Tumormarker

R. Lamerz[1]
P. Stieber[2]

Tumour markers

Abkürzungen

AFP =	Alpha-Fetoprotein
β2m =	β2-Mikroglobulin
CA 19–9/50/195/242/125/72–4/15–3 =	Cancer Antigen …
CA 27.29 =	Cancer Antigen ...
CAM 26/29 =	Cancer Associated Mucin
CEA =	Carcino-Embryonales Antigen
CYFRA 21–1 =	Cytokeratin-Fragment …
HAMA =	Human Anti-Mouse (Monoclonal) Antibodies
HCG =	human Chorion-Gonadotropin
HTG =	Humanes Thyreoglobulin
MCA =	Mammary Carcinoma Antigen
NSE =	Neuronen-spezifische Enolase
PAP =	prostate acid phosphatase
PLAP =	plazentare alkalische Phosphatase
uPA =	Urokinase-Plasminogen-Aktivator
PAI-1 =	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PHI =	Phosphohexose-Isomerase
ProGRP =	Pro-Gastrin-Releasing Peptide
PSA =	Prostata-spezifisches Antigen
PTH =	Parathormon
SCCA =	squamous cell carcinoma antigen (neu gegenüber SCC)
TAG -12 =	Tumor Associated Globulin
TK =	Thymidin-Kinase
TPA =	Tissue Polypeptide Antigen
TPS =	Tissue Polypeptide Specific Antigen
ASCO =	American Society of Clinical Oncology
AJCC =	American Joint Committee on Cancer
EGTM =	European Group on Tumor Markers
NACB	(American) National Academy of Clinical Biochemistry
UICC =	Union Internationale pour la lutte Contre le Cancer

Gesundheits-Strukturgesetz und DRG streben eine Verminderung der Ausgaben im Gesundheitswesen an und unterstützen auch die Einsparung diagnostischer Erstüberwachungsmethoden in der Onkologie. Dies hat zu einer Reduktion bis gänzlichen Ablehnung der Verwendung von Tumormarkern (TM) geführt. Nach Erhebungen um 1997 im EU-Partnerland Italien machten TM-Tests etwa 17% immunologischer Labortests und 0,1% des Gesamtgesundheits-Haushalts aus und entsprachen im direkten Einzelvergleich zu verwendeten diagnostischen Methoden beim kolorektalen Karzinom zusammen mit der Röntgenuntersuchung des Thorax dem niedrigsten Wert von 15,6 ECU, einem Viertel der Unkosten von abdominellem Ultraschall oder Kontrasteinlauf, 1/7 vom Knochen-Szintigramm, 1/9 vom Abdomen-CT und 1/16 vom Abdomen-MRT. Ein sinnvoller Einsatz von TM als ergänzendes Mittel für notwendige bildgebende oder endoskopische Verfahren muss sich an der für die Behandlung des Patienten effektiven Information messen lassen. Obwohl TM Bildgebung oder Endoskopie zur Diagnosestellung und Rezidiv-Erfassung nicht ersetzen, vermögen sie jedoch in nichtinvasiver Weise bei pathologischem Ergebnis je nach Marker und Zeitpunkt eine vermutete Diagnose zu bestärken, ein höheres Stadium bzw. eine Metastasierung zu signalisieren, eine kurative Operation in Frage zu stellen und ein Rezidiv noch vor klinischer Sicherung anzuzeigen. Schließlich stellt ein TM – gemessen an anderen reduzierten Laborwerten – immer noch den einzigen im Verlauf die Grundkrankheit widerspiegelnden Gesamtaktivitätsmarker dar. Im Folgenden wird auf wichtige Aspekte der Anwendung von humoralen zirkulierenden TM im Serum eingegangen.

