

Tumormarker: Eine kritische Zwischenbilanz

Rudolf Gross

Tumorassoziierte oder tumoproduzierte Antigene und – in beschränktem Umfang – auch Reaktionen des Organismus in Form der Bildung von Antikörpern sowie ektopisch gebildete Hormone haben eine zunehmende Bedeutung bekommen, bisher mehr in der Verlaufskontrolle als in der Frühdiagnostik und Therapie. Zwischen Tumormarkern und den sogenannten paraneoplastischen Syndromen bestehen Beziehungen.

Grundlagen

Sogenannte tumorassoziierte Antigene (im folgenden kurz Tumormarker oder Marker genannt) spielen eine bedeutende Rolle in Forschung und Praxis. Dies vor allem, nachdem es gegen zahlreiche Tumoren spezifische monoklonale Antikörper als Test-Kits (zum Beispiel von den Firmen Centocor, CIS, Immuno Diagnostica Biochemistry Laboratory, Ortho und anderen) gibt. Die Definition der Tumormarker ist relativ einfach (4)*):

Es handelt sich um Antigene (meist Glykolipide und Glykoproteine, seltener Proteine oder Polypeptide, noch seltener Proteoglykane), die von den Tumorzellen gebildet werden, entweder in den Tumorzellen verbleiben oder auf der Zelloberfläche lokalisiert sind und/oder ins Plasma sezerniert werden. Sie haben nach Uhlenbruck (4) potentiell folgende wesentliche Merkmale:

- ① Quantitative Vermehrung;
- ② topochemisch veränderte Lokalisation;
- ③ qualitative Abwandlungen gegenüber normalen Proteinen, Glykoproteinen oder Glykolipiden;
- ④ häufig enge Beziehungen zu einem der Blutgruppensysteme (5);

⑤ gelegentlich Rückfall in Differenzierungsstufen, die nur im Tierreich vorkommen (zum Beispiel Hanganutziu-Deicher-Antigen) oder vom menschlichen Organismus in der fetalen Entwicklung benutzten Mustern entsprechen (zum Beispiel die bekannten karzi-noembryonalen Antigene, das Alpha-Fetoprotein und andere);

⑥ manchmal Bildung eines oder auch mehrerer Peptide von hormontypischer oder hormonähnlicher Wirkung, die noch vor Erkennung des Tumors zu einem „paraneoplastischen Syndrom“ führen können oder bei der Tumorsuche mittels eines Radioimmunoassays und anderer Methoden nachgewiesen werden (6);

⑦ ihre Tumorspezifität reicht von hohem Ausmaß bis zu universalem Vorkommen, etwa in bestimmten Blutgruppen (T, Tn) (4); nur eine erhöhte Tumorspezifität macht einen Marker diagnostisch brauchbar;

⑧ da bisher meines Wissens keine Marker bekannt sind, die *nur* in Tumorzellen vorkommen, verschieben sich Bedeutung und Nachweis von einem qualitativen zu einem quantitativen Problem;

⑨ selbstverständlich gibt es umgekehrt auch beim Kranken *Antikörper* gegen Tumoren. Ihr Nachweis spielt aus grundsätzlichen und methodischen Gründen (siehe

auch: Hybridome – monoklonale Antikörper, Deutsches Ärzteblatt 78 (1981) 2182 sowie bei [4, 11]) noch keine Rolle in der Praxis, ist aber bei der Bestimmung der Tumormarker bei unerwartet niedrigen Werten als Möglichkeit in Erwägung zu ziehen.

Tumorassoziierte Antigene haben vielfache Bedeutung: Möglicherweise spielen sie eine Rolle bei der *Metastasierung* von Tumoren als Rezeptoren für Organ-Lektine. Darüber befindet sich die Forschung aber gegenwärtig noch in den Anfängen.

