, ontogenetic old reactivated antigens, hybridoma-defined mucins and cytokeratins are of special interest. Up to now, no tumor specific biomarker has been detected, all markers known so far are physiological components of blood; thus, their diagnostic capacity is more related to quantity than to quality. The tumor marker concentration depends on the tumor blood supply and reflects tumor mass and tumor spread as a sum of mark-

*Korrespondenz: Dr. med. Petra Stieber, Institut für Klinische Chemie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, Marchioninistr. 15, 81366 München, Deutschland
Tel.: +49 (089) 7095-3115
Fax: +49 (089) 7095-6298
E-Mail: Petra.Stieber@med.uni-muenchen.de

er expression, synthesis, release, the catabolism of the organism, as well as the marker excretion. Changes in biomarker levels without correlation to tumor load can be due to impairment of the liver and kidney function or due to invasive diagnostic methods (endoscopy, biopsy, ureteral catheter) or due to acute reactions on treatment (surgery, radio-chemotherapy). Due to problems with standardization between assays from different producers measuring the same antigen, interpretation of biomarkers of single measurements, such as PSA (prostate specific antigen), must be performed using assay specific reference ranges and interpretation of serial measurements must be performed using the identical assay. The test result has to be indicated together with the assay used (kit and producer). Among the potential indications for tumor marker determinations, the early detection or screening of a tumor is unrealistic – except PSA in prostate cancer detection. In rare cases, biomarkers can be helpful in tumor localization (HTG (human thyroglobulin), PSA) and support of primary diagnosis, the knowledge about their prognostic relevance is increasing, the most widely used indication is therapy control and follow-up care in context with medical imaging. Provided that markers are critically selected following the localization of the tumor, that serial determinations are performed using the identical assay and that the clinical question is relevant, tumor markers contribute to a significant degree to diagnosis, prognosis, therapy control and early detection of metastatic or recurrent disease. Especially in the field of diagnostic oncology, the quality of the investigator is significantly linked to the quality of the test result.

Keywords: dependency on kit used; follow-up care; indications; influencing factors; interfering factors; interpretation; oncological biomarker; primary diagnosis; prognosis; screening; sensitivity; specificity; therapy control; tumor marker.

Einleitung

Diagnostische Maßnahmen haben in der Onkologie – wie in jeder anderen medizinischen Disziplin auch – das Wunschziel, mit möglichst wenig Belastung für den Patienten ein Optimum an Information zu erhalten. Somit wird der Bestimmung der sogenannten „Tumormarker“ als minimal invasive, schnelle, reproduzierbare und wenig kostenintensive Untersuchungsmethode bei Tumorerkrankungen seit vielen Jahren großes Interesse entgegengebracht.

Was wird als Tumormarker bezeichnet?

Für die Diagnostik wäre es ideal, wenn eine Zelle erst nach ihrer malignen Transformation Signalsubstanzen in genügender Konzentration in das Blut sezernieren würde und wenn man darüber hinaus durch deren Nachweis den Ursprungsort eines Tumors feststellen könnte.

Trotz intensiver Forschung gibt es bis heute keinen solchen Tumormarker im eigentlichen Sinne. Alle derzeit bekannten onkologischen Biomarker sind auch bei gesunden Personen immer im Blut nachweisbar, das heißt, Marker mit einhundertprozentiger Tumor-Spezifität (bei benignen Erkrankungen und gesunden Personen nicht nachweisbar) wurden bis heute nicht entdeckt. Darüber hinaus ist das Ausmaß der Freisetzung von Biomarkern bei soliden Karzinomen zumindest in den frühen Tumorstadien nicht so deutlich ausgeprägt, dass sich die Konzentrationen von denjenigen gesunder Personen generell abheben würden. Daraus resultiert eine Überlappung der Kollektive Tumorkranker mit Nicht-Tumorkranken und eine Sensitivität, die nie 100% erreicht (Abbildung 1).

Dass man bis heute trotz wesentlich sensitiverer biochemischer Technologien keinen solch einhundertprozentigen Tumormarker entdeckt hat, ist enttäuschend, spiegelt aber den äußerst komplexen pathophysiologischen Hintergrund von Tumorerkrankungen wider und ist somit nicht erstaunlich. Realistisch betrachtet bedeutet das, dass man derzeit zumindest schon die dominantesten Parameter entdeckt hat, die Vernetzung und Interpretation der Parameter aber noch zu wünschen lässt.

Diejenigen Parameter, die trotz dieses problematischen Hintergrundes in der Medizin als Tumormarker bezeichnet werden, sind im Blut und/oder in anderen Körperflüssigkeiten zirkulierende Makromoleküle – zumeist Proteine mit einem Kohlenhydrat- oder Lipidanteil – deren Auftreten und Konzentrationsänderungen mit dem Entstehen und dem Wachstum von malignen Tumoren eines Individuums in gewisser Beziehung stehen. Tumormarker werden in oder auf Tumorzellen beziehungsweise durch Induktion anderer Zellen gebildet und gelangen als zirkulierende Antigene in Körperflüssigkeiten wie Blut, Aszites oder Pleuraexsudat.

Die derzeit in der Routinediagnostik eingesetzten Analyte können zusammengefasst werden in ontogenetisch alte reaktivierte Antigene, wie die vor über 40 Jahren als erste onkologische Biomarker entdeckten onkofetale Antigene AFP und CEA, biosynthetisch aberrierende Vorstufen normaler Antigene, z.B. Blutgruppensubstanzen (CA 19-9, CA 242), in ektopisch gebildete normale Antigene, z.B. Hormone (HCG, ProGRP, PTH, Calcitonin, u.a.), Enzyme (PSA, NSE, TK, PHI), hybridom-definierte Muzin-Substanzen wie MUC-1 Antigene (CA 15-3, MCA, CA 549, TAG-12, CA 27.29, BR) oder andere (CA 125, CA 72-4), Zytokeratine (CYFRA 21-1, TPA, TPS) u.a. (Paraproteine, β 2-Mikroglobulin, SCCA, HTG).

Verglichen mit den seit vielen Jahren bestens etablierten objektiven Kriterien zur Beurteilung der Wertigkeit neuer therapeutischer Möglichkeiten – existieren nur spärliche Richtlinien zur Beurteilung der Effektivität diagnostischer Maßnahmen in der Onkologie. Insbesondere gibt es keinerlei verpflichtende Kriterien, die vor der Einführung eines neuen diagnostischen Mediums oder Analyten erfüllt sein müssen. Das hat zur Konsequenz, dass aufgrund einer rasanten Entwicklung seitens der Industrie den betreuenden Ärzten eine immer größere Anzahl

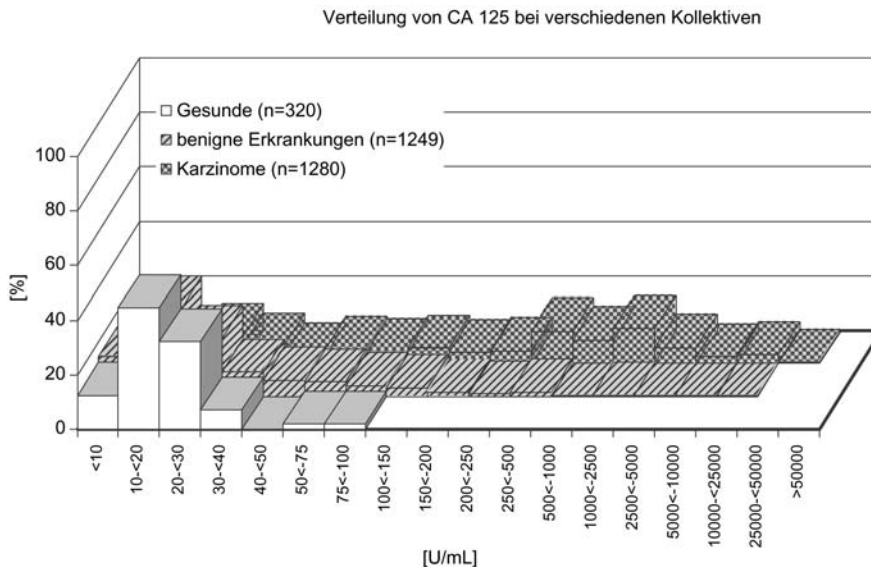


Abbildung 1 Verteilung von CA 125 als Beispiel für die Überlappung innerhalb der Kollektive von gesunden Kontrollpersonen, Patienten mit benignen Erkrankungen und Patienten mit Karzinomen.

schnell erhältlicher diagnostischer Tests zur Verfügung steht, deren Nutzen häufig unzulänglich belegt ist.

Diese Übersicht soll Hilfestellungen bei der Fragestellung, Auswahl und Interpretation der wichtigsten Tumormarker geben.

Qualitätsmerkmale von Tumormarkern

Der diagnostische Wert eines Tumormarkertests ist durch seine Empfindlichkeit (Sensitivität) und seine Spezifität charakterisiert.

Die **Sensitivität** eines Tumormarkers gibt den Prozentsatz richtig-positiver Ergebnisse bei Vorhandensein eines Tumors an. Angaben über die Empfindlichkeit sind nur dann zuverlässige Kriterien, wenn die Stadien einer Tumorerkrankung gut definiert sind.

Die **Spezifität** eines Tumormarkers gibt an, bei wie viel Prozent der Gesunden beziehungsweise von benignen Erkrankungen Betroffenen (Nicht-Tumorkranken) das Testergebnis richtig-negativ ausfällt. Sie ist also umso höher, je niedriger der Prozentsatz falsch-positiver Befunde ist. Angaben über die Spezifität geben nur dann eine zuverlässige Aussage, wenn die Kontrollgruppe genau charakterisiert ist und auch je nach klinischer Fragestellung die klinisch relevante Kontrollgruppe untersucht wurde. Dabei stellt ein klinisch und klinisch-chemisch unauffälliges Normalkollektiv eine Art Basisuntersuchung dar. Neben vieler organbezogener benigner Erkrankungen müssen letztendlich zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik einer Tumorerkrankung auch Angaben über alle anderen malignen Erkrankungen vorhanden sein. Hintergrund für diese hohe diagnostische Anforderung in der Labormedizin ist die Matrix Blut, die im

Gegensatz zu den beiden anderen diagnostischen Einheiten in der Onkologie, der Radiologie und der Pathologie, keinen primären Organbezug als diagnostischen Ausgangspunkt bietet.

Der sogenannte „Cut-off“ bezeichnet den angenommenen oberen Grenzwert eines Tumormarkers bei gesunden Personen beziehungsweise bei den differentialdiagnostisch relevanten benignen Erkrankungen. Die Festlegung dieses Cut-offs bestimmt in Abhängigkeit von der Spezifität eines Markers dessen Sensitivität (Abbildung 1). Der Cut-off oder Grenzwert ist keine starre Grenze und kann je nach der Intention verändert werden. Will man zum Beispiel möglichst viele Tumorprieten erfassen, sollte der Grenzwert eher tiefer angesetzt werden. Man nimmt dafür allerdings zwangsläufig eine erhöhte Rate falsch-positiver Ergebnisse in Kauf. Will man dagegen sichergehen, dass ein positives Testergebnis mit größter Wahrscheinlichkeit einen Tumor anzeigt, so ist der Grenzwert entsprechend hoch festzusetzen. In diesem Falle erhält man relativ viele falsch-negative Ergebnisse.

Hieraus geht zunächst hervor, dass die diagnostische Wertigkeit von Tumormarkern bei einer einmaligen Untersuchung in hohem Maße von der Festlegung des Cut-offs abhängig ist und nicht überinterpretiert werden sollte. Jeder Cut-off ist mit großer Wahrscheinlichkeit für den einzelnen Patienten falsch, da das Ausmaß der Freisetzung onkologischer Biomarker sehr individuell ist und somit ein allgemeiner Cut-off dem Individuum nicht gerecht werden kann. Daher kann ein solcher Grenzwert bei einer ersten Untersuchung nur als eine Art diagnostische Orientierungshilfe dienen.

Nach internationaler Vereinbarung entspricht dieser Cut-off in der Routinediagnostik der Laboratoriumsmedizin zumeist der 95ten oder 97,5ten Perzentile gesunder

Kontrollpersonen. Beim gleichen Schwellenwert sinkt bei guten Tumormarker-Testen die Spezifität nur unwesentlich gegenüber einer für die Tumorerkrankung differentialdiagnostisch wichtigen benignen Krankheitsgruppe, bei manchen Markern jedoch deutlicher bis auf 80% und weniger. Der Vergleich der Sensitivität verschiedener Teste bei der gleichen malignen Erkrankung sollte deshalb immer am gleichen Kollektiv und immer gegenüber der entsprechenden differentialdiagnostisch wichtigen benignen Erkrankung erfolgen (Richtlinien EGTM) [1].

Für die Brauchbarkeit eines Tumormarkers-Testes in der Diagnostik und insbesondere in der Screening-Situation sind weiterhin die prädiktiven Werte, das heißt Vorhersagewerte, von Bedeutung. Hierbei unterscheidet man einen positiven und einen negativen prädiktiven Wert. Der **positive Vorhersagewert** sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit innerhalb einer gemischten Kontrollgruppe bei positivem Testergebnis ein Tumor vorliegt. Der **negative Vorhersagewert** bezieht sich auf die

Tumorfreiheit, also die Wahrscheinlichkeit, bei einem negativen Testergebnis keinen Tumor zu haben. Die Spezifitäts- und Sensitivitätswerte beziehen sich auf ein homogenes Kollektiv, während die Vorhersagewerte auf einem gemischten Kollektiv beruhen. Hierbei ist wiederum die Prävalenz eines Karzinoms eine wesentliche Einflussgröße, das heißt, das Verhältnis Tumorkrank zu Nicht-Tumorkranken in dem zu untersuchenden Patientenkollektiv.

Auswahl eines geeigneten Tumormarkers

Aus der Vielzahl von beschriebenen Tumormarkern haben sich bislang nur einige in der Routine als brauchbar erwiesen (Tabelle 1) [1–5], wobei die Bestimmung mehrerer gleichbedeutender Tumormarker sinnlos ist (z.B. Kombinationen von CA 15-3 mit CA 27–29 oder CA 19-9 und CA 242). Jedes neu beschriebene tumorasso-

Tabelle 1 Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern: Schwarz: Tumormarker der ersten Wahl, zumeist als Einzelmarker ausreichend, bei zwei oder mehr schwarzen Punkten ist die Kombination der Marker empfehlenswert. Grau: Tumormarker der zweiten Wahl, der am zweithäufigsten gesteigert von dem jeweiligen Karzinom freigesetzt wird.

Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern																
Marker	CEA	AFP	CA19-9	CA72-4	CA 125	CA15-3	HER-2/neu	NSE	Pro GRP	SCC	CYFRA 21-1	HCG	PSA	Calcitonin	HTG	S100
Tumor																
Kolon	■		■													
Pankreas	■		■													
Magen	■		■	■												
Oesophagus	■									■						
HCC		■														
Gallenwege			■													
Mamma	■					■	■									
Ovar				■	■											
Zervix	■									■						
Chorion												■				
Lunge SCLC								■	■		■					
Lunge NSCLC	■									■	■					
Keimzell		■										■				
Prostata													■			
Harnblase											■					
Schilddrüse	■														■	
C-Zell	■													■		
HNO-TU	■									■	■					
mal. Melanom																■
CUP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		♂	■		■

ziierte Antigen sollte zunächst anhand des gleichen Patientenkollektivs mit bereits etablierten Parametern verglichen werden. Nur bei eindeutig besserem Sensitivitäts-Spezifitätsprofil entsprechend einer besseren oder additiven klinischen Aussagekraft sollte ein bewährter Marker durch einen neuen ersetzt werden oder aber auch zur kombinierten Bestimmung als sinnvoll erachtet werden.

In Tabelle 2 sind die wichtigsten biochemischen Eigenschaften, Referenzbereiche, Hauptindikationsgebiete sowie die möglichen Einfluss- und Störgrößen der einzelnen Tumormarker zusammengefasst, die bereits in der Routinediagnostik Anwendung finden [4, 5].

Indikationen zur Bestimmung von Tumormarkern (Tabelle 3)

Kein Screening mit Tumormarkern!

Insbesondere aufgrund der fehlenden Tumor- und Organspezifität aber auch aufgrund der starken Überlappung der Konzentrationen und der daraus resultierenden niedrigen Empfindlichkeit haben Tumormarker in der Screeningsituation (einmalige Untersuchung asymptomatischer Personen) nicht nur keinen Stellenwert, sondern sind potentiell gefährlich. Tumormarker gehören nie in ein routinemäßiges Laborprofil bei Aufnahmeuntersuchungen bzw. bei Check-up-Untersuchungen. Dem Patientenwunsch, „zum Ausschluss“ einer eventuell vorhandenen Tumorerkrankung eine Untersuchung von Tumormarkern durchzuführen, sollte ein Arzt nicht Folge leisten.

Die Begründung für diese restriktive Haltung ist, dass jeder bislang verfügbare Tumormarker (von PSA bis HER-2/neu shed antigen) bei jedem Menschen physiologisch im Blut vorkommt. Das Ausmaß der Freisetzung dieser Zellprodukte ist individuell stark unterschiedlich (individuelle Basiswerte). Ein Referenzbereich beschreibt meist die 95te oder 97,5te Perzentile der untersuchten gesunden Kontrollpersonen, hat aber in keinster Weise die Bedeutung einer Trennung von tumorfrei zu tumorkrank, d.h. dass weder ein Wert innerhalb des Referenzbereichs gleichzusetzen ist mit „kein Tumor“ noch ein Wert oberhalb dieses Referenzbereichs „Tumor“ bedeutet.

Folgendes Beispiel soll zeigen, warum die derzeit verfügbaren Tumormarker für Screeninguntersuchungen asymptomatischer Personen nicht geeignet sind.

Nehmen wir an, dass der CA 125-Test beim Ovarialkarzinom eine diagnostische Sensitivität von 50 Prozent und eine diagnostische Spezifität von 95 Prozent besitzt. Das bedeutet einerseits, dass 50 Prozent der Tumorpazienten auch im fortgeschrittenen Stadium nicht erkannt werden und andererseits, dass bei Durchuntersuchung einer Bevölkerungsgruppe von 10000 Frauen, bei denen die Erkrankung mit einer Häufigkeit von 0,5 Prozent auftritt, 25 Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfasst werden. Bei der angenommenen Spezifität von 95 Prozent würden den 25 richtig-positiven Testergebnissen allerdings

498 falsch-positive Testergebnisse gegenüberstehen (5 Prozent von 9950). Bei diesen Patientinnen einen Tumor auszuschließen, bedeutet für das Individuum eine erhebliche psychische Belastung und darüber hinaus einen erheblichen finanziellen Aufwand. Bei diesen theoretischen Ausführungen ist noch nicht die Tatsache berücksichtigt, dass CA 125 von vielen Tumoren gesteigert freigesetzt werden kann und somit als Konsequenz eine Ganzkörpertumorsuche durchgeführt werden müsste.

Ausgehend von den individuellen Basiswerten der einzelnen Personen ist die Überlappung der Werte gesunder Kontrollpersonen, verschiedenster akuter und chronischer benigner Erkrankungen (Leber, Niere, entzündliche Erkrankungen usw.) und von Karzinompatienten groß. Abbildung 1 beschreibt die Realität der Überlappung der Kollektive am Beispiel der CA 125-Werteverteilung, das gilt in mehr oder weniger starker Ausprägung für alle onkologischen Biomarker. Je nach diagnostischer Trennschärfe eines Analyten oder anders formuliert je nach Ausmaß der Beeinflussung durch nicht-maligne Erkrankungen erreichen die meisten bislang bekannten Tumormarker bei starker Freisetzung eine einhundertprozentige Tumorspezifität (CA 15-3 erreicht diese diagnostische Sicherheit bei Werten von ca. 100 U/mL, CA 19-9 erreicht diese Spezifität erst bei Werten um 20.000 U/mL, die LDH erreicht die einhundertprozentige Spezifität generell nicht). Doch selbst bei einer einhundertprozentigen Tumorspezifität bleibt es schwierig, die Lokalisation des Tumors aufgrund der Freisetzung eines bestimmten Markers zu sichern, da die meisten Karzinome zumindest im fortgeschrittenen Stadium zu einer Freisetzung mehrerer Marker führen können. Ähnlich wie in der Pathologie zählt dann das Freisetzungsmuster. Die Interpretation solcher differentialdiagnostischen Befunde erfordert allerdings derzeit noch eine große Erfahrung und sollte Spezialisten vorbehalten sein.

Aufgrund der gegebenen Organspezifität haben Thyreoglobulin und insbesondere das prostataspezifische Antigen PSA einen anderen Stellenwert. Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass auch für das Prostatakarzinom bislang nicht gesichert ist, ob dessen frühzeitige Entdeckung das Überleben der Patienten verlängern kann. Somit könnte man sich derzeit den Empfehlungen der EGTM (European Group on Tumor Markers) anschließen, die zum jetzigen Wissensstand den Einsatz von PSA als Screeningparameter nicht propagiert, es aber denjenigen asymptomatischen Männern nicht vorenthält, die aus eigenem Antrieb und insbesondere nach sorgfältiger Aufklärung die PSA-Bestimmung als Screeningparameter wünschen. In der aktuellen Situation soll auf die offizielle S3-Leitlinie verschiedener deutscher interdisziplinärer Fachgesellschaften (DGU, BDU, AUO, DKG, DKH, BPS, AWMF) zur Frage der Prostatakrebs-Früherkennung durch die PSA-Bestimmung nur nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten hingewiesen werden (www.awmf-leitlinien.de).

Tabelle 2 Wesentliche Charakteristika der wichtigsten Tumormarker.

Bezeichnung	Biochemische Eigenschaften	Molekulargewicht	HWZd	Indikationen	Bemerkung
Carcino-embryonales Antigen CEA	Glykoprotein 45–60% Kohlehydrate elektrophoretische Beta-Mobilität 6 Epitope	ca. 180000	2–8	Verlauf und Therapiekontrolle beim: Kolonrektalen Karzinom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom	Raucher zeigen in 5% Werte von 2,5–5; in 3% 5–10 und in 1% 10–20 ng/mL
Alpha-1-Fetoprotein AFP	Glykoprotein 4% Kohlehydrate elektrophoretische Alpha-1-Mobilität	ca. 70000	2–8	Schwangerschaftsüberwachung Frühentdeckung, Diagnostik, Verlauf und Therapiekontrolle bei: Primärem Leberkarzinom, + Staging bei Keinzelltumoren	
Prostata-spezifisches Antigen PSA	Glykoprotein Sekretionsprodukt der Prostata	ca. 36000	2–3	Screening, Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle beim Prostatakarzinom	Gewebspezifisch, nicht tumorspezifisch Cave: Blutentnahme vor rektaler Untersuchung, TRUS, Coloskopie, Zystoskopie, Ergometrie, Blasen-katheter in Kombination mit CEA
Cancer Antigen CA 15-3	Glykoprotein 2 MAK: 1. 115 D 8 gegen Milchfettmembran 2. DF 3 gegen Mammakarzinom- Zelllinie	1. 115 D 8: 400000 2. DF 3: 290000	5–7	Verlaufs- und Therapiekontrolle beim Mammakarzinom	Hohe Werte in der Schwangerschaft
Carbohydrate Antigen CA 19-9	Glykolipid Haptene der Lewis-a-Blutgruppen- determinante	Antigen: 36000 Muzin: 10 ⁶ D	4–8	Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle Pankreaskarzinom, cholangiocelluläres Karzinom	Marker der 2. Wahl bei kolorektalen Karzinomen Cave: Kontamination mit Speichel - > falsch hoher Wert
Cancer Antigen CA 125	Glykoprotein MAK, nach Immunisierung gegen eine Ovarialkarzinom- Zelllinie	ca. 200000	5	Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle beim Ovarialkarzinom	Freisetzung durch seröse Häute, hohe Serumwerte bei Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss jeglicher Genese
Neuronspezifische Enolase NSE	Dimer des Enzyms Enolase	ca. 87000	1	Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle beim kleinzelligen Lungenkarzinom, Neuroblastom, Apudom (u.a. Insulinom, Phäochromozytom, Karzinoid)	Blut nicht länger stehen lassen (falsch hoher Wert) Zentrifugation innerhalb 1 Stunde; beim kleinzelligen Lungenkarzinom in Kombination mit ProGRP
Human Chorion- gonadotropin HCG	Glykoprotein-Hormon, bestehend aus 2 nicht kovalent miteinander verbundenen	Alpha: 14000 Beta: 24000	0,5–1,5	Diagnostik, Staging, Verlaufs- und Therapiekontrolle bei Nicht-seminomatösen Keimzelltumoren (48–86%),	

Tabelle 2 (Continued)

Bezeichnung	Biochemische Eigenschaften	Molekulargewicht	HWZα	Indikationen	Bemerkung
Calcitonin	Untereinheiten Alpha und Beta Polypeptid mit 32 Aminosäuren	3500		testikulären oder placentaren Choriomkarzinome (100%), Blasenmolen (97%), Seminomen (Kombinationstumoren (7–14%)) Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle beim medullären Schilddrüsenkarzinom	auch für Screening von Risikogruppen und für die Diagnostik geeignet
Cancer Antigen CA 72-4	Glykoprotein TAG 72 wird mit 2 MAK erkannt 1: CC49, 2: B72-3	ca. 400000	3–7	Verlaufs- und Therapiekontrolle beim Magenkarzinom, muz. Ovarialkarzinom	bei Magenkarzinom in Kombination mit CEA und CA 19-9, Marker der 2. Wahl beim Ovarialkarzinom
Squamous Cell Carcinoma Antigen SCCA	Glykoprotein Subfraktion gegen Tumorentigen T4	48000	1	Verlaufs- und Therapiekontrolle bei Plattenepithelkarzinomen der Cervix/Uteri, des HNO-Trakts, der Lunge und des Ösophagus	Cave: Kontamination mit Haut oder Speichel -> falsch hoher Wert Hohe Werte bei Hauterkrankungen Und Niereninsuffizienz
Cytokeratin Fragment CYFRA 21-1	Fragment des Cytokeratins 19	ca. 30000	0,5	Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle beim Lungenkarzinom, HNO-Plattenepithelkarzinome Cholangiocelluläres Karzinom	Cave: Kontamination mit Haut oder Speichel -> falsch hoher Wert Hohe Werte bei Niereninsuffizienz
Pro Gastrin Releasing Peptide ProGRP	Hormon (67 Aminosäuren)	18000	1	Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle Kleinzelliges Lungenkarzinom Medulläres Schilddrüsenkarzinom	Werte bis 300 pg/mL bei Niereninsuffizienz; Blut nicht länger stehen lassen (falsch niedriger Wert)
S100	Saures Protein, Dimer α und β	21000	0,5	Therapiekontrolle beim Malignen Melanom	Cave: Starke Cerebrale Ischämie

Tabelle 3 Indikationen für die Tumormarker-Bestimmungen.

Marker	Indikationen für Tumormarker-Bestimmungen			
	Screening	Diagnose	Follow-up	Prognose
CEA	C-Zelltumore	C-Zelltumore	Kolon, Mamma, Lunge, C-Zell	Kolon, Magen, Mamma
AFP	Risikogruppen	Keimzell, HCC	Keimzell, HCC	Keimzell
CA 19-9		Pankreas	Pankreas, Gallenwege	Magen, Kolon
CA 72-4			Magen, Ovar muzinös	
CA 125			Ovar serös	Ovar serös
CA 15-3			Mamma	Mamma
HER-2/neu		Mamma	Mamma	Mamma
NSE		Lunge SCLC	Lunge SCLC, Neuroblast. TU, Apud.	Lunge
ProGRP	Lunge SCLC	Lunge SCLC	Lunge SCLC	
SCC		Lunge NSCLC	Zervix, HNO-TU, Oesophagus	
CYFRA 21-1		Lunge NSCLC, CCC	Lunge NSCLC, Harnblase	Lunge NSCLC
HCG	Risikogruppen	Keimzell, trophoblast. TU	Keimzell, trophoblast. TU	Keimzell, trophoblast. TU
PSA	Prostata	Prostata	Prostata	
Calcitonin	C-Zelltumore	C-Zelltumore	C-Zelltumore	C-Zelltumore
HTG			diff. SD-Ca	
S100			mal. Melanom	mal. Melanom

Für Risikogruppen vereinzelt relevant

Durchaus geeignet ist die Bestimmung von tumorassoziierten Antigenen in definierten Zeitabständen bei einigen Gruppen von Risikopatienten, bei denen mit einer erhöhten Krankheitshäufigkeit gerechnet werden kann (Anstieg der Prävalenz einer Erkrankung). So z.B. die AFP-Bestimmung kombiniert mit der Ultraschalluntersuchung auf Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (zwei bis dreimal pro Jahr bei Leberzirrhose, vor allem durch chronische Hepatitis B/C), die Calcitonin-Bestimmung bei Verwandten von Patienten mit familiärem medullären Schilddrüsenkarzinom (C-Zellkarzinom) bzw. einer MEN II zur Früherkennung einer inapparenten Erkrankung (heute zunehmend ersetzt durch molekulargenetische RET-Onkogen-Bestimmung).