Begriffs-Bestimmung

Unter TM oder Tumor-Biomarkern werden heute alle nachweisbaren oder messbaren Substanzen subsumiert, die auf einen Tumor hinweisen oder zu seiner Charakterisierung und Messung seiner Ausbreitung und Therapie-Ansprechen beitragen können. Neben

Institut
[1] Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München
[2] Institut für Klinische Chemie, Klinikum-Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Korrespondenz
Prof. Dr. med. Rolf Lamerz · Med. Klinik II
LMU-Klinikum-Großhadern · Marchionini-Straße 15 · 81377 München · Tel.: +49/89/70952282
· Fax: +49/89/70958879 · E-Mail: Rolf.Lamerz@med.uni-muenchen.de

eingereicht: 31.8.2004 · **akzeptiert:** 14.11.2004

Bibliografie
DOI: 10.1055/s-2004-836101
Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 2722–2728 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

den hier vordergründig diskutierten zirkulierenden TM zählen dazu auch morphologisch definierte Marker zur Organ-Differenzierung, immunhistologische Marker gering differenzierter Tumoren (Lymphome, Karzinome, Sarkome, Melanome, Keimzelltumoren), Oberflächenmarker hämatologischer Malignome und biologische Marker genetischer Anomalien (Onkogene, Tumor-Suppressorgene etc.). Zirkulierende oder humorale TM sind Substanzen von Protein-, Lipid-, Glykolipid- oder Kohlenhydrat-Charakter mit differenzierbaren Epitopen, die in oder auf Tumorzellen oder in ihrer Umgebung gebildet werden und als zirkulierende Antigene in Körperflüssigkeiten wie Serum, Aszites oder Pleuraexsudat gelangen (**Tab.1**). Ihre Bedeutung als TM resultiert aus einer nachweisbaren Korrelation mit der Entstehung, dem Wachstum und der Therapie-bedingten Verkleinerung eines Tumors. Diese Tumor-assoziierten Antigene können eingeteilt werden in biosynthetisch aberrierende Vorstufen normaler Antigene, z.B. Blutgruppensubstanzen (CA 19–9, CA 50, CA 195, CA 242), in ektopisch gebildete normale Antigene, z.B. Hormone (HCG, PTH, Calcitonin, u.a.), Enzyme (PAP, PSA, NSE, TK, PHI), ontogenetisch alte reaktivierte Antigene wie die primär entdeckten onkofetalen Antigene AFP und CEA, hybridom-definierte Muzin-Substanzen wie MUC-1 Antigene (CA 15–3, MCA, CA 549, TAG-12, CAM 26/29, CA 27.29) oder andere (CA 125, CA 72–4), Zytokeratine (TPA, TPS, CYFRA 21–1) u.a. (Paraproteine, β2-Mikroglobulin, SCCA, HTG).

TM-Tests

TM-Bestimmungen werden überwiegend durch kommerziell verfügbare, einfach handhabbare, gut standardisierte und reproduzierbare Testmethoden (Radioimmuno-, immunoradiometrische, enzym-, fluoreszenz- oder luminiszenz-immunologische Assays, Kits für Automaten) mit Analysenkosten um 15–20 EUR pro Bestimmung durchgeführt. Wegen Standardisierungsproblemen zwischen gleichen TM-Tests verschiedener Hersteller, deren Verbesserung durch eine mit Testanbietern und -anwendern besetzte europäische Arbeitsgruppe für TM-Standardisierung und -Qualitätskontrolle (European Group on Tumor Markers, EGTM) (2) und der amerikanischen National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) (3) angestrebt wird, ist bei Verlaufsbestimmungen eines Patienten der gleiche Test vom selben Hersteller (evtl. im gleichen Labor bestimmt) vorzuziehen und das Testergebnis mit dem verwendeten Test und Hersteller anzugeben. Von möglichen Störungen muss neben dem Einfluss von Hämolyse (NSE) und Speichel (SCCA, CA 19–9) auf die Beeinflussung von TM-Werten durch humane Antikörper gegen Tierprotein (HAMA) im Serum von Patienten nach Trockenzelltherapie (Xenopeptide) oder Applikation nicht-humanisierter monoklonaler Antikörper zur Diagnostik (Radioimmunszintigraphie) oder Therapie hingewiesen werden.