Wie wir schon früher ausgeführt haben (Deutsches Ärzteblatt 78/1981, 2182), können Antikörper gegen Tumoren grundsätzlich in mehrfacher Hinsicht auch *therapeutisch* eingesetzt werden – ihrer Natur nach, etwa im Unterschied zu Interferonen (siehe die Übersichtsarbeit in diesem Heft von Oettgen und Krown, Seite 2285, sowie Gross: Deutsches Ärzteblatt 82/1985, 3780) streng spezifisch:

① Als unmittelbar an Tumorzellen sich bindend und diese zerstörend. Die am weitesten fortgeschrittenen Versuche von Kopyrowski und Mitarbeitern vom Wistar-Institute an Kolonkarzinomen haben aber in meiner Kenntnis weitgehend enttäuscht;

② durch die Bildung von Immunkonjugaten mit den tumorassoziierten Antigenen, die die Malignität der Tumorzellen aufheben oder einschränken, sogenannte „Escape“-Mechanismen beziehungsweise „Enhancement“;

③ als Transporteur zelltötender Substanzen wie Ricin oder Diphtherietoxin in Form von Immuntoxinen;

④ durch Modifikationen, die aus den eigentlichen Antikörpern virusbeladene oder andere – nicht

*) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des Sonderdrucks.

den Angriffsort, aber die Wirkung verändernde – Antikörper machen.

Auch diese hoffnungsvollen Ansätze befinden sich noch im Anfangsstadium. So bleibt führend die schon in großen Monographien (7–10) beschriebene Bedeutung des karzinoembryonalen Antigens (CEA). Sie hat neuerdings durch eine Fülle monoklonaler Antikörper und den Einsatz ganzer Testbatterien über einige grundsätzliche Probleme hinaus praktische Bedeutung erlangt. Wir beziehen uns nachfolgend vor allem auf die Referate beim Internationalen Symposium über Tumormarker in Münster (1), beim Deutschen Krebskongreß (2) und bei der 70. Tagung der Dtsch. Ges. Pathologie in Heidelberg 1986 (3).

Serologische Tumordiagnostik mit Markern

Die meines Wissens zur Zeit umfassendste Einteilung der Tumormarker stammt von Uhlenbruck (4) (Tabelle 1). Einige Grundsätze seien vorab genannt:

Tumormarker sind jetzt und in absehbarer Zeit kein Mittel der Wahl für die Frühdiagnose von Tumoren! Dies ist auch nicht zu erwarten, da – abgesehen von einer fehlenden Expression in das Interstitium und damit letztlich ins Blut – wenige, ja einige hundert Tumorzellen so wenig Antigene abgeben, daß sie bei der hohen Verdünnung im Blut (rund 42 ml/kg = etwa 3 Liter Plasma!) mit unseren derzeitigen Methoden nicht nachgewiesen werden können. Nach Thomas (12) ist die Konzentration im Blut von folgendem abhängig (leicht modifiziert):

- ① Gesamtzahl der markerbildenden Zellen;
- ② Syntheserate des Tumormarkers;
- ③ Freisetzung aus den Tumorzellen und deren Oberfläche (Exprimierung);
- ④ Blutversorgung des Tumors;

Tabelle: Einteilung von biochemischen Markern (nach Uhlenbruck, 25)	
Primäre, tumorassoziierte Marker	
1. Membranintegrierte, nichtsezernierte Antigene:	Gangliosid 2 und 3 (GD2, GD3) leukämieassoziierte Antigene Hanganutsiu-Deicher-Antigen (HD)
2. Membranintegrierte und sezernierte Antigene:	CEA, AFP, HCG, SP1, CA 19-9, CA 12-5, CA 15-3, CA 50 Sialyl-Le ^x , Le ^y
Sekundäre, tumorproduzierte Marker	
1. Virusantigene (Epstein-Barr) (spezifisch)	Viruskapselantigen (VCA) „Early Antigen“ (EA)
2. Proliferationsantigene (unspezifisch)	TPA, Beta ₂ -Mikroglobulin (β ₂ M) Tennessee-Antigen
Sekundäre, von der Tumorerkrankung induzierte Marker	
1. Ektopische Hormone:	ACTH, Calcitonin, Insulin, Somatostatin, VIP, Parathormon
2. Enzyme:	Saure Prostata-Phosphatase (SPP) Phosphohexose-Isomerase (PHI) Gamma-GT, Lysozym, plazentare alkalische Phosphatase (PLAP) Sialyl- und Fucosyl-Transferasen
3. Metaboliten:	Neopterine, Polyamine, Nukleoside
4. Akute-Phase-Proteine:	Saures Alpha ₁ -Glykoprotein C-reaktives Protein (CRP) Alpha ₁ -Antitrypsin Alpha ₁ -Antichymotrypsin Haptoglobin C1-Inaktivator
5. Metallbindende Proteine:	Ferritin, Transferrin, Coeruloplasmin
6. Proteine des Ernährungsstatus:	Albumin, Präalbumin Retinolbindendes Protein (RBP) Alpha ₂ -HS-Glykoprotein
7. Immunglobuline:	IgA, IgG, IgM (insbesondere mit Antikörperaktivität gegen tumorassoziierte Kohlenhydratstrukturen)