Die derzeit verfügbaren tumorassoziierten Antigene sind zum jetzigen Kenntnisstand nicht geeignet zur Überwachung (und frühzeitigen Entdeckung eines Karzinoms) von Risikopatienten, wie Patienten mit familiärer Poliposis Coli (Kolorektales Karzinom), postmenopausalen Frauen (Ovarialkarzinom) oder Patientinnen mit familiärer Häufung bzw. genetischer Belastung eines Mammakarzinoms.

Wichtig vor der Primärtherapie eines Karzinoms

Es besteht Einigkeit darüber, dass Tumormarker nur selten einen regelrechten Beitrag in der Diagnosefindung von Tumorerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leisten können. Zum einen beruht das auf der Tatsache, dass die meisten Tumorerkrankungen, wie z.B. Mammakarzinom und Kolonkarzinom in einem nicht metastasierten Stadium entdeckt werden und die Tumormarkerfreisetzung bzw. der Gefäßanschluss häufig noch nicht

stark ausgeprägt ist. Andererseits ist die Beurteilung der Freisetzung eines Tumormarkers immer abhängig vom gewählten Grenzwert. Letztendlich kann das Vorhandensein einer prätherapeutischen tumorbedingten Freisetzung tumorassoziierten Antigene erst nach Abschluss der ersten Therapiephase (Operation und/oder Radiochemotherapie) durch Feststellung der individuellen Basiswerte beurteilt werden, dies gilt zumindest für die frühen Tumorstadien.

Vom Standpunkt der onkologischen Biomarker aus betrachtet, beginnt die Nachsorgephase mit dem Zeitpunkt der Primärdiagnose und so ist es empfehlenswert, die mit der größten Wahrscheinlichkeit von einem bestimmten Karzinom freigesetzten Tumormarker vor Therapiebeginn zu bestimmen (Tabelle 1). Dieser Erstbefund zeigt das Freisetzungsmuster des Tumors an und kann prognostische Informationen liefern (z.B. CEA beim kolorektalen Karzinom). Zusätzlich kann eine starke Freisetzung von Markern zu diesem Zeitpunkt ein Hinweis auf eine noch nicht entdeckte Fernmetastasierung und somit Indikator für ein sensitiveres bildgebendes Staging sein. Obligatorisch ist die prätherapeutische Bestimmung von AFP, HCG und LDH bei Keimzelltumoren, da diese drei Kenngrößen in das Staging in Form der S-Klassifikation eingehen.

Tumormarker in der Differentialdiagnose

Liegen bei einem Patienten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bereits Metastasen vor oder handelt es sich um unklare Raumforderungen der Leber, Lunge oder des Skelettsystems (Cancer of Unknown Primary, CUP), so können Tumormarker stufendiagnostisch wegweisend sein bzw. sogar diagnosesichernd. Das gilt für diejenigen Biomarker, die ab einem bestimmten Ausmaß der Frei-

setzung typisch für eine bestimmte Tumorerkrankung werden, d.h. Tumor- und Organspezifität erreichen.

So kann bei bestehendem Verdacht einer pathologischen Fraktur die Bestimmung von PSA bei Männern sowie der Immunelektrophorese inkl. Bence-Jones-Protein wertvolle Hinweise auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bzw. eines Plasmozytoms geben.

Des Weiteren sind diejenigen Biomarker hilfreich, deren gesteigerte Freisetzung besonders häufig mit einem bestimmten Karzinom einhergeht: hierzu gehören AFP, ProGRP, HER-2/neu und S100. Das gilt für AFP-Erhöhungen >100 ng/mL zur Differenzierung der beiden wichtigsten AFP-Tumorquellen eines hepatozellulären Karzinoms und Keimzelltumors mittels Lektin-Affinitäts-Chromatografie durch Concanavalin A (hohe Bindung beim HCC/benigner Lebererkrankung) oder einer malignen AFP-Quelle an Lens culinaris-Agglutinin (Bindung $>15\%$ spricht für Malignität). Bei einem unklaren Leberherd ermöglicht die kombinierte Bestimmung von AFP und CEA eine gute Differenzierung zwischen einem hepatozellulären Karzinom und Lebermetastasen eines anderen Primärtumors. Eine AFP-Konzentration >500 ng/mL spricht für große Wahrscheinlichkeit für ein HCC (falls ein Keimzelltumor ausgeschlossen werden kann), ein CEA >50 ng/mL spricht für Lebermetastasen eines anderen Primärtumors, wobei im Weiteren das Freisetzungsmuster mehrerer Tumormarker Aussagen zur Lokalisation des Primärtumors ermöglichen kann. Bei Vorliegen einer Raumforderung der Lunge spricht eine ProGRP-Freisetzung >500 pg/mL für ein kleinzelliges Lungenkarzinom-Differentialdiagnostisch muss sehr selten ein metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom oder metastasiertes neuroendokrines Prostatakarzinom berücksichtigt werden. Eine Freisetzung des HER-2/neu shed antigens ist bei Werten >80 ng/mL wegweisend für ein primäres Mammakarzinom, wobei diese Freisetzung in das Blut keine Korrelation zur HER2-Expression des Metastasengewebes haben muss. Gleichermaßen besteht bei einer S100-Freisetzung >1 ng/mL dringender Anhalt für ein metastasiertes malignes Melanom.

Neben bzw. zusätzlich zu diesen als Einzelmarker aussagekräftigen Parametern ist das Freisetzungsmuster weiterer Biomarker diagnostisch wegweisend. Hierbei spielt der sogenannte führende Marker eine Rolle (z.B. CA 19-9 beim Pankreaskarzinom, CYFRA 21-1 beim cholangiozellulären Karzinom, CA 125 und CA 72-4 beim Ovarialkarzinom, CA 72-4 beim Magenkarzinom usw.), aber auch die Nicht-Freisetzung (z.B. CA 15-3 und CA 125 beim kolorektalen Karzinom).

Somit ist in der Situation eines CUP im Gegensatz zu allen anderen Indikationen die Bestimmung aller häufigsten Biomarker in Kombination indiziert (CEA, AFP, CA125, CA 19-9, CA 72-4, CA 15-3, CYFRA 21-1, NSE, ProGRP, SCCA, S100, HER-2/neu, Thyreoglobulin, Bence-Jones-Protein und bei Männern PSA), wobei man je nach Lokalisation der Metastasierung auch stufendiagnostisch vorgehen kann.

Werte nach der Ersttherapie sehr wichtig

Die Bestimmung der Tumormarker ca. 30 Tage nach Beendigung der ersten Therapie (Operation und/oder Radio/Chemotherapie) ist von größter Bedeutung, um die für die weitere Nachsorge relevanten individuellen Basiswerte des jeweiligen Patienten zu erheben. Im Falle einer kompletten Tumorentfernung (R0-Resektion) sollen die Tumormarker zumindest in den Referenzbereich, besser noch in oder unterhalb des Bereichs des Medians abfallen.

Diese postoperative Bestimmung der Tumormarker muss auch dann erfolgen, wenn die Marker präoperativ innerhalb des Referenzbereichs liegen. Lediglich bei Werten unterhalb der Nachweisgrenze kann die postoperative Bestimmung entfallen.

Im gesamten weiteren Krankheitsverlauf orientiert sich die Interpretation der Tumormarker nur noch an diesen individuellen Basiswerten, Referenzbereiche haben keine Bedeutung mehr. Der häufig geäußerte Satz „Die Tumormarker sind normal“ darf sich also nur darauf beziehen, dass keine signifikante Änderung zu den individuellen Basiswerten vorliegt und diese Interpretation darf generell nur unter Beibehaltung der gleichen Teste erfolgen. Somit ist derzeit die postoperative Tumormarkerbestimmung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit für den Patienten meist von größerer Tragweite als die präoperative Bestimmung. Werden diese individuellen Basiswerte nach abgeschlossener Ersttherapie nicht ermittelt, können Tumormarker in der Nachsorgesituation zumindest nicht frühzeitig auf ein Rezidiv hinweisen und meist nicht einmal zeitgleich mit dem klinischen Verdacht einer Progression die Diagnose erhärten.

Tumormarker in der Verlaufsbeobachtung sind wichtig

Erkrankungsfreie Nachsorge

Insgesamt stellen tumorassoziierte Antigene ein hochsensitives diagnostisches Potential in der Nachsorge von Tumorerkrankungen dar. Mit Hilfe der in definierten Zeitintervallen durchgeführten Tumormarkerbestimmung kann ein Rezidiv langfristig vor der klinisch manifesten Progression angezeigt werden. Das gilt insbesondere dann, wenn man die Kinetik ausgehend von den individuellen Basiswerten interpretiert.

Deshalb ist der Wiederanstieg eines Tumormarkers nach erfolgter Normalisierung nach vermeintlich kurativer Operation (z.B. Kolonkarzinomoperation) als dringender Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung zu werten. Die Möglichkeit für eine noch kurative Resektion sinkt jedoch mit wachsender Latenzzeit zwischen erstem Tumormarkeranstieg und Diagnosesicherung (CT, Endoskopie, etc.). Die notwendige Anstiegssteilheit zur Erreichung einer hohen Tumorspezifität und damit Vermeidung falsch positiver Befunde ist neben PSA erst seit

kurzem für CEA und CA 15-3 bekannt. Für diese beiden Tumormarker ist ein reproduzierbarer einhundertprozentiger Anstieg basierend auf den individuellen Basiswerten und unter Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen tumorspezifisch [6]. Unter Berücksichtigung der nachweisbaren Geschwindigkeit der Tumormarkernahme (Dopplungszeit DZ) scheint diese beim kolorektalen Karzinom bei Lokalrezidiv oder Weichteilmetastasierung langsamer (z.B. längere DZ >100d) als bei Metastasierung in Lunge, Leber, Knochen oder multipler Metastasierung zu verlaufen (DZ <100d) [7]. Immerhin ist ein Gesamtüberlebensvorteil durch eine intensivere postoperative Nachsorge nach kurativer kolorektaler Operation inzwischen gesichert [8] und dieser nach einer Metaanalyse [9] vor allem durch die CEA-Kontrollen belegt. Problematischer ist die Situation bei vielen Tumoren mit nur begrenzten chemotherapeutischen Möglichkeiten wie beim Bronchial- und Magenkarzinom, weil bisher trotz früherer Diagnose mangels effektiver Therapie dadurch kein wesentlicher Überlebensvorteil für die Patienten erreicht werden konnte.

Kontrolle der Therapie im metastasierten Stadium

Nach Beginn einer Chemotherapie weisen kontinuierlich abfallende Tumormarkerwerte auf die Effektivität der Therapie hin. Während konstant bleibende Tumormarkerwerte auf eine stabile Erkrankung hinweisen, sind zunehmende Tumormarkerwerte verdächtig im Hinblick auf ein Nicht-Ansprechen des Tumorwachstums auf die Therapie und weisen auf die Notwendigkeit hin, das therapeutische Konzept zu wechseln. Es besteht eine gute Korrelation zwischen der Änderung der Tumormarkerkonzentration unter Therapie und dem klinischen Zustand (Remission oder Progression). Es ist jedoch zu beachten, dass es in den ersten Tagen einer Radio- und Chemotherapie oder auch durch Manipulation am Tumor zu einem flüchtigen Tumormarkeranstieg infolge Tumorzerfalls kommen kann. Um Tumorfreiheit widerzuspiegeln müssen die ausgangs von dem Tumor freigesetzten Biomarker ihre individuellen Basiswerte wiedererlangen. Selbst wenn die Bildgebung komplette Remission anzeigt, spricht ein Tumormarker oberhalb der individuellen Basiswerte noch für Tumorrest und für die Notwendigkeit der Fortführung der Therapie. Anders ausgedrückt, kann nur durch Wiedererreichen der individuellen Basiswerte auch von einer „biochemischen Remission“ ausgegangen werden.

In der Situation der systemischen Therapie im fortgeschrittenen Tumorstadium kann der stufendiagnostische Einsatz von onkologischen Biomarkern und Bildgebung zu deutlicher Kostenreduktion führen. Bei gleichbleibender oder verbesserter klinischer Symptomatik und kontinuierlicher Abnahme der Tumormarker kann die bildgebende Diagnostik zur Therapiekontrolle in wesentlich größere Intervalle gefasst werden.

Aufgrund fehlender Studien zur Geschwindigkeit und Stärke der Reaktion der Tumormarker auf die verschie-

denen Therapiemodalitäten in Korrelation zum klinischen Therapieansprechen ist derzeit die Tumormarkeränderung allein keine Indikation für eine Therapieänderung oder -induktion (Ausnahme HCG beim Hodentumor).

Tumormarker bei den häufigsten soliden Tumorerkrankungen

In Tabelle 3 sind die bei den jeweiligen Tumoren relevantesten Biomarker dargestellt. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass aufgrund der nicht gegebenen Organspezifität prinzipiell etliche der Biomarker bei den verschiedensten Tumoren gesteigert freigesetzt werden können, wobei CEA und CYFRA 21-1 die stärksten „Pan-Tumormarker“ darstellen. Derzeit haben nur diejenigen Marker mit der größten Wahrscheinlichkeit für tumorbedingte Freisetzung in der Routineversorgung einen Stellenwert. Im Gegensatz zur Pathologie, die immer die Summe einzelner Faktoren diagnostisch genutzt hat, setzt sich in der Labordiagnostik erst jetzt durch, dass Tumore auch im Blut ein regelrechtes Freisetzungsmuster hinterlassen. Somit wird auch hier in vermutlich naher Zukunft eine Kombination vieler bekannter und potentiell einiger neuer Biomarker zu deutlicher Steigerung der diagnostischen Aussagekraft führen, was allerdings ohne EDV-gestützte Dateninterpretation nicht realisierbar sein wird.