Evaluierung von TM

Referenzbereich von TM

Der Referenzbereich eines TM ist der vom Anbieter eines TM-Tests primär erhobene und angegebene zentrale Bereich, in dem unter Anwendung eines Tests in einer nicht zu kleinen Stichprobe gesunder Probanden beiderlei Geschlechts und verschiedener Altersgruppen TM-Werte auftreten können. Davon ist die wichtigste Grenze die obere Referenzgrenze, die dem 95. Perzentil entspricht (Schwellenwert, Cutoff). Übliche obere Schwellenwerte für einzelne TM sind in **Tab.1** angegeben. Je nach Größe des Referenzbereichs können in diesem erheblich unterschiedliche Wertlagen des individuellen Werts eines gesunden Probanden bzw. Patienten auftreten, welche im Verlauf unter Anwendung des gleichen Tests oft eine erstaunliche Konstanz aufweisen und damit besser dem Basiswert eines Individuums entsprechen. Nach Vorbehandlung eines Tumors stellt ein signifikanter Anstieg über diesen durch mehrere serielle Kontrollen etablierten Varianzbereich den ersten Hinweis auf ein Tumorrezidiv dar. Die Varianz des TM-Werts eines Patienten setzt sich zusammen aus einer größeren individuellen biologischen Varianz (um 15–20%) einer Verlaufsbestimmung und einer kleineren analytischen Varianz oder Intra-/Inter-Assay-Präzision des angewandten Tests (um < 10%), so dass ein signifikanter Markeranstieg im Verlauf zum Vorwert je nach zugrunde gelegtem Signifikanz-Niveau (z.B. Konfidenz-Intervall von 95%) erst bei Über/Unter-Schreiten dieser Gesamtvarianz (z.B. 30–50%) anzunehmen ist.

Biologische Kriterien

Der gemessene TM-Spiegel reflektiert die Tumormasse und -ausbreitung und ist primär von der Tumor-Blutversorgung abhängig. Im Einzelnen stellt er die Summe dar aus der im Tumor vorhandenen TM-Expression, -Synthese, -Freisetzung, dem im Organismus ablaufenden TM-Katabolismus und der TM-Exkretion. TM-Änderungen ohne Korrelation zur Tumormasse können deshalb auch durch Störungen von Katabolismus und der Exkretion (Leber-, Niereninsuffizienz) oder durch Freisetzung infolge akuter Therapie-Einwirkung (Operation, Radio-, Chemotherapie) auftreten.

Statistische Prüfkriterien

Eine Unterscheidung zwischen TM-Werten von gesunden Probanden und solchen mit einer malignen Erkrankung, aber auch gegenüber benignen Erkrankungen, wird durch folgende Kenngrößen ausgedrückt:

1. Die **diagnostische Sensitivität** (Verhältnis der richtig Testpositiven zu allen Kranken) liegt bei etablierten TM im Frühstadium des Zieltumors niedrig (10–30%) und steigt über eine manifeste Erkrankung (30–50%) bis hin zur disseminierten Erkrankung an (70–90%).
2. Die **diagnostische Spezifität** eines TM (Verhältnis der richtig Testnegativen zu allen Nicht-Kranken/Gesunden) ist heute nach internationaler Vereinbarung bei einer oberen Referenzgrenze (Schwellenwert, Cutoff) von 95% für Gesunde gegenüber Tumor-Kranken festgelegt (**Tab.1**). Beim gleichen Schwellenwert sinkt bei guten TM-Tests (z.B. CA 72–4) die Spezifität nur unwesentlich gegenüber einer für die Tumorerkrankung differential-diagnostisch wichtigen benignen Krankheitsgruppe, bei manchen TM und verschiedenen benignen Erkrankungen jedoch stärker bis auf unter 80%. Sensitivitäts-Vergleiche verschiedener TM bei gleicher maligner Erkrankung sollten deshalb bei 95%iger Spezifität gegenüber der entsprechenden differential-diagnostisch wichtigen benignen Erkrankung erfolgen. Trotz fehlender Tumororganspezifität der meisten TM besitzt jeder Marker eine relative Spezifität für bestimmte Tumoren (Erst- oder Zielmarker).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. **1** Diagnostisch bedeutsame Tumormarker. HWZ = physiologische Halbwertszeit; GW = Grenzwert (testabhängig, nicht übertragbar).