- ⑤ Nekrosegrad innerhalb des Tumors;
- ⑥ Abbaurate des Tumormarkers mit beschleunigter Elimination der Spaltprodukte;
- ⑦ Zugehörigkeit der meisten Antikörper zur Klasse IgM, die nicht so gut zirkulieren wie IgA;
- ⑧ Einfluß von körpereigenen Antikörpern;

⑨ der Tumor ist ein „non-Sekretor-Typ“, das heißt: ein spezifisches Antigen wird wohl gebildet, aber nicht exprimiert, zum Beispiel als Glykoprotein.

Man könnte nach Uhlenbruck (4) noch einen Punkt (10) anführen: Beispielsweise ist die Konzentration des CA-19-9-Antigens blut-

gruppenabhängig. Die höchsten Werte findet man bei Personen der Blutgruppe Le^a, etwas geringere Werte bei le^b und bei Lewis-negativen Personen gar keinen Marker CA 19-9, da die biochemische Vorstufe fehlt, besser: nicht ausgebildet wird.

Nach neuesten Kongressen haben sich zum Teil recht unterschiedliche Ergebnisse zur *Sensitivität* (richtig positive Ergebnisse/richtig positive plus falsch negative Ergebnisse) wie zur *Spezifität* (richtig negative/richtig negative plus falsch positive Ergebnisse) in Prozent ergeben. Thomas (12) führt Zahlen für verschiedene Tumoren an, aus denen sich zum Beispiel eine für den Marker CA 19-9 geringe bis mittlere Sensitivität (15 bis 40 Prozent) bei hoher Spezifität (80 bis 100 Prozent) ergibt.

Bei der hohen Empfindlichkeit bestimmter Hormonnachweise gilt dies nicht für *ektopische Hormone*, die in ganz verschiedener Art vor allem von kleinzelligen Bronchialkarzinomen, seltener von Tumoren der Nebenschilddrüsen, des Pankreas, der Schilddrüsen (in absteigender Reihenfolge) gebildet werden. So fand Havemann/Marburg-Münster (21) bei 1000 kleinzelligen Bronchialkarzinomen erhöht: Calcitonin in 48 Prozent, ACTH in 16 Prozent, CEA in 41 Prozent, neuronenspezifische Enolase in 66 Prozent der Fälle.

Herbermann/Philadelphia-Münster (18) gab sinngemäß für die derzeitige Anwendung von Tumormarkern fünf Indikationen an:

- ▷ Frühdiagnose in einer gefährdeten Population;
- ▷ Klassifikation des Tumortyps;
- ▷ Lokalisation und Entdeckung von Metastasen;
- ▷ Abschätzung der Tumormasse;
- ▷ Serielle Kontrolle nach initialer Therapie.

Bisher war die *longitudinale Beurteilung*, das heißt die Kontrolle nach Absinken der Werte durch

Operation usw. und ein etwaiger Wiederanstieg als Rezidiv- oder Metastasenverdacht die eigentliche Domäne der Tumormarker. Nach Herfarth (13) können solche Patienten bei Wiederanstieg der kurzfristig kontrollierten Marker – etwa bei einem Kolonkarzinom – frühzeitig einer zweiten oder dritten Operation („second look“) unterzogen und noch Jahre in einem lebenswerten Leben erhalten, ja sogar geheilt werden (13, 14).

In Senns Krankengut (23) hatten 25 bis 33 Prozent außer dem Markeranstieg keine weiteren Zeichen eines Tumorrezidivs; die klinisch-radiologischen Befunde und die Marker-Befunde gingen bei weiteren 30 bis 40 Prozent parallel. Bei Chemotherapie können die Markerwerte im Serum vorübergehend wieder ansteigen, was keine Verschlechterung zu bedeuten braucht und nicht zum Abbruch der Therapie führen sollte.

Eine weitere Indikation hat sich für die Tumormarker durch ihre *Höhe* ergeben. Kranke mit primär hohen Werten, zum Beispiel von CEA, haben eine schlechtere *Prognose* als solche mit niedrigen oder mittelhohen Werten (20).