Kolorektales Karzinom

Das karzinoembryonale Antigen CEA stellt seit 40 Jahren beim kolorektalen Karzinom den Marker der ersten Wahl dar (Abbildung 2). Zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik eines kolorektalen Karzinoms steht die CEA-Freisetzung in ausgeprägter Korrelation zum Tumorstadium (Dukes A: 0–20%; B: 20–40%; C: 40–60%; D: 60–95%), ebenso gibt es eine deutliche Korrelation der präoperativen CEA-Serumkonzentration zum postoperativen, rezidivfreien Intervall und zur Überlebenszeit.

Die ASCO (American Society of Clinical Oncology) hat in jährlich überarbeiteten Empfehlungen zum kolorektalen Karzinom die primäre Rolle des Tumormarkers CEA als Zusatzinstrument zur Bestimmung von Prognose und Verlaufskontrolle auf Rezidiv und Therapieansprechen anerkannt [10], ebenso die EGTM [11]. Zusätzlich hat die AJCC (American Joint Committee on Cancer) empfohlen, das prätherapeutische CEA (C1: CEA = 5 ng/mL, C0: CEA < 5 ng/mL; CX: CEA nicht bekannt) wegen gesichertem höherem Rezidivrisiko und schlechterer Prognose bei Erhöhung in die klassische TNM- und R-Tumorklassifikation aufzunehmen [12]. Die starke prognostische Aussagekraft von CEA im Vergleich zu anderen Biomarkern zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines nicht metastasierten kolorektalen Karzinoms ist in multivariaten Analysen anderen Biomarkern überlegen [13]. Wegen bislang fehlender Evidenzen unterstützen ASCO, NACB und

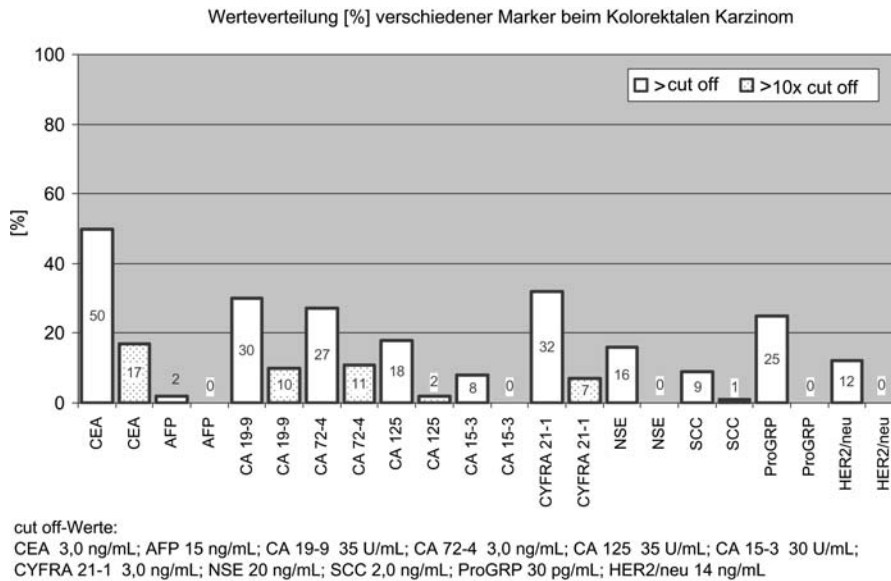


Abbildung 2 Freisetzungsrates (Sensitivität) häufiger Biomarker beim kolorektalen Karzinom (Primärdiagnose).

EGTM zurzeit nicht die Bestimmung von CEA zum Screening oder zur alleinigen Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie, aber seine präoperative Bestimmung als Ausgangsbasiswert und zur Abschätzung der Prognose [1, 2]. Inzwischen gilt als gesichert, dass eine intensivere Nachsorge von Patienten mit Dickdarmkarzinom nach kurativer Resektion einen Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensvorteil erbringt [8] und diesen nach einer Meta-Analyse [9] nur im Zusammenhang mit häufigen CEA-Kontrollen ($>3\times$ im 1./2. postoperativen Jahr). Ferner zeigte nach einer prospektiven randomisierten Studie ein postoperativ im Verlauf steigender CEA-Wert häufiger beim Rektum- als beim Kolonkarzinom ein asymptomatisches lokales Rezidiv an und war darin kosteneffektiver als andere Maßnahmen. Da eine Resektion isolierter Metastasen bei Frühentdeckung zu einem besseren Überleben und erhöhter Lebensqualität führt, empfehlen ASCO, NACB und EGTM bei potenzieller Lebermetastasenresektion den CEA-Test alle zwei bis drei Monate im Stadium II und III über zwei bis drei Jahre nach Primärdiagnose/-therapie und bei erhöhter CEA-Konzentration eine zusätzliche Untersuchung auf Metastasierung [1, 2, 10].

Pankreaskarzinom

Tumormarker der ersten Wahl beim Pankreaskarzinom ist das Cancer Antigen 19-9, das erfolgt im Einklang mit den Empfehlungen der EGTM [14], der NACB [15] und seit 2006 auch erstmals der ASCO [10]. Die Sensitivität von CA 19-9 für das Pankreaskarzinom liegt zwischen 70 und 80% – unabhängig vom Differenzierungsgrad (Abbildung 3). Ein CA 19-9-Wert innerhalb des Referenzbereichs schließt ein Pankreaskarzinom nicht aus, wobei zu

berücksichtigen ist, dass diejenigen Personen mit der seltenen Blutgruppe Lewis-a/b-negativ CA 19-9 nicht freisetzen können, also unterhalb der Nachweisgrenze liegen.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit resezierbaren Pankreastumoren in über 60% erhöhte CA 19-9-Werte aufweisen, bei einer Tumormarkerdopplungszeit von einem halben bis dreieinhalb Monaten. Daher wird empfohlen, bei Patienten mit Oberbauchbeschwerden und einem Alter über 45 Jahre nach zwei bis drei Wochen eine CA 19-9-Bestimmung durchzuführen, wenn bis dahin die Ätiologie unklar bleibt und die Beschwerden weiterhin bestehen.

Es besteht keine Korrelation der Markerkonzentration zur Tumormasse, jedoch weisen CA 19-9-Werte über 1.000 U/mL bei Patienten mit Pankreaskarzinom im Allgemeinen auf eine Lymphknotenbeteiligung hin, Werte über 10.000 U/mL fast immer auf eine hämatogene Metastasierung.

In den letzten Jahren wird zunehmend der Stellenwert von CA 19-9 als Indikator zu einem intensiveren präoperativen Staging postuliert, da sich viele Patienten erst intraoperativ als inoperabel herausstellen. Es ist belegt, dass die CA 19-9-Konzentrationen bei Patienten mit einem operablen Tumor zum Zeitpunkt der Primärdiagnose signifikant niedriger liegen [16]. Doch auch innerhalb der Gruppe der Patienten mit operablem Tumor normalisierten sich die CA 19-9-Serumspiegel nur bei 29%, 13%, und 10% der Patienten im Stadium I, II, oder III. Innerhalb der Patientengruppe mit dem gleichen Tumorstadium war die mediane Überlebenszeit bei denjenigen Patienten signifikant länger, bei denen CA 19-9 durch die Operation in den Referenzbereich absank. (Stadium I: 33 versus 11,3 Monaten; Stadium II: 41 versus 8,6 Monaten; Stadium III: 28 versus 10,8 Monaten). Bei denjenigen Patienten

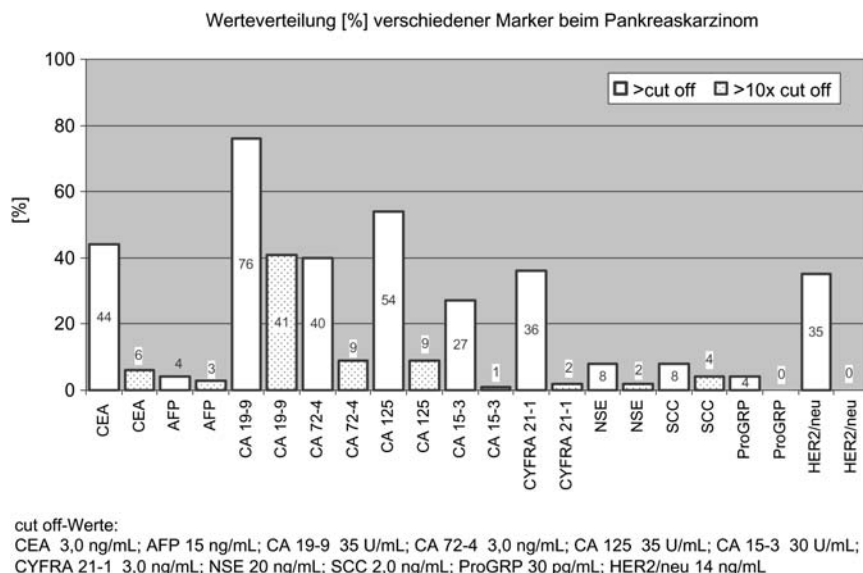


Abbildung 3 Freisetzungsrates (Sensitivität) häufiger Biomarker beim Pankreaskarzinom (Primärdiagnose).

ten mit Progression zeigten 88% einen starken CA 19-9-Anstieg.

Unter systemischer Therapie wie Chemo- und/oder Radiotherapie konnte inzwischen reproduzierbar belegt werden, dass die CA 19-9-Konzentration im Verlauf eine deutliche Aussagekraft bezüglich der Ansprechrate und der Überlebenszeit von Patienten mit einem Pankreaskarzinom besitzt [17, 18]. Die bildgebende Beurteilung des Therapieansprechens z.B. mittels Computertomografie ist bei diesem Karzinom aufgrund der lokalen desmoplastischen und entzündlichen Reaktionen erschwert, die Kriterien des klinischen Ansprechens zu subjektiv, um reproduzierbar zu sein. Da CA 19-9 mit großer Wahrscheinlichkeit im Rahmen eines Pankreaskarzinoms vermehrt freigesetzt wird, kann es bei den meisten Patienten als Verlaufsparemeter eingesetzt werden.

Eigene Untersuchungen [19, 20] zeigen, dass die Aussagekraft von CA 19-9 bezüglich des Therapieansprechens systemischer Therapien im fortgeschrittenen Stadium unabhängig von der Abfallgeschwindigkeit ist. Allen Studien ist gemeinsam, dass Patienten mit einem CA 19-9-Abfall unter Therapie (CA 19-9-Responder) ein signifikant längeres Gesamtüberleben aufwiesen als die Patienten, bei denen CA 19-9 unter Therapie nicht abfiel (Non-Responder).

CA 19-9 hat in der Verlaufsbeurteilung nach abgeschlossener Ersttherapie je nach Anstiegssteilheit eine Empfindlichkeit von 80–100% in der frühzeitigen Entdeckung einer Progression. Inwieweit und in welchen Intervallen CA 19-9 zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden sollte, hängt in erster Linie von der individuellen Patientensituation ab und auch von den gegebenen therapeutischen Möglichkeiten im Falle einer Progression des Pankreaskarzinoms.

Wird CA 19-9 in der Differentialdiagnose bei klinischem und/oder bildgebendem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom eingesetzt, dann ist häufig die Tatsache proble-

matisch, dass CA 19-9 rein biliär aus der Zirkulation eliminiert wird. Eine Cholestase jeglicher Genese kann aufgrund der reduzierten Ausscheidung zu teilweise stark erhöhten CA 19-9-Konzentrationen führen, d.h. eine vorhandene Cholestase führt zu einer reduzierten diagnostischen Aussagekraft von CA 19-9. Ebenso kann eine akute Cholangitis und Pankreatitis vorübergehend zu sehr hohen CA 19-9-Werten von 20.000–30.000 U/mL führen.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Für die Früherkennung, Diagnose und Verlaufsbeobachtung des primären Leberzellkarzinoms ist der Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP) von besonderer Bedeutung. Aufgrund der verbesserten bildgebenden Diagnostik inklusive CT und NMR werden heutzutage die HCC in einem früheren Tumorstadium entdeckt, was in Anbetracht der Korrelation der AFP-Freisetzung zum Tumorstadium im Vergleich zu den früher beschriebenen Sensitivitäten mit einer geringeren allgemeinen AFP-Positivitätsrate gekoppelt ist. So weisen derzeit bei Erstdiagnose etwa 60–70% der Patienten pathologische AFP-Konzentrationen auf; dabei liegen ca. 30% der Werte über 1.000 ng/mL, 20% sogar über 10.000 ng/mL (Abbildung 4). Da kleine HCC-Herde (<1–2 cm) häufig AFP-negativ sind, bleibt abzuwarten, ob sich in Zukunft andere Biomarker wie das DCP (des-gamma-carboxy prothrombin) additiv zu AFP etablieren werden. Derzeit ist AFP der empfohlene Tumormarker seitens diagnostischer Gesellschaften wie EGTM [14] und NACB [21], und klinischer Gesellschaften wie der EASL und der British Society for Gastroenterology.