Tumormarker	*HWZ d*	*Oberer GW*	*Indikation*	*Biochemie*
CEA	2–8	3 µg/l	kolorektales Karzinom, Mammakarzinom	Glykoprotein, 180 kD, Kohlenhydratanteil 45–60%
AFP	2–8	10 IU/ml	Hodentumoren, Leberzellkarzinom	Glykoprotein, 70 kD, Kohlenhydratanteil 4%
CA 125	5	35 U/ml	Ovarialkarzinom	MUC16-Muzin, 200–2000 kD, mab OC 125
CA 19–9	4–8	37 U/ml	Pankreaskarzinom, Gallenwegskarzinom	Glykolipid, 36 kD, Hapten der Lewis-a-Blutgruppen-Determinanten
CA 72–4	3–7	4 U/ml	Magenkarzinom, Ovarialkarzinom	Muzin-ähnliches Glykoprotein „TAG 72“, 400 kD
CA 15–3	5–7	25 U/ml	Mammakarzinom	Glykoprotein der Milchfettmembran-Muzin-Familie, 300 kD
PSA	2–3	4 µg/l	Prostatakarzinom	Glykoprotein, 33 kD, Kallikrein-verwandte Serinprotease
HCG	0,5–1,5	5 IU/ml	Keimzelltumoren, Trophoblasttumoren	Glykoproteohormon, zwei Ureinheiten, α/β-Kette, 14/24 kD
NSE	1	10–20 IU/l	kleinzelliges Bronchialkarzinom, neuroendokrine Tumoren	glykolytisches Enzym, Isoform der Enolase, 87 kD
SCCA	1	1,5 µg/l	Plattenepithelkarzinom	Glykoprotein, 42 kD, Tumorantigen-4-Isoantigen
CYFRA 21–1	0,5	2 µg/l	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Cytokeratin 19-Fragment, 30 kD
ProGRP	1	30 pg/ml	kleinzelliges Bronchialkarzinom, medulläres Schilddrüsenkarzinom	Hormon (67 Aminosäuren)

3. Der **positiv-prädiktive Wert** (PPW) (Verhältnis der richtig Testpositiven zu allen Testpositiven) entspricht dem Vorhersagewert oder der Posttest-Wahrscheinlichkeit durch einen positiven Test für die Erkrankung. Er sollte die Prätest-Wahrscheinlichkeit oder Prävalenz (Verhältnis von Kranken zu allen Untersuchten) um mindestens 20% übersteigen, um bedeutsam zu sein.
4. Der **negativ-prädiktive Wert** (NPW) (Verhältnis der richtig Testnegativen zu allen Testnegativen) entspricht der Posttest- oder Ausschluss-Wahrscheinlichkeit der Erkrankung durch einen negativen Test. Er sollte die Vortest-/Ausschlusswahrscheinlichkeit (1-Prävalenz) um mindestens 20% überschreiten, um von Wert zu sein.
5. Die Genauigkeit oder Effizienz (Verhältnis von richtig Testpositiven und richtig Testnegativen zu allen Testprobanden) oder der Youden-Index (J, Sensitivität + Spezifität – 1) sind zwei Maße für das Gesamt-Diskrimanzvermögen eines TM.

TM-Kinetik

Serielle TM-Bestimmungen sind einer einmaligen Bestimmung überlegen, da sie den Vorwert in Beziehung zum Folgewert setzen und damit die TM-Änderung über die Zeit (TM-Kinetik) berücksichtigen. Bei gleichsinnigem Verhalten des TM im Verlauf, am einfachsten ersichtlich bei grafischer Darstellung der logarithmischen Konzentration (y-Achse) gegen die lineare Zeit (x-Achse), können zwei oder mehrere in gleicher Richtung abfallende oder ansteigende TM-Werte durch eine komprimierte Messgröße der TM-Kinetik von TM-Halbwertszeit (HWZ) oder TM-Dopplungszeit (DZ) in Tagen wiedergegeben werden. Dies erleichtert eine vergleichende Beurteilung verschiedener Patienten-TM-Verläufe unterschiedlicher Verlaufslänge. Von diesen entspricht die physiologische TM-HWZ (**Tab. 1**) seiner schnellsten Elimination aus dem Serum nach vollständiger Entfernung der TM-Quelle ohne Störung von Katabolismus oder Exkretion. Höhere Werte nach Operation oder Chemotherapie signalisieren eine unvollständige Tumorentfernung (Residualtumor) oder begrenzte Therapiewirkung und damit eine ungünstigere Prognose (z.B. bei Hodentumoren (10) und Ovarialkarzinomen (20)). Die TM-Dopplungszeit (DZ) korreliert nach Ausschluss von Störungen durch Katabolismus oder Exkretion umgekehrt mit dem Tumorwachstum und der Aggressivität und Invasivität des Tumors (z.B. beim kolorektalen, Mamma- und Prostatakarzinom).