Schließlich kann die *Metastasensuche* immunologisch mittels Fluoreszenz oder (besser, aber belastender) mit ¹³¹J-markierten Antikörpern durchgeführt werden (lokal oder Ganzkörper). Die erforderliche Metastasengröße erreicht allerdings die auch mit anderen Methoden wie CT oder NMR-Tomographie erreichbare Größe von etwa 1,0 cm.

Als weiterer Fortschritt muß angesehen werden, daß neben dem bewährten CEA andere Tumoren auch auf relativ spezifische Marker mit den gleichen Möglichkeiten und Grenzen reagieren wie zum Beispiel Pankreas, Magen (CA 19-9), Ovar (CA 12-5). Bei Kolonkarzinomen kann CA 19-9 mit fast gleicher Leistungsfähigkeit wie CEA herangezogen werden und es ergänzen.

Ein weiterer Vorteil liegt in der Erfahrung, daß beispielsweise das CEA selten falsch positiv reagiert und damit eine hohe *Spezifität* besitzt. Darin wird es vielleicht noch übertroffen von CA 19-9. Die beiden Antikörper sind nicht miteinander korreliert und können getrennt eingesetzt werden. Dies erleichtert die Differentialdiagnosen Colitis ulcerosa versus Kolonkarzinom oder chronische Pankreatitis versus Pankreaskarzinom.

Als Nachteil hat der Autor in Münster wie in München empfunden, daß die neuen Methoden verständlicherweise so gut wie ausschließlich an Tumoren geprüft wurden, die bereits mit anderen Methoden (Operation, Radiologie, Endoskopie) entdeckt oder gesichert waren. Prospektiv randomisierte Studien fehlen so gut wie ganz. Da die Marker-Spezialisten zur Zeit mehr mit immer neuen Antikörpern von angeblich höherer Leistungsfähigkeit beschäftigt sind, da ferner bei der geringen Prävalenz der entsprechenden Karzinome die aufwendigen und kostspieligen Untersuchungen systematischen Studien an einer klinisch unauffälligen Population entgegenstehen, ist in absehbarer Zeit auch nicht mit solchen zu rechnen.

Marker in der zytologischen und histologischen Diagnostik

Immunhistologie und Immunzytologie sind zur Zeit wesentlich leistungsfähiger als Plasmauntersuchungen und haben mit diesen eigentlich nur die monoklonalen Antikörper, die Marker, gemeinsam. Im Blut und Knochenmark gelingt die bekannte Differenzierung zum Beispiel verschiedener Typen der akuten Leukämie (Thiel u. a.), wie wir schon früher berichteten, mittels ihrer Oberflächenantigene in hohem Prozentsatz. Auch bei den malignen Lymphomen (Arbeiten der Gruppen um Lennert sowie Stein) ist die Ausbeute relativ hoch. Die Schwierigkeiten liegen hier in der zum Teil nodulären,

zum Teil zonalen Anordnung der Tumorzellen, in der häufigen Begleitreaktion nicht neoplastischer Zellen, in den „Mischtypen“ verschiedener Lymphome, in der zur Zeit problematischen Nomenklatur (24).

Oft kommt es schon im Stadium der Metaplasie – noch ohne Tumor – zur genetischen Expression eines codierenden Gens oder eines viralen Ersatzgens. Die meisten immunhistologischen Nachweise müssen zur Zeit allerdings am Nativmaterial geführt werden; wenige sind auch auf die üblichen Formolfixierungen übertragbar.

Nach Moll/Mainz–Heidelberg (3) haben *alle Zellen epithelialer Herkunft* ein Zytoskelett von Keratin, so daß sich bei guter Technik und einem entsprechenden Marker selbst in anaplastisch entarteten Tumorzellen der Nachweis des Gesamtkeratins und damit die epitheliale Herkunft noch führen läßt. Durch zusätzliche Marker läßt sich oft, aber nicht immer der Nachweis des Muttergewebes führen. Damit können durch Subtypisierung bei Metastasen die Herkunft, etwa aus Zylinder- oder Plattenepithel, und die Herkunft aus einem parallel untersuchten Primärtumor festgestellt werden. Das „Tissue-Polypeptid-Antigen“ (TPA) ist ebenso wie das „Epitheloid-Membran-Antigen“ (EMA) vermutlich eine Mischung ganz verschiedener Antigene.