Aufgrund der relativ hohen Tumor- und Organspezifität von AFP und der ebenfalls hohen Sensitivität beim HCC sowie einer großen und klar umschriebenen Risikogrup-

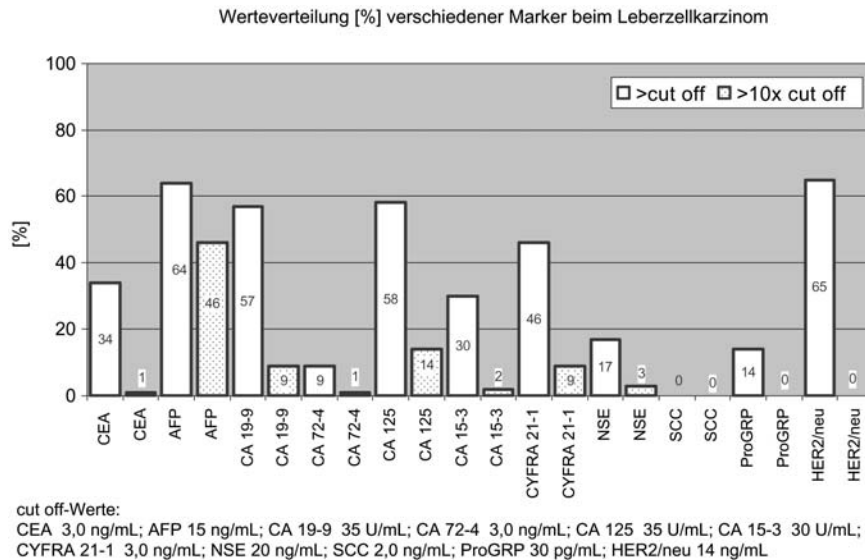


Abbildung 4 Freisetzungsrates (Sensitivität) häufiger Biomarker beim Leberzellkarzinom (Primärdiagnose).

pe für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kommt AFP ein hoher Stellenwert in der regelmäßigen (alle drei Monate unter Anwendung des gleichen Testes) Überwachung von Patienten mit Leberzirrhose oder chronischer Hepatitis zur Früherkennung eines Leberzellkarzinoms zu. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, dass Patienten mit AFP-positiven chronischen Lebererkrankungen eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms haben.

Ab Konzentrationen > 1.000 ng/mL hat AFP bei unklaren Raumforderungen der Leber diagnostischen Stellenwert, wobei generell zu berücksichtigen ist, dass auch nicht-seminomatöse Keimzelltumoren mit einer starken AFP-Freisetzung einhergehen können.

AFP ist nicht in die TNM-Klassifikation des Leberzellkarzinoms integriert, eine gesteigerte AFP-Freisetzung des Primärtumors stellt jedoch einen unabhängigen ungünstigen Prognosefaktor dar.

Magenkarzinom

CA 72-4 hat beim Magenkarzinom eine höhere Spezifität und Sensitivität als CEA oder CA 19-9 und ist demnach am besten für die Therapie- und Verlaufskontrolle des Magenkarzinoms geeignet. Aber es besteht eine eindeutige additive Sensitivität durch die zusätzliche Bestimmung von CEA und CA 19-9, sodass die Kombination dieser drei Marker beim Magenkarzinom das beste Spezifitäts-Sensitivitäts-Profil aufweist (Abbildung 5).

Zahlreiche Untersucher beschreiben die prätherapeutische prognostische Relevanz der CA-72-4-Freisetzung beim Magenkarzinom [22]. So kommt neben Alter und Tumorstadium dem CA 72-4 eine unabhängige prognostische Relevanz zu. Patienten mit einem CA 72-4-Wert > 6 ng/mL haben ein 4,2-fach höheres Risiko an der Krankheit zu versterben als Patienten mit einem CA 72-

4-Wert < 6 ng/mL. Diese prognostische Information hat jedoch derzeit rein informativen Charakter und ist nicht in das Staging integriert.

Die Nachsorge des Magenkarzinoms hängt stark von den gegebenen therapeutischen Möglichkeiten und deren Effektivität zum Zeitpunkt einer eintretenden Progression ab. Somit muss auch in Einklang mit den Empfehlungen der EGTM und NACB die Nachsorge mittels Tumormarker sehr kritisch und auf den Patienten individuell abgestimmt erfolgen [23]. CA 72-4 besitzt zusammen mit CEA und CA 19-9 eine sehr hohe Empfindlichkeit im Nachweis eines Rezidivs des Magenkarzinoms. Bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose CA 72-4 oder CA 19-9 oder CEA vermehrt freigesetzt wurde, wird die Rezidivierung immer durch die Tumormarker im Verlauf angezeigt (Sensitivität 100%).

CA 72-4 zeigt eine ausgeprägte interindividuelle Spannbreite der Konzentration bei Gesunden, Konzentrationen bis zu 70 ng/mL können physiologisch vorkommen. Zudem zeigt CA 72-4 bei 10–20% aller Menschen völlig unabhängig vom Krankheitsstatus eine extreme intraindividuelle Streubreite der Freisetzung, die Ursache hierfür ist bislang ungeklärt. Das bedeutet, dass im Verlauf einer bekannten Tumorerkrankung wie dem Magen- oder Ovarialkarzinom das Verhalten der CA 72-4-Freisetzung zunächst beobachtet werden muss – zeigen sich starke Anstiege oder Abfälle ohne eine Korrelat zu klinischem Ereignis, dann sollte im weiteren Verlauf auf die Bestimmung von CA 72-4 verzichtet werden, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Mammakarzinom

Mehrere onkologische Biomarker werden im Rahmen eines Mammakarzinoms vermehrt freigesetzt, aber das

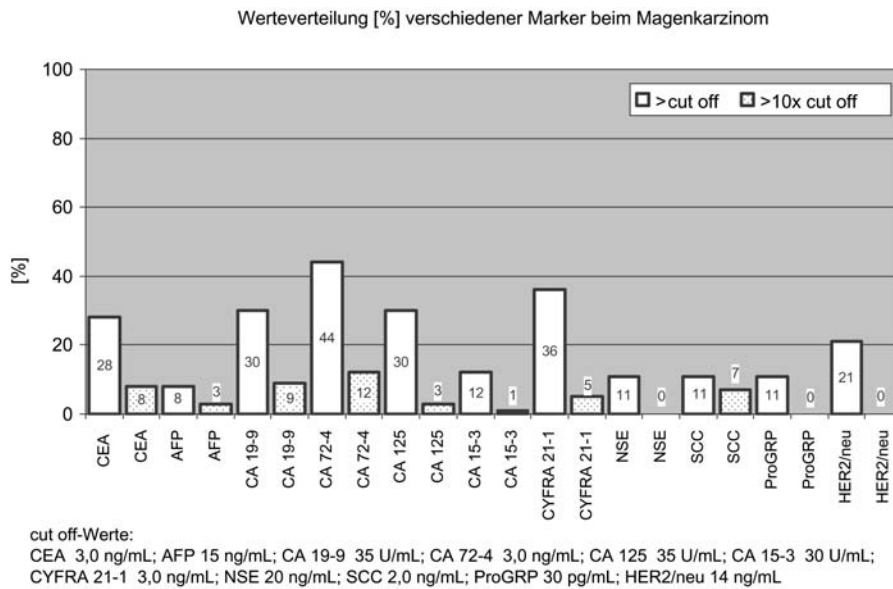


Abbildung 5 Freisetzungsrates (Sensitivität) häufiger Biomarker beim Magenkarzinom (Primärdiagnose).

Verhältnis von Spezifität und Sensitivität ist für CA-15-3 und CEA beim Mammakarzinom am effizientesten (Abbildung 6), wobei das unseren eigenen Erfahrungen und den Empfehlungen der EGTM [24] entspricht, während die NACB-Guidelines CEA nur in seltenen Fällen einen Stellenwert beimessen [25] und die ASCO-Guidelines generell nur die Muzinmarker CA 15-3 und CA 27-29 in vereinzelten Indikationen berücksichtigen.

Neben CA 15-3 gibt es weitere Tests wie MCA, CA 549, TAG-12, CA M26, CA M29, CA 27.29, die ebenfalls gleiche oder ähnliche Epitope des MUC-1-Antigens nachweisen und eine dem CA15-3-Test vergleichbare Bedeutung besitzen. Demnach ist nach jetzigem Kenntnisstand die kombinierte Bestimmung mehrerer dieser

„Muzin-Tumormarker“ ohne Wert, da sie ähnliche Strukturen messen und keine zusätzliche Information liefern.

Aufgrund der fehlenden Tumor- und Organspezifität und darüber hinaus der niedrigen Empfindlichkeit haben Tumormarker in der Screening-Situation sowie in der Frühentdeckung des Mammakarzinoms bei Hochrisikogruppen mit genetischer Belastung keinen Stellenwert.

Je nach Untersucher wird zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eine vermehrte CA 15-3- und CEA-Freisetzung in jeweils durchschnittlich ca. 15 bis 35% festgestellt, wobei für beide Marker eine deutliche Korrelation zum Tumorstadium besteht. Es herrscht Einigkeit darüber, dass diese Tumormarker derzeit keinen Beitrag in der Diagnosefindung des Mammakarzinoms leisten können.

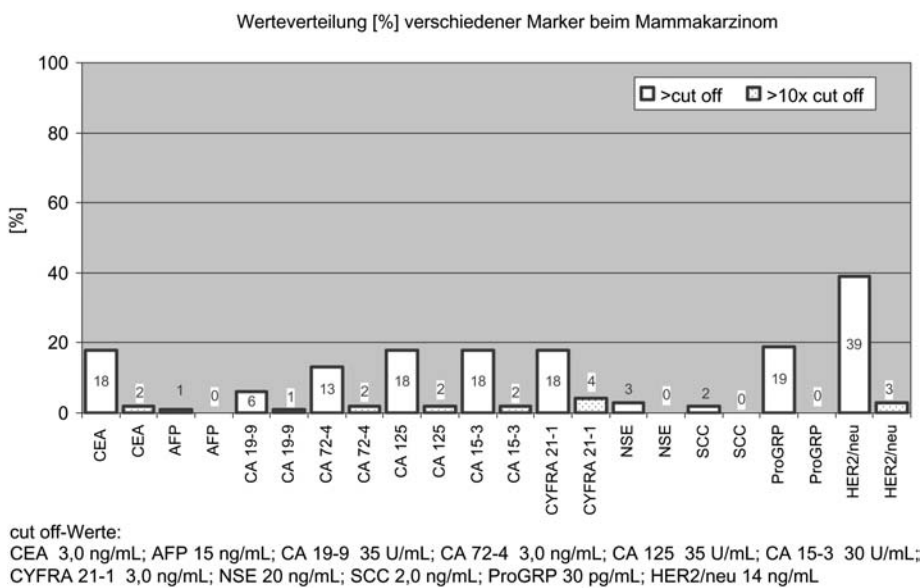


Abbildung 6 Freisetzungsrates (Sensitivität) häufiger Biomarker beim Mammakarzinom (Primärdiagnose).

Dennoch ist empfehlenswert, CEA und CA 15-3 vor der ersten Therapie zu bestimmen. Einerseits kommt der Markerkonstellation prognostische Aussagekraft zu, zusätzlich kann eine sehr starke Freisetzung von Markern zu diesem Zeitpunkt ein Hinweis auf eine noch nicht nachgewiesene Fernmetastasierung sein.

Die prätherapeutischen CA 15-3- und CEA-Konzentrationen sind unabhängige prognostische Faktoren sowohl für das rezidivfreie Intervall als auch für das Überleben. Eine besonders starke prognostische Aussagekraft kommt dem postoperativen Abfall von CEA um $>33\%$ zusammen mit dem Lymphknotenstatus zu ($s=0,0001$, $RR=2,05$) [26]. Dieser prognostischen Aussagekraft kommt derzeit nur Informationscharakter zu, entsprechende prospektive randomisierte therapeutische Interventionsstudien fehlen.

Nach aktuellem Kenntnisstand haben Tumormarker in der Überwachung der neoadjuvanten und adjuvanten Chemo- und/oder Strahlentherapie des Mammakarzinoms keinen Stellenwert.

Die für die weitere Nachsorge relevanten individuellen Basiswerte der Tumormarker der Patientinnen werden etwa vier Wochen nach Beendigung der ersten Therapiephase (Operation und Chemo-/Strahlentherapie) erreicht. Somit ist sehr wichtig, zu diesem Zeitpunkt CA 15-3 und CEA in Kombination und unabhängig von der präoperativen Wertelage zu bestimmen. Fehlen diese individuellen Basiswerte, nimmt man sich das diagnostische Potential der frühzeitigen Beurteilung einer Rezidivierung sowie die Beurteilung einer biochemischen Remission im Falle einer auftretenden Metastasierung und konsekutiver Therapie.

CEA und CA 15-3 können Fernmetastasen in 70% der Fälle entdecken, sind aber nicht hilfreich in der frühzeitigen Entdeckung von Lokalrezidiven sowie lokoregionären Lymphknotenmetastasen sowie Zweitkarzinomen der Brust. Mit zunehmender Anzahl der Progressionen werden CEA und CA 15-3 in bis zu 100% markerpositiv [27]. Ausgehend von den individuellen Basiswerten der einzelnen Patientinnen ist ein reproduzierbarer einhundertprozentiger Anstieg von CEA oder CA 15-3 nahezu tumorspezifisch [6], bei einem isolierten Anstieg von CEA muss neben einer Metastasierung des Mammakarzinoms ein kolorektales Karzinom differentialdiagnostisch berücksichtigt werden, bei einem isolierten CA 15-3-Anstieg ein Ovarialkarzinom.

Trotz dieser hohen diagnostischen Fähigkeit der Biomarker in der frühzeitigen Entdeckung von Metastasen besteht derzeit eine eher restriktive Grundhaltung gegenüber einer apparativen Nachsorge des Mammakarzinoms. Ursächlich hierfür ist, dass der Beweis der klinischen Relevanz einer frühzeitigen Therapie durch frühzeitig entdeckte Metastasierung mittels tumorassoziierter Antigene und moderner bildgebender Technologie (MRT, PET-CT) aussteht.

Die frühzeitige Beurteilung der Effektivität systemischer Therapien des metastasierten Mammakarzinoms ist derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen. Aufgrund

des zunehmenden Spektrums an Therapiemöglichkeiten wird die schnelle Beurteilung der Wirksamkeit einer einzelnen Therapie klinisch relevant. Die bislang vorliegenden Daten sind für eine tumormarkergesteuerte Therapieentscheidung noch nicht ausreichend [28, 29]. Ebenso ist der Stellenwert des HER2/neu shed antigens in der alleinigen Therapieentscheidung noch nicht geklärt, allerdings ist die gesteigerte Freisetzung dieses Antigens einerseits ein diagnostischer Parameter für das metastasierte Mammakarzinom und weiterhin ein Indikator für eine Überprüfung des HER2-Status der Metastasen unabhängig vom Primärtumor [30].

Eine Schwangerschaft führt zu einem deutlichen Anstieg von CA 15-3. Daher sollte in der Nachsorgesituation einer Mammakarzinompatientin während der Schwangerschaft und Stillzeit kein CA 15-3 bestimmt werden. Beginnt eine Mammakarzinompatientin in der Nachsorgesituation mit Rauchen, so kann die CEA-Freisetzung nach einigen Monaten ansteigen – d.h. die individuellen Basiswerte ändern sich. Umgekehrt fallen die Basiswerte ab, wenn die Patientin das Rauchen aufgibt.