kurzgefasst: **Tumor-Biomarker dienen zur Charakterisierung eines Tumors und Kontrolle seines Therapie-Ansprechens. Von diesen sind humorale zirkulierende TM-Substanzen als Vorstufen normaler Antigene, ektopisch gebildete Hormone oder Enzyme, ontogenetisch alte reaktivierte Antigene, hybridom-definierte Muzine und Zytokeratine von besonderem Interesse. Sie können durch kommerzielle empfindliche und standardisierte Testmethoden zuverlässig bestimmt werden. Zur Interpretation der Befunde sind Kenntnisse über ihren Referenzbereich, ihre biologischen und statistischen Kriterien und ihre Kinetik unerlässlich.**

Potenzielle Indikationen zur TM-Bestimmung

Früherkennung

Für die Untersuchung asymptomatischer Personen auf Krebs (Screening) eignen sich fast kein TM. Gründe hierfür sind zu geringe Sensitivität und Spezifität und zu geringe Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung (z.B. für Dickdarmkrebs <0,1%). Eine Ausnahme stellt allerdings das prostata-spezifische Antigen (PSA) dar. Sein Einsatz zum Screening nach kritischer Patienten-Aufklärung wird zusammen mit der digitalen rektalen Untersuchung und je nach Befund mit der Notwendigkeit eines transrektalen Ultraschalls und einer Biopsie von mehreren amerikanischen medizinischen Gesellschaften beim Mann ab dem 50. Lebensjahr und unter dem Vorbehalt einer voraussichtlichen Lebenserwartung von wenigstens 10 Jahren empfohlen. Diese Empfehlung wird in den europäischen Ländern und neuerdings auch in den USA (5) kritischer gesehen und restriktiver gehandhabt, nicht zuletzt in Erwartung der Ergebnisse von zwei z. Zt. noch laufenden prospektiven randomisierten Studien (Ergebnis-Erwartung zwischen 2005–2008). In der aktuellen Situation sei auf die offizielle S3-Leitlinie verschiedener deutscher interdisziplinärer Fachgesellschaften (DGU, BDU, AUO, DKG, DKH, BPS, AWMF)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

zur Frage der Prostatakrebs-Früherkennung durch die PSA-Bestimmung nur nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten hingewiesen (www.awmf-leitlinien.de) hingewiesen.

Unter dem Anstieg der Prävalenz einer Erkrankung (Überwachung von Risikogruppen) können einzelne TM Bedeutung erlangen, z.B. 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), oder die AFP-Bestimmung mit Ultraschall-Untersuchung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung auf Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (2–3mal pro Jahr bei Leberzirrhose, vor allem durch chronische Hepatitis B/C).

Tumor-Lokalisation

Zur Tumorlokalisation sind die meisten TM unbrauchbar wegen mangelnder Tumororganspezifität. Ausnahmen sind PSA (PAP) beim Prostatakarzinom und Thyreoglobulin (HTG) bei Verdacht auf Rezidiv eines vorher kurativ operierten follikulären/papillären Schilddrüsenkarzinoms. Mit Einschränkung kann bei ungeklärter AFP-Erhöhung >100–200ng/ml eine Differenzierung der beiden wichtigsten AFP-Tumorquellen (hepatozelluläres Karzinom und Keimzelltumor) mittels Lektin-Affinitäts-Chromatographie durch Concanavalin A (hohe Bindung bei HCC/benigner Lebererkrankung) oder einer malignen gegenüber benignen AFP-Quelle an Lens culinaris-Agglutinin (Bindung >15%: V.a. für Malignität) (9) versucht werden. Ferner ist eine ProGRP-Freisetzung > 500 pg/ml als dringender Verdacht auf ein kleinzelliges Bronchialkarzinom zu werten (19).