Mesenchymale Tumoren (Altmannsberg/Gießen–Heidelberg [3]) enthalten als Marker Vimetin und gelegentlich Desmin. Letzteres ist besonders für myogene, ersteres für Weichteiltumoren typisch. Bei Mischungen mit Gesamtkeratin werden Karzino-Sarkome angenommen.

Von den endokrinen Organen (Heitz/Basel–Heidelberg [3]) produzieren die 39 bis 79 Prozent früher als chromophob eingestuftes Adenome und Karzinome der Hypophyse immunchemisch meist alle drei Hormone oder (seltener)

auch nur Alpha-Glykoproteide. Beta-Glykoproteide kommen bei wenigen Tumoren vor.

Für die Schilddrüse ist ein guter Marker STH, das bei 80 bis 90 Prozent aller Tumoren positiv ist und nach operativer Entfernung des Tumors verschwindet. Speziell medulläre Schilddrüsenkarzinome sind mit Antikörpern gegen Calcitonin und neurospezifische Enolase nachweisbar.

Für die Nebenschilddrüse gilt unverändert die Lichtmikroskopie als überlegen. Auch für die Nebennieren gibt es – außer den Hormonbestimmungen – bisher keine zuverlässigen Marker.

An dieser Stelle müssen noch die *Lektine* als Marker in der histologischen Diagnostik der Tumoren erwähnt werden, da sie ganz charakteristische Glykokonjugatmuster bei verschiedenen Tumoren aufzeigen können und sich als histologische Malignitätsmarker bewährt haben.

Trotz aller Fortschritte ist die Diagnostik immer in das klinische beziehungsweise pathologisch-anatomische Gesamtbild einzubauen. So sagte ein Referent in Heidelberg: „Wer nur den Antikörpern traut, der hat damit auf Sand gebaut.“ Senn (23) meinte ebenso skeptisch in München, daß wir zur Zeit „zu viele Marker mit zu wechselnden Kenntnissen darüber“ hätten. Solche berechtigte Kritik wird aber den Fortschritt der tumorassoziierten Marker in Diagnostik, Prognostik und Therapie langfristig nicht aufhalten.

Herrn Prof. Dr. G. Uhlenbruck, Leiter der Abteilung für Immunbiologie der Medizinischen Universitätsklinik I (Direktor: Prof. Dr. V. Diehl) danke ich für die freundliche Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Ratschläge.

Literatur im Sonderdruck, zu beziehen beim Verfasser:

Professor Dr. med. Rudolf Gross
Herbert-Lewin-Straße 5
5000 Köln 41

Zeitbomben: Primäre Dünndarmtumoren

Primäre Dünndarmtumoren sind seltene Neubildungen, die in 0,095 bis 6 Prozent, bezogen auf alle gastrointestinalen Tumoren, beobachtet werden. In großen Statistiken wird eine bevorzugte Lokalisation im Ileum sowie ein Überwiegen der malignen Formen im Verhältnis 1,8:1 zu den benignen Tumoren beschrieben.

Die Symptomatik ist meist uncharakteristisch mit rezidivierenden kolikartigen Leibschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Gewichtsabnahme und einer Anämie. Allerdings müssen 20 bis 55 Prozent der Patienten wegen Komplikationen wie Ileus, Blutung oder Perforation laparotomiert werden.

Die Endoskopie vermag Tumoren bis zum Treitzschen Band problemlos aufzudecken. Röntgenologisch können bei gezielter Fragestellung Geschwülste in 70 bis 80 Prozent in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation dargestellt werden. Die relative Seltenheit, die verschleierte Symptomatik sowie die fehlende Berücksichtigung als Differentialdiagnose führen zu einer Anamnesedauer von durchschnittlich 12 bis 18 Monaten und inkurablen Tumorstadien in ca. 50 Prozent. Die Operationsletalität ist dementsprechend hoch mit durchschnittlich 20 Prozent. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate schwankt je nach histologischem Befund zwischen 20 und 50 Prozent.

Die Autoren empfehlen daher bei unklaren abdominellen Schmerzen, insbesondere mit perianalen Blutungen, differentialdiagnostisch einen Dünndarmprozeß zu berücksichtigen. btg

Böttger, Th., Schröder, D., Ungeheuer, E.: Zeitbomben: Primäre Dünndarmtumoren, Diagnostik 19 (1986) 3, 20–24.

Dr. Th. Böttger, Krankenhaus Nordwest, Steinbacher Hohl 2–26, 6000 Frankfurt.