Ovarialkarzinom

Der beste Serum-Tumormarker beim epithelialen Ovarialkarzinom ist CA125. Für muzinöse Ovarialkarzinome ist CA 72-4 häufig der führende Marker, so dass sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnose vor der ersten Therapie die kombinierte Bestimmung von CA125 mit CA 72-4 empfiehlt (Abbildung 7).

Nach der NACB und EGTM wird zur Zeit ein Screening auf Ovarialkarzinom mittels CA125 in Kombination mit anderen Verfahren nur bei Frauen mit hereditärer Brust- und Ovarialkrebsbelastung (BRCA1/BRCA2-Mutation oder Mismatch-Repair-Genveränderung) empfohlen [1, 2, 31, 32]. Bei ihnen sollten wenigstens halbjährliche CA125-Bestimmungen (gleicher Test) mit jährlichem transvaginalen Ultraschall durchgeführt werden. Ferner empfiehlt die EGTM CA125-Messungen bei postmenopausalen Frauen mit unklaren Beckentumoren, wobei bei erhöhtem CA125-Spiegel >35 U/mL eine weitere Abklärung erforderlich ist. Mehrere Expertengremien und die EGTM empfehlen zusätzlich eine Therapie-Response-Prüfung bei Primärtherapie mittels CA125, z.B. durch Untersuchung auf 50%igen (zwei initiale Proben zum Anstiegs- und zwei nachfolgende Proben zum Abfallsnachweis) oder 75%igen (mit nur drei Proben) Konzentrationsabfall mit der letzten Serumprobe mindestens 28 Tage nach der vorherigen Probe und einem initialen Probenwert von wenigstens >40 U/mL (gleicher Test) [32]. Ein geringerer Konzentrationsabfall spricht für ein Therapieversagen und legt den Abbruch einer ineffektiven bzw. Wechsel auf eine andere Therapie nahe. Ein größerer Abfall dagegen bestätigt ein Therapieansprechen und die Fortführung der Therapie. Ferner spricht eine gemessene CA125-Konzentrationserhöhung zum Zeitpunkt der früher angestrebten Second-Look-Opera-

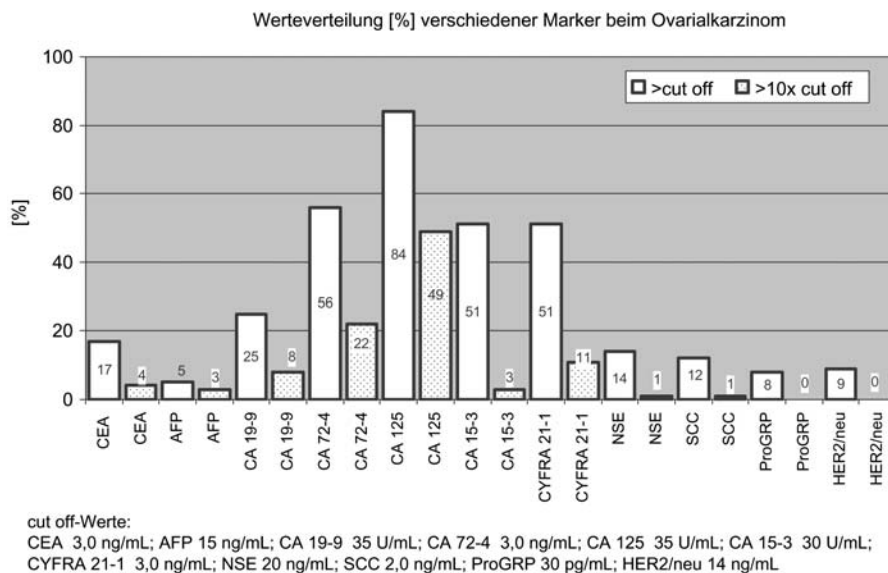


Abbildung 7 Freisetzungsrates (Sensitivität) häufiger Biomarker beim Ovarialkarzinom (Primärdiagnose).

tion mit hoher Spezifität für einen Residualtumor (in bis zu 50% der Fälle auch bei normaler CA125-Konzentration). Bezüglich Verlaufsuntersuchungen nach vollständiger Primärtherapie empfehlen die EGTM u.a. zurzeit eine routinemäßige CA125-Konzentrationsmessung nur bei Auftreten von verdächtigen Symptomen. Die Vorlaufzeit des CA125-Anstiegs vor einer gesicherten Progression wurde zu einem bis 15 Monaten (Median zwei bis drei Monate) bestimmt. Hinweis auf eine Progression ist z.B. ein CA125-Anstieg von unter bis über die obere normale Referenzgrenze (35 U/mL) und eine bestätigte Verdopplung des oberen Referenzgrenzwertes (Sensitivität 84%, Spezifität 98%) oder des CA 125-Nadirs (tiefster Vorwert) (S = 94%, Sp = 100%) [33, 34].

Im Falle eines muzinösen Ovarialkarzinoms ist bei CA 72-4 die Streubreite zu beachten (siehe Absatz Magenkarzinom). Vorsichtige Interpretation bei Patientinnen mit chronischer Lebererkrankung ist angezeigt, insbesondere mit Aszitesbeteiligung. Diese Patientinnen haben signifikant höhere Basiswerte, je nach Therapie der Lebererkrankung häufig auch fluktuierend.

Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom wird in zwei histologische Hauptgruppen unterteilt: das kleinzellige (SCLC: 20–25%) und nicht-kleinzellige Karzinom (NSCLC: Plattenepithel-, Adeno-, großzelliges Karzinom). Entsprechend Empfehlungen der EGTM und NACB ist der Einsatz der Tumormarker NSE, CEA, SCCA, CYFRA 21-1 und ProGRP in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung sinnvoll [35, 36] (Abbildung 8). Obwohl nicht empfohlen für das Screening und die Primärdiagnose, sind NSE und ProGRP von Bedeutung als Marker im Gewebe (Immunhistochemie) und im Serum für die SCLC-Diagnose bei

Vorliegen eines unklaren Lungenrundherdes. Bei Lungentumoren unbekannter oder nicht verfügbarer Histologie können deutlich erhöhte Serumkonzentrationen von NSE und/oder insbesondere ProGRP differentialdiagnostisch für ein SCLC und gegen ein NSCLC sprechen [37], während CYFRA 21-1 und CEA bei Bronchialkarzinomen jeglicher Histologie in starkem Umfang freigesetzt werden können [38, 39]. Ferner ist ein hoher Wert des Markers SCCA mit hoher Wahrscheinlichkeit wegweisend für ein NSCLC bzw. Plattenepithelkarzinom [39]. Die wichtigste Indikation für die Bestimmung der Marker ist zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit und in der postoperativen Nachsorge. Postoperativ mit physiologischer Halbwertszeit abfallende Tumormarkerwerte können ein erster Hinweis auf eine kurative Resektion und gute Prognose sein. Ein langsamerer Abfall und fehlende Normalisierung sprechen für eine nicht-kurative Operation bzw. ein nicht ausreichendes Staging bei Primärdiagnose (okkulte Metastasen). Den ersten Hinweis auf Rezidiv stellen im Verlauf ansteigende Tumormarkerwerte über den individuellen Basiswert hinaus dar. Beim NSCLC haben CYFRA 21-1, beim SCLC NSE und ProGRP sowie SCCA beim Plattenepithelkarzinom eine fast einhundertprozentige Spezifität und 70–80%ige Sensitivität für ein Rezidiv mit Vorlaufzeiten von zwei (SCCA) bis zu 15 Monaten (CYFRA 21-1) vor dem Nachweis. Die „Lead-Time“ von CYFRA 21-1 kann hilfreich sein für einen früheren Einsatz der Bildgebung als kosteneffektive und nicht-invasive Maßnahme sowie für eine noch mögliche chirurgische Intervention.

Hodentumoren

Bei Hodentumoren (reine Seminome, nicht-seminomatische Hodentumoren oder Kombinationstumoren) sind

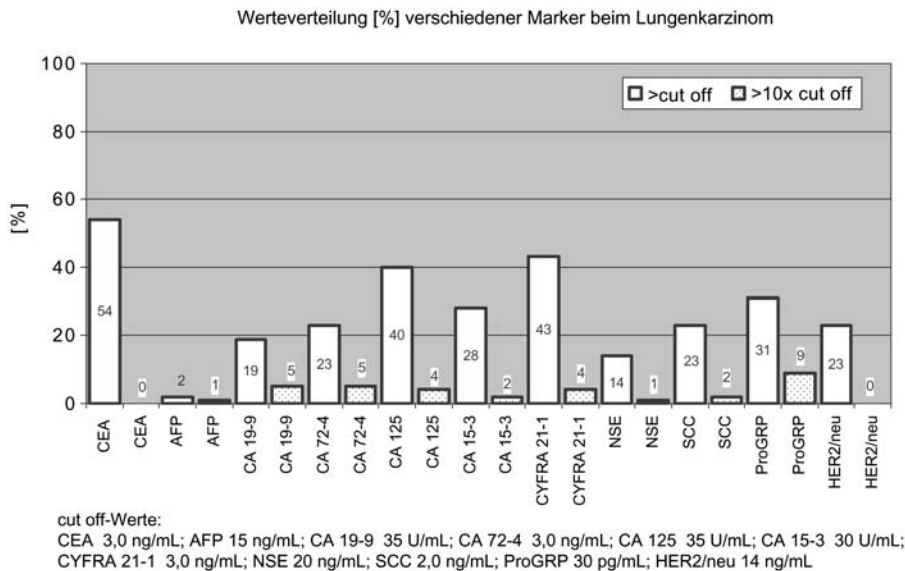


Abbildung 8 Freisetzungsrates (Sensitivität) häufiger Biomarker beim Lungenkarzinom (Primärdiagnose).

Prognose und Überleben vom TNM-Stadium, der Zahl und Ausdehnung viszeraler Metastasen (Leber, Knochen, Lunge, Hirn) und den initialen Serum-Konzentrationen der Tumormarker AFP, HCG, LDH (und PLAP) abhängig. Bei Routineuntersuchungen wegen eines Verdachts auf einen Hodentumor werden neben CT (Abdomen, Becken, Thorax) Serum-Tumormarker-Bestimmungen von AFP (endodermaler Sinustumor), HCG (Syncytiotrophoblast-Zellen), LDH und PLAP (nicht bei aktiven Rauchern). In 50–90% beim Seminom und 20–36% bei nicht-semi-matösen Tumoren) empfohlen [1, 2, 40]. Nach einem internationalen Konsensus [41] sind prätherapeutische Konzentrationen von AFP, HCG und LDH, Ort des Primärtumors und der Nachweis nicht-pulmonaler viszeraler Metastasen unabhängige Faktoren für das Überleben. Die Tumormarker LDH, HCG und AFP ermöglichen die Einteilung in drei Gruppen unterschiedlicher Prognose (gut: LDH $<1,5 \times N$, AFP <1.000 ng/mL, HCG <5.000 U/L; mittel: LDH $1,5-10 \times N$, AFP $1.000-10.000$ ng/mL, HCG $5.000-50.000$ U/L; schlecht: LDH $>10 \times N$, AFP >10.000 ng/mL, HCG >50.000 U/L) mit abfallenden Raten für Gesamt- und erkrankungsfreies Überleben (ca. 90%; 50% und ca. 30%). Trotz der Erfolge der Chemotherapie sind die Heilungs- bzw. Überlebensraten besonders in der letzten Gruppe immer noch schlecht. Ferner wurde in das TNM-Stagingssystem eine zusätzliche S-Variable (für Serumwerte: Sx, S0, S1,2,3 für steigende Prognosegruppen, s.o.) unter Berücksichtigung der prätherapeutischen Serumkonzentrationen von AFP, HCG und LDH aufgenommen. Neben obiger Prognose-Klassifikation ist eine Verlängerung der Abklingzeit von AFP ($>7d$) und HCG ($>3d$) nach den ersten beiden Chemotherapiezyklen ein weiterer unabhängiger ungünstiger Prognosefaktor [42, 43]. Nach Empfehlungen der EGTM und NACB und EBM-validierten Empfehlungen [44] sollten deshalb AFP-, HCG- sowie LDH-Konzentrationen vor

Orchiectomie zur Evaluation und zum Staging von Hodentumoren verwendet werden. Bei Seminomen mit erhöhtem AFP besteht der Verdacht auf einen Kombinationstumor.

Interpretation bzw. Fehlinterpretation von Tumormarkerbefunden

Die Interpretation von Tumormarkerbefunden ist schwierig und bedarf eines hohen Kenntnisstandes seitens des Labormediziners sowie des betreuenden Arztes. Somit geht die Qualität der Untersucher signifikant in die Qualität des Befundes ein.

Die Klassiker der Fehlinterpretation

Vom Missverständnis eines Cut-off's

Die wohl häufigste Fehlinterpretation von tumorassoziierten Antigenen liegt im Bereich der Überbewertung von Grenzwerten, Referenzbereichen oder Cut-off's und Unterschätzung der Bedeutung individueller Basiswerte. Jeder Patient braucht nur einmal eine Beurteilung seiner Tumormarkerbefunde im Vergleich zu einem Referenzkollektiv, und zwar bei der ersten Bestimmung eines Tumormarkers – wobei wie eingangs erörtert auch hier gilt: ein Wert innerhalb des Referenzbereichs schließt keinesfalls einen Tumor aus, ein Wert oberhalb des Referenzbereichs ist erst bei sehr hohen Konzentrationen ein Hinweis auf eine Tumorerkrankung, hat ansonsten zunächst nur informativen Charakter (Abbildung 9). Im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung kommt dem Referenzbereich keinerlei Bedeutung mehr zu, die Befunde

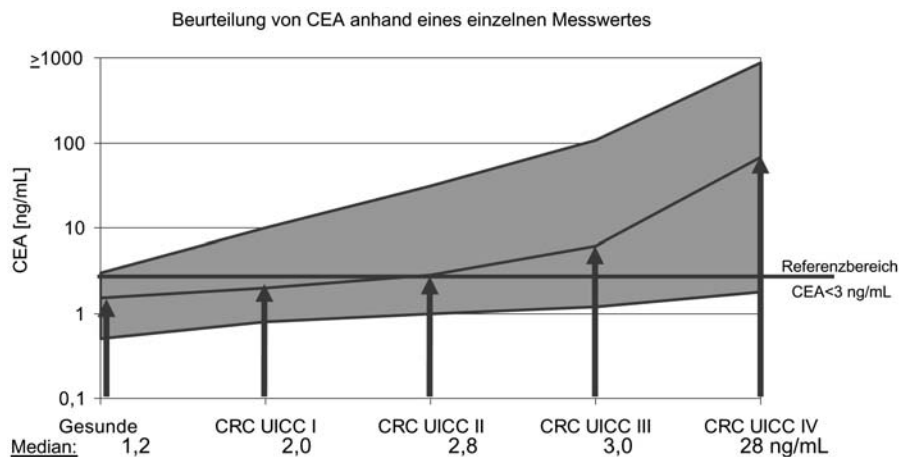


Abbildung 9 Freisetzung von CEA bei Gesunden und beim kolorektalen Karzinom zum Zeitpunkt der Primärdiagnose in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Die jeweilige Zunahme der CEA-Konzentration beschreibt die Entwicklungsgeschichte des Tumors, wobei die wichtigsten Zeitpunkte zum Nachweis eines organbegrenzten Tumors sich innerhalb des Referenzbereichs abspielen und nur anhand der individuellen Kinetik beobachtet werden könnten.

müssen im Abgleich mit den individuellen Basiswerten interpretiert werden.