Primäre Tumordiagnostik

Der Beitrag eines TM zur primären Tumordiagnostik ist im Allgemeinen sehr gering. Wegen der bekannten Korrelation zwischen TM-Höhe und Tumorgröße und -ausdehnung kann ein hoher TM-Wert jedoch frühzeitig den V.a. eine disseminierte Erkrankung und die Notwendigkeit ihres Ausschlusses durch ergänzende Verfahren wecken. Ferner sollte bei verfügbarem TM unbedingt eine prätherapeutische TM-Bestimmung zum sicheren Nachweis seiner Erhöhung für die spätere Verwendung als Verlaufsmarker erfolgen (z.B. CEA beim kolorektalen Karzinom, CA 125 beim Ovarialkarzinom, CYFRA 21–1/NSE/ProGRP beim Bronchialkarzinom). Der Einsatz von AFP und HCG ist bei Patienten mit Keimzelltumoren bei Diagnosestellung obligat und geht inzwischen mit in die Stadieneinteilung nach der UICC ein. Ein weiterer Grund für TM-Bestimmungen bei Diagnosestellung und vor jeder Therapie ist seine Bedeutung bei der Prognosefindung.

Prognose

Der Beitrag eines TM zur Prognose, d.h. zur Einschätzung des erkrankungsfreien Intervalls nach einer kurativen Behandlung, basiert auf einer für einige TM seit langem bekannten Beziehung zwischen prätherapeutischem Ausgangswert und dem Rezidivrisiko. Er ist z.B. gesichert für: prätherapeutisches CEA und CA 19–9 beim kolorektalen (1, 12) und Magenkarzinom (11), CA 15–3 und CEA beim Mammakarzinom, CA 125 beim Ovarialkarzinom, CYFRA 21–1, CEA und NSE beim Lungenkarzinom, β2m als wichtigstem einzelnen Prognosefaktor beim Multiplen Myelom, AFP und DCP (des-γ-carboxy-Prothrombin) beim hepatozellulären Karzinom (17) und AFP und HCG bei Keimzelltumoren (2, 6) sowie für ihre Halbwertszeiten nach primärer Chemotherapie zusammen mit den MRC-Kriterien (4) oder zusätzlich zur IGCCCG-Konsensus-Klassifikation (6) beim nicht-seminomatösen Hodentumor (**Tab.2**).

Therapie-Überwachung

Die Therapie- und Verlaufskontrolle nach Operation bzw. Radio-, Chemo- oder Hormontherapie ist das wichtigste Einsatzgebiet für die Anwendung von TM (**Tab.2**). Im Allgemeinen reflektieren TM im Verlauf die klinische Entwicklung der Erkrankung unter Therapie: Sie zeigen eine hohe Korrelation eines fallenden Markerspiels (> 50%) mit dem Ansprechen einer Therapie, eines TM-Anstiegs (> 25%) mit einer Progression sowie eines im pathologischen Bereich persistierenden oder leicht ondulierenden TM-Spiegels (< 25%) mit einer stabilen Erkrankung. Zeitlich diskordante Episoden zwischen TM-Verlauf und Klinik/Bildgebung sind neben ungeklärten Ursachen in bis zu 50% der Fälle durch eine TM-Vorzeitigkeit von 1–6 Monaten (Lead-Time) vor anderen diagnostischen Verfahren bedingt. Die wichtigste und schnellste Verhaltensweise eines TM im Verlauf ist ein postoperativer TM-Spiegelabfall zur Norm (individueller Basiswert des Patienten) innerhalb von 4–8 Wochen (in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des TM) als Zeichen einer kompletten Tumorentfernung. Eine TM-Spiegelpersistenz oder ein weiterer Anstieg in der gleichen Situation gilt als Hinweis auf Residualtumor oder Metastasierung bzw. unter Chemotherapie auf Therapieresistenz. Ein in der Therapiepause erneut ansteigender TM-Wert kann erster Hinweis auf Reaktivierung der Grundkrankheit und damit Therapie-Indikation sein. Ein unter Therapie auftretender kontrollierter TM-Anstieg kann auf Therapieversagen hinweisen und Indikation für einen Therapiewechsel sein. Aufgrund fehlender Studien ist derzeit die TM-Änderung allein keine Indikation für eine Therapieänderung oder -induktion (Ausnahme HCG beim Hodentumor). Schließlich kann der TM-Verlauf noch Einfluss auf kritische klinische Entscheidungen wie Restaging, adjuvante Therapie oder Follow-up-Intervalle haben.