Wichtig ist es hierbei zu beachten, dass jeder Patient seinen individuellen „Basiswert“ für die verschiedenen Tumormarker aufweist, wobei verständlicherweise in den meisten Fällen dieser individuelle Normalwert zum Zeitpunkt vor der Tumorerkrankung nicht bekannt ist. Dieser Wert kann eher sehr niedrig liegen, sich aber auch an der oberen Referenzbereichsgrenze oder –definitionsgemäß– in 5% der Fälle auch oberhalb dieser Grenze bewegen. Jeder dieser Werte ist für den einzelnen Patienten **nach** erster- in kurativer Absicht erfolgter- Therapie als sein spezifischer „Normalwert“ zu betrachten. Für die weitere Verlaufsbeobachtung dient dieser Wert als Basis, wobei dann der Referenzbereichsgrenze aller gesunden Kontrollpersonen keine Bedeutung mehr zukommt und vielmehr die kinetische Entwicklung bei jedem individuellen Patienten ausschlaggebend ist. Somit ist ein prozentualer Anstieg eines Markers während der Verlaufsbeobachtung und innerhalb des sogenannten Referenzbereichs ein entschieden empfindlicheres diagnostisches Kriterium als die Beurteilung eines Einzelwertes gegenüber einer festgelegten oberen Referenzbereichsgrenze.

Problematisch ist derzeit noch, dass in Ermangelung von prospektiven Observationsstudien von Tumorpatienten für viele der Biomarker die für eine tumorspezifische Aussage notwendige Anstiegssteilheit noch nicht detailliert untersucht ist. Unsere eigenen Ergebnisse zeigen, dass – unabhängig von der Wertelage– ein reproduzierbarer einhundertprozentiger Anstieg der CEA- und auch CA 15-3-Konzentration (einmalig oder aber kontinuierlich) ausgehend von diesen individuellen Basiswerten tumorspezifisch ist und auf Rezidivierung bzw. Metastasierung des Karzinoms bzw. ein Zweitkarzinom hinweist [6]. Naturgemäß darf diese Interpretation der Anstiegssteilheit nur auf der Basis von Werten durchgeführt werden, die im Verlauf mit dem gleichen Test gemessen

wurden. So reduziert die häufige Praxis der Nichtmitteilung der verwendeten Tests letztlich die klinische Relevanz der Diagnostik.

Methodenabhängigkeit

Es ist von besonderer Wichtigkeit darauf hinzuweisen, dass Tumormarkerwerte zum Teil stark methodenabhängig sind. Mit Kits verschiedener Herstellerfirmen können im gleichen Serum völlig unterschiedliche Werte gemessen werden, sogar dann, wenn es sich im Prinzip um dieselbe Methode unter Benutzung identischer monoklonaler Antikörper handelt [45, 46] (Abbildung 10). Trotz vielfacher Standardisierungsversuche, insbesondere auch der EGTM (European Group of Tumor Markers) hat sich herausgestellt, dass die letztlich individuelle Antigen-Antikörperreaktion, wie sie den Tumormarkertesten zugrunde liegt, von den kleinsten Änderungen der Matrix abhängig ist. Generell ist die klinische Aussagekraft für die verschiedenen Tests häufig gut vergleichbar, nicht aber deren Wertelage. Auf diese Weise können Remissionen und Progressionen vorgetäuscht werden. Unnötige diagnostische oder gar falsche therapeutische Konsequenzen sind dann die Folge. Aus diesem Grunde muss dem in der Onkologie tätigen Arzt bekannt sein, mit welchem Kit der Marker bestimmt ist (Angabe von Hersteller und Gerät auf dem Befundbericht; z.B.: CEA: 1 ng/mL; Abbott, Architect). Mit diesem Test muss der individuelle Basiswert bestimmt sein, ausgehend von diesen Basiswerten erfolgt die Interpretation im Verlauf. Dazu muss immer der gleiche Test beibehalten werden, sonst ist ein Vergleich der einzelnen Werte nicht zulässig. Am besten ist es, die Untersuchungen in einem Labor durchführen zu lassen, welches die Vorbefunde der Patienten gespeichert hat und jeden neuen Wert zusammen mit den Vorbefunden zur Verfügung stellt. Falls ein Wechsel der Methodik notwendig ist, ist eine Vor-Serum-

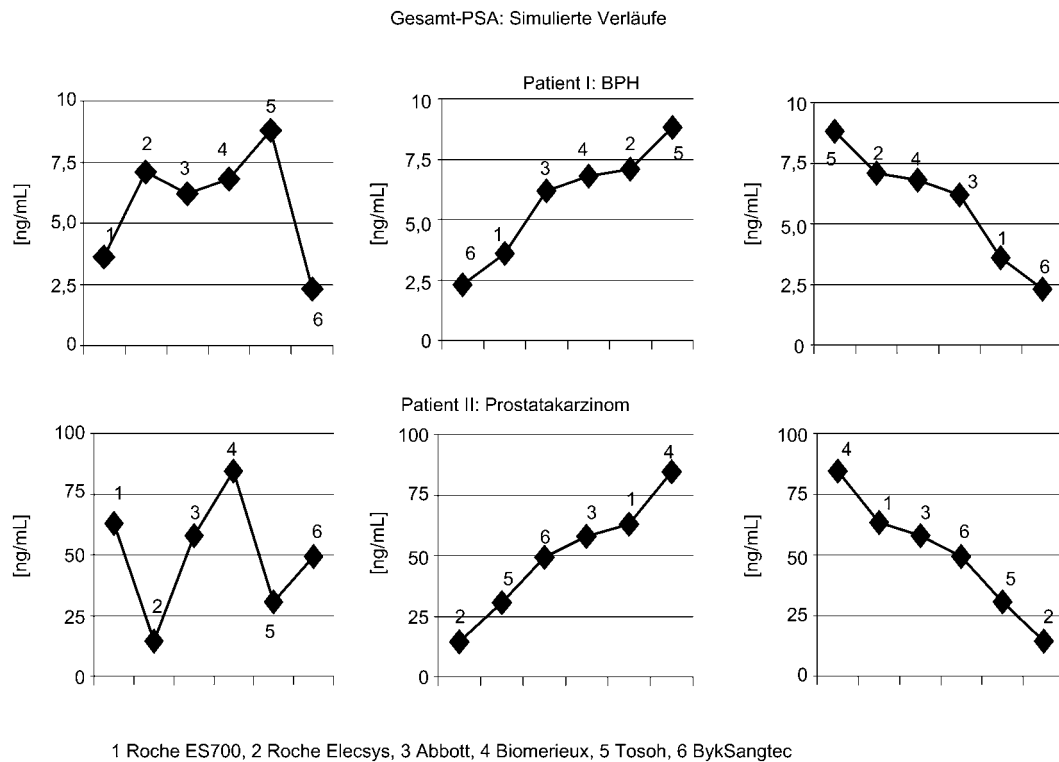


Abbildung 10 PSA-Konzentration unter Berücksichtigung der jeweiligen Testmethode. PSA wurde in identischen Serumproben mit verschiedenen Testen gemessen. Je nach Test und der entsprechenden Wertelage kann man die Ergebnisse völlig unterschiedlich interpretieren, was insbesondere im Verlauf zur Fehlinterpretation führt.

Kontrolle des Patienten beziehungsweise eine vorübergehende parallele Bestimmung mit beiden Methoden über ein bis zwei Untersuchungsintervalle erforderlich. Bedauerlicherweise fehlt in Deutschland eine gesetzliche Vorgabe, die eine Angabe des verwendeten Testes zwingend macht und darüber hinaus die Laboratorien zu einer Parallelmessung im Falle eines Testwechsels zwingt. Zur Zeit arbeiten jedoch Patienteninitiativen an der Verbesserung dieser für Tumorpatienten gefährlichen Situation, indem auf den jeweiligen Websites Laboratorien gelistet werden, die auch ohne gesetzliche Verpflichtung die verwendeten Testsysteme zusammen mit den erstellten Befunden zugänglich machen.

Präoperativ „normal“ – Nachsorge sinnlos?

Es herrscht sehr häufig unter Ärzten und nachfolgend dann auch unter Patienten die irrende Meinung, dass eine Nachsorge mittels Tumormarkern generell nur dann sinnvoll ist, wenn der Primärtumor zu einer gesteigerten Freisetzung von Tumormarkern geführt hat. Diese Fehlaussage basiert häufig auf einer indirekten Übertragung der Befunde aus der Pathologie im Primärtumorgewebe im Vergleich zum Metastasengewebe. Für die diagnostische Wertigkeit von Tumormarkern im Blut in der Nachsorge mit dem Ziel, der Entdeckung von Rezidiven und Fernmetastasen ist es jedoch unerheblich, ob der Primärtumor zu einer gesteigerten Freisetzung eines tumorassoziierten Antigens geführt hat oder nicht.

Somit muss eine postoperative (entsprechend der Halbwertszeit der jeweiligen Tumormarker) oder posttherapeutische Kontrolle drei bis vier Wochen nach Beendigung der adjuvanten Therapie völlig unabhängig vom präoperativen Ausgangswert durchgeführt werden, auch wenn die präoperativen Werte innerhalb des sogenannten Referenzbereichs liegen, das gleiche gilt für die weitere Nachsorge bzw. Verlaufsbeobachtung.

Einfluss- und Störgrößen

Einflussgrößen (in vivo)

Die Konzentration eines Tumormarkers ist nicht nur von der Tumormarker-Expression, -Synthese, -Freisetzung und -Exkretion sowie Tumormasse und Tumorausbreitung abhängig, sondern auch von der Blutversorgung des Tumors sowie von der Körperlage des Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme.

Darüberhinaus sind der Metabolismus und die Eliminationskinetik sowie intraindividuelle Schwankungen von tumorassoziierten Antigenen, ferner z.B. der Menstruationszyklus, das Vorliegen einer Gravidität sowie iatrogene Einflüsse von Bedeutung. Erhöhte Tumormarkerverwerte können auch bei Störungen der Ausscheidung beobachtet werden, so bei Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz und insbesondere bei Cholestase.

Insbesondere für das Glykoprotein CA 19-9 besteht eine Korrelation zu einer vorhandenen Cholestase. Bei CA 19-9 handelt es sich um ein Hapten der menschlichen Lewis-a-Blutgruppenderminante, welches im normalen Pankreas auf der oberflächlichen Epithelmembran der Pankreasgänge lokalisiert ist und in den Pankreassaft sezerniert wird. Die Erhöhung von CA 19-9 bis zu Werten von ca. 400 U/mL während Cholestase und der hochsignifikante Abfall nach der ERCP zur Gallensteinentfernung lässt eine biliäre Ausscheidung dieses Antigens annehmen. Aber auch ein reduzierter Metabolismus von CA 19-9 in der Leber könnte diese Konzentrationsänderungen verursachen. Beim Mirizzi-Syndrom sowie bei akuter Cholangitis wurden CA 19-9-Konzentrationen zwischen 190 und 32.000 U/mL beschrieben. Für die häufig schwierige Differentialdiagnose unklarer anhaltender Oberbauchbeschwerden kann bei gleichzeitig vorhandener cholestatischer Komponente der weitere Marker-Verlauf, parallel zu Cholestaseparametern, hilfreich sein. Bei Patienten mit Pankreas- oder Gallengangskarzinomen fällt CA 19-9 nach Beseitigung der biliären Abflussstörung nur leicht ab, jedoch nicht in den Referenzbereich, bei Patienten ohne Karzinom sinken die Werte unter den Cut-off ab.

Auch eine eingeschränkte Nierenfunktion kann die Serumkonzentrationen der Tumormarker beeinflussen. Die höchsten Konzentrationen bei chronischer Einschränkung der Nierenfunktion zeigen niedermolekulare Marker wie SCCA, CYFRA 21-1 und ProGRP. Aber auch hochmolekulare Proteine wie CA 125 und CA 15-3 können höhere Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufweisen. Problematisch ist, dass es keine Korrelation zum Kreatinin gibt, was die Interpretation von Tumormarkern im Verlauf von Tumorpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erschwert.

Vereinzelt wurde auch eine Abhängigkeit zwischen dem CA 125-Wert und dem Menstruationszyklus beschrieben. Im Allgemeinen handelt es sich hierbei jedoch um geringfügige Veränderungen, die keine statistische Signifikanz erreichen. Bei Patientinnen mit Ovarialzysten kann es jedoch vereinzelt zur Lyse einer Zyste (stark CA 125-haltig) kommen und dann zu einem vorübergehenden aber deutlichen Anstieg von CA 125 bis zu 200–300 U/mL. Daher sollte nie aufgrund eines einzelnen CA 125-Anstieges (wie generell für alle anderen Marker auch) eine diagnostische oder gar therapeutische Konsequenz gezogen werden.

Neben den üblicherweise in der Schwangerschaft für diagnostische Zwecke eingesetzten Markern AFP und HCG zeigen auch andere Marker wie CA 15-3, CA 125 und CYFRA 21-1 eine signifikante Erhöhung während der Schwangerschaft. So nimmt CA 15-3 unter der Schwangerschaft kontinuierlich zu und sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nicht zur Verlaufskontrolle des Mammakarzinoms oder eines anderen Karzinoms eingesetzt werden. CEA hingegen als zweiter Marker zeigt keine Abhängigkeit von der Schwangerschaft und kann somit weiterhin zur Nachsorge eingesetzt werden. Ebenso sind CA 19-9, CA 72-4, NSE und SCCA unabhängig

von der Schwangerschaft, CA 125 kann bis zur 16. Schwangerschaftswoche mäßig zunehmen. CYFRA 21-1 nimmt zum Ende der Schwangerschaft gelegentlich zu, was evtl. durch Uteruskontraktionen bedingt sein kann.

Wichtig zu erwähnen ist auch der Einfluss des Rauchens auf die CEA-Konzentration, wobei diese höheren Konzentrationen nicht für alle Tests zur CEA-Bestimmung gleich ausgeprägt ist. Dieses Phänomen kann durch den Einsatz unterschiedlicher Antikörper zur Detektion von CEA erklärt werden.

An weiteren iatrogenen Einflüssen ist insbesondere die teilweise deutlich ausgeprägte PSA-Freisetzung im Anschluss an die digital rektale Palpation bzw. den transrektalen Ultraschall der Prostata, aber auch an eine Zystoskopie, Koloskopie oder Prostatabiopsie. Auch ein akuter Harnverhalt, eine Katheterisierung der Harnblase oder die Ergometrie sowie generell intensives Fahrradfahren (z.B. im Fitness-Studio oder Mountainbiking) können PSA stark ansteigen lassen.

Auch bei anderen Organen können invasive diagnostische Maßnahmen wie Endoskopien und Biopsien zu teilweise starken Erhöhungen der Tumormarker führen (CYFRA 21-1 und SCCA bei Bronchoskopie, aber auch durch Intubation und Überdruckbeatmung), CA 125 bei Laparoskopie und Laparotomie und CEA bei einer Koloskopie.

Zusammengefasst ausgedrückt, sollten Blutproben für onkologische Biomarker immer vor invasiven diagnostischen Maßnahmen entnommen werden.

Falls dennoch vor der Blutentnahme solch eine iatrogene Maßnahme stattgefunden hat, muss vor einer nächsten Kontrolluntersuchung die physiologische Ausscheidung entsprechend der Halbwertszeit der einzelnen Tumormarker abgewartet werden (Tabelle 2) z.B. drei bis vier Wochen bei PSA.

Störgrößen (in vitro)

Lagerungsbedingungen: Tumormarker sind im Allgemeinen relativ stabil nach der Blutentnahme. Dennoch sollte die Trennung des Serums vom Blutkuchen möglichst rasch erfolgen. Das gilt insbesondere: Für PSA, falls die zusätzliche Bestimmung von freiem PSA durchgeführt werden soll, muss die Zentrifugation der Probe spätestens drei Stunden nach der Blutentnahme erfolgen. Anschließend kann die Probe für 24 h bei +4°C gelagert werden. Bei längerem Intervall bis zur Bestimmung sollte die Probe bei mindestens –20°C tiefgefroren werden. Für NSE-Analysen, muss eine möglichst schnelle Trennung des Serums vom Blutkuchen binnen 60 Minuten nach der Blutentnahme erfolgen, da sonst durch passive Diffusion aus den Thrombozyten und Erythrozyten eine NSE-Freisetzung erfolgt. Für ProGRP-Analysen muss zusätzlich die Probe schnellstmöglich bestimmt werden, oder bis zur Bestimmung bei –80°C gelagert werden.

Hämolyse: hier ist besonders der Einfluss auf die NSE-Konzentration zu erwähnen, da Thrombozyten und Erythrozyten NSE-haltig sind.

Hautkontakt mit den primären oder sekundären Probengefäßen. SCCA (Squamous cell carcinoma Antigen) wird hierdurch deutlich erhöht.

Kontamination der Probe mit Speichel (Niesen, Husten bei der Bearbeitung der Probe), dies führt bei SCCA und CA 19-9 zu deutlich erhöhten Konzentrationen.

Falsch-positive Testergebnisse der Tumormarker durch die Humanen Anti-Maus-Ig-Antikörper (sogenannte „Heterophile Antikörper“) [47]. Sie können bei Patienten entstehen, bei denen aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen im Rahmen einer Immunszintigraphie oder Immuntherapie Maus-Immunglobuline appliziert worden sind. Hierdurch ist es möglich, dass in Testsystemen, in denen monoklonale Maus-Antikörper verwendet werden, ein positives Signal vorgetäuscht wird. Diese heterophilen Anti-Ig-Antikörper können auch bei Patienten, die mit sogenannten „Frischzellen“ behandelt worden sind vorkommen und somit falsch hohe Tumormarkerwerte vortäuschen. Heterophile Antikörper können auch sehr selten bei Normalpersonen vorkommen, wobei über die Herkunft dieser HAMA zurzeit keine Klarheit besteht.

Ausblick „Onkologische Biomarker“

Aufgrund unserer in wenigen Jahren deutlich verbesserten analytischen Mess- und Nachweismethoden und Ergebnisse der weltweiten Proteomics- und Genomics-Forschung wurden auch auf dem Sektor der Onkologie kürzlich viele neue Biomarker beschrieben. Legt man die seit etlichen Jahren beschriebenen Kriterien der EGTM zur Evaluierung neuer Biomarker zu Grunde [1], so müssen diese neuen Biomarker zeigen, dass sie besser oder additiv zu bereits bekannten Biomarkern sind, um für zumindest eine der vielfältigen Indikationen in der Onkologie hilfreich zu sein. Im deutlichen Widerspruch zu allen Erwartungen hat sich aber gezeigt, dass es schwer ist, die Effektivität teilweise bereits seit Jahrzehnten etablierter Biomarker zu erreichen, geschweige denn ein besseres diagnostisches Profil zu belegen. Darüberhinaus haben offensichtlich einige der kürzlich entdeckten Biomarker ein bemerkenswertes Problem der Kurz- und Langzeitstabilität, wie z.B. der vielfach propagierte Biomarker für das kolorektale Karzinom TIMP-1 [48]. Somit ist aus unserer Erfahrung die Wahrscheinlichkeit gering, dass in den nächsten Jahren wirklich bessere Biomarker zur Verfügung stehen werden.

Was dagegen wesentlich besser geworden ist, ist das Verständnis für ein Freisetzungsmuster an Markern, welches ein Tumor im Blut hinterlässt. Die Akzeptanz einer Summendiagnostik ist auch in der Onkologie stark geworden. Wichtig ist nun, dass in enger Kooperation zwischen unabhängigen Wissenschaftlern, Biomathematikern und der diagnostischen Industrie die relevantesten Kombinationen zur Erprobung und zum klinischen Einsatz kommen. Dadurch wird einerseits bei behutsamer Kombination der relevanten Marker die diagnostische Aussagekraft gesteigert werden, andererseits wird

durch die hierfür notwendige Unterstützung durch die EDV eine rasche und weite Verbreitung der erhobenen Daten auf hohem Qualitätsniveau erfolgen können. Diese Daten sind für die betroffenen Patienten ausdrücklich notwendig.

Literatur

1. European Group on Tumour Markers (EGTM): Consensus Recommendations. *Anticancer Research* 1999;19:2785–820. (<http://egtm.web.med.uni-muenchen.de/>).
2. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice Guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK, editors. *Tumor Markers – Physiology, pathobiology, technology and clinical applications*. Washington 2002: AACCC Press; 2002:33–63. (http://www.nacb.org/LMPG/Monograph_TumorMarkers.pdf).
3. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *ClinChem* 2002;48:1151–9.
4. Tumormarker/Maligne Erkrankungen. In: Thomas L, Hrsg. *Labor und Diagnose*, 5. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, (Deutschland) 2005:1291–375.
5. Stieber P, Schalhorn A. Laborparameter. In: Guder/Nolte, Hrsg. *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*, Urban & Fischer Verlag München (Deutschland) 2005.
6. Stieber P, Nagel D, Heinemann V. Tumor markers in metastatic breast cancer: high tumor specificity within the reference range. *J Clin Oncol*. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings 2006;24(Suppl 18):1055.
7. Umehara Y, Kimura T, Yoshida M, Oba N, Harada Y. Comparison of doubling times of serum carcinoembryonic antigen produced by various metastatic lesions in recurrent gastric and colorectal carcinomas. *Cancer* 1993;71:4055–9.
8. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
9. Rosen M, Chan L, Ceart RW Jr, Vukasin P, Anthonie G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;40:1116–26.
10. Anonymous: ASCO 2006 Update recommendations for the use of TM in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 33:5313–27.
11. Duffy M, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43:1348–60.
12. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American joint committee on cancer prognostic factors consensus conference. Colorectal working group. *Cancer* 2000;88:1739–57.
13. Hofmann D, Nagel D, Lau-Werner U, Wichmann MW, Hornung HM, Stenman UH, et al. Prognosis in non-metastatic colorectal cancer: multivariate evaluation of preoperative levels of six tumor markers in addition to clinical parameters. *J Lab Med* 2007;31:76–85.
14. Klapdor R, Aronsson AC, Duffy MJ, Hansson LO, Khalifa R, Lamerz R. Tumor markers in gastrointestinal cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2811–5.
15. Goggins M, Koopmann J, Yang D, Canto MI, Hruban RH. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. 2006, (http://www.nacb.org/Impg/tumor/chp3i_pancreatic.doc).
16. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic

- value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998;45:253–9.
17. Ishii H, Okada S, Sato T, Wakasugi H, Saisho H, Furuse J, et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44:279–83.
 18. Gogas H, Lofts FJ, Evans TR, Daryanani S, Mansi JL. Are serial measurements of CA19-9 useful in predicting response to chemotherapy in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas? *Br J Cancer* 1998;77:325–8.
 19. Heinemann V, Schermuly MM, Stieber P, Schulz L, Jungst D, Wilkowski R, et al. CA19-9: a predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Anticancer Res* 1999;19:2433–5.
 20. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 2006;70:255–64.
 21. Lamerz R, Hayes P, Hoffmann RT, Löhe F, Shiratori Y, Taketa K. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in primary liver cancer. 2006, (http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3d_liver.doc).
 22. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Cramer C, Pahl H, et al. Prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:2903–6.
 23. Bonfrer JMG, Louhimo J. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in gastric cancer. 2006, (http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3g_gastric.doc).
 24. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in Breast Cancer – European Group on Tumor Markers Recommendations. *Tumour Biol* 2005; 19:2803–5.
 25. Duffy MJ, Esteva FJ, Harbeck N, Molina R, Hayes DF. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in breast cancer. 2006, (http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3f_breast.doc).
 26. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny G, Schmitt UM, et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86: 1217–22.
 27. Lässig D, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, Stieber P. CEA und CA 15-3 beim fortgeschrittenen Mammakarzinom. *J Lab Med* 2007;31:70–5.
 28. Stieber P, Lässig D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Nagel D. Kinetics of CEA and CA 15-3 correlate with response in patients undergoing chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007;25(Suppl 18):1087.
 29. Esteva FJ, Cheli CD, Fritsche H, Fournier M, Slamon D, Thiel RP, et al. Clinical utility of serum HER2/neu in monitoring and prediction of progression-free survival in metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies. *Breast Cancer Res* 2005;7:R436–R43.
 30. Stemmler J, Stieber P, Lässig D, Heinemann V. Re-evaluation of HER2 status in metastatic breast cancer and tumor-marker guided therapy with vinorelbine and trastuzumab. *Onkologie* 2005;28:95–7.
 31. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJS, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European group on tumor markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:679–91.
 32. Chan DW, Shih IM, Sokoll LJ, Bast RC. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Ovarian Cancer. 2006, (http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3e_ovarian.doc).
 33. Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P, et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996;14:1545–51.
 34. Rustin GJS, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;10:4054–7.
 35. Stieber P, Aronsson AC, Bialk P, Kulpa J, Lamerz R, Molina R. Recommendations for the use of tumour markers in lung cancer Subgroup of the “European Group on Tumour Markers (EGTM)”. *Anticancer Res* 1999;19:2817–9.
 36. Stieber P, Hatz R, Holdenrieder S, Molina R, Nap M, von Pawel J, et al. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in lung cancer, 2006 http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3p_lung.doc.
 37. Stieber P, Yamaguchi K. ProGRP enables diagnosis of small cell lung cancer. In: *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications* Hrsg.: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. AACR Press Washington, USA, 2002,517-22 (http://www.nacb.org/LMPG/Monograph_TumorMarkers.pdf).
 38. Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, Scheulen M, Konietzko N, Schleich T, et al. Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron specific enolase in lung cancer. Results of an international multicentre study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:189–99.
 39. Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R Bover I, Rifa J, et al. Tumor Markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumor Biology* 2003;24:209–18.
 40. Stenman UH, Lamerz R, Looijenga LH, Bosl GJ. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in testicular cancer, 2006, (http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3a_testicular.doc).
 41. International germ cell collaborative group (IGCCCG). International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603.
 42. Gerl A, Lamerz R, Clemm C, Mann K, Wilmanns W. Does serum tumor marker half life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? *Clin Cancer Res* 1996;2:1565–70.
 43. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2534–41.
 44. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377–99.
 45. Schambeck CM, Schmeller N, Stieber P, Jansen HM, Pahl H, Schneider W, Fateh-Moghadam. Methodological and clinical comparison of the ACS prostate-specific antigen assay and the Tandem-E prostate-specific antigen assay in prostate cancer. *Urology* 1995;46:195–9.
 46. Sturgeon CM, Ellis AR. Improving the comparability of immunoassays for prostate-specific antigen (PSA): progress and problems. *Clin Chim Acta* 2007;381:85–92.
 47. Hasholzner U, Stieber P, Meier W, Lamerz R. Value of HAMA-determination in clinical practice – an overview. *Anticancer Res* 1997;17:3055–8.
 48. Dresse M, Nagel D, Ganser EM, Davis G, Dowell B, Doss R, et al. Dependence of TIMP-1 plasma levels on pre-analytical specimen handling. *Tumor Biol* 2008;29:35–40.