Früherkennung des Tumorrezidivs

TM können in bis zu 50% der Fälle mit einer Vorzeitigkeit von 1–6 Monaten und oft früher als andere diagnostische zum Teil invasive Verfahren auf die Änderung des Tumorverhaltens hinweisen. Deshalb ist der Wiederanstieg eines TM nach erfolgter Normalisierung nach vermeintlich kurativer Operation (z.B. Kolonkarzinom-Operation) 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 TM-Anstieg und Diagnosesicherung (CT, Endoskopie, etc.). Unter Berücksichtigung der nachweisbaren Geschwindigkeit der TM-Spiegelzunahme (DZ = Dopplungszeit) scheint diese bei Lokalrezidiv oder Weichteilmetastasierung langsamer (z.B. längere DZ >100d) als bei Metastasierung in Lunge, Leber, Knochen oder multipler Metastasierung zu verlaufen (DZ <100d) (18). Immerhin ist ein Gesamt-Überlebensvorteil durch eine intensivere postoperative Nachsorge nach kurativer kolorektaler Operation inzwischen gesichert (8) und dieser nach einer Metaanalyse (13) vor allem durch die CEA-Kontrollen belegt. Problematischer ist die Situation bei vielen Tumoren mit nur begrenzten chemotherapeutischen Möglichkeiten wie beim Mamma- und Bronchialkarzinom, weil bisher trotz früherer Diagnose mangels effektiver Therapie dadurch kein Überlebensvorteil für die Patienten erreicht werden

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. **2** Mögliche Indikationen für Tumormarker-Bestimmungen.
(NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, NSCLC = non small cell lung cancer, HCC = hepatozelluläres Karzinom).

Marker	*Screening*	*Diagnose*	*Follow-up*	*Prognose*
CEA	C-Zelltumore	C-Zelltumore	Kolon-, Mamma-, Lungenkarzinome, C-Zelltumore	Colon-, Magen-, Mammakarzinom
AFP	Risikogruppen	Keimzelltumor, HCC	Keimzelltumor, HCC	Keimzelltumor
CA 19–9		Pankreaskarzinom	Pankreas, Gallenwege	Magen-, Kolonkarzinom
CA 72–4			Magen-, Ovarialkarzinom (muzinös)	
CA 125			Ovarialkarzinom (serös)	Ovarialkarzinom (serös)
CA 15–3			Mammakarzinom	Mammakarzinom
NSE		Lungenkarzinom (kleinzellig)	Lungenkarzinom (kleinzellig), neuroblastisches Apudom	Lungenkarzinom
ProGRP		Lungenkarzinom (kleinzellig)	Lungenkarzinom (kleinzellig)	
SCCA			Zervixkarzinom, HNO-Tumore, Ösophagus	
CYFRA 21–1		Lungenkarzinom (NSCLC)	Lungen- (NSCLC), Blasenkarzinom	NSCLC
HCG	Risikogruppen	Keimzell-Trophoblast-Tumor	Keimzell-Trophoblast-Tumoren	Keimzell-Trophoblast-Tumoren
PSA	Prostatakarzinom	Prostatakarzinom	Prostatakarzinom	
Calcitonin	C-Zelltumore	C-Zelltumore	C-Zelltumore	C-Zelltumore
HTG			follikuläres, papilläres Schilddrüsenkarzinom	
β2-Mikroglobulin			Multiples Myelom, (NHL)	Multiples Myelom

kann. Immerhin kann der Gewinn einiger Monate durch TM-Hinweise auf Rezidiv oder Metastasierung bei einigen Tumoren (z.B. Keimzelltumor, Ovarialkarzinom, Multiples Myelom) therapeutisch genutzt werden.

kurzgefasst: **Von den potenziellen Indikationen für den Einsatz zirkulierender TM ist die zur Früherkennung/ Screening eines Tumors bis auf die umstrittene von PSA beim Prostatakarzinom unrealistisch, die zur Tumorlokalisation (PSA/PAP; 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.**

Häufigkeit von TM-Bestimmungen

Außerhalb von klinischen Studien orientiert sich der Einsatz von TM am klinischen Nutzen und vertretbaren Kostenaufwand. Diese sind z.B. gegeben bei folgenden Tumoren: Chorionkarzinom der Frau (HCG), nicht-seminomatöser Hodentumor (HCG, AFP), medulläres C-Zellkarzinom (Calcitonin), rezidiviertes follikuläres/papilläres Schilddrüsenkarzinom (TG postoperativ), Multiples Myelom (Paraproteine, Freie Leichtketten/Bence Jones-Proteine im Serum, β2m), Pankreaskarzinom unter Chemo-Radiotherapie (CA 19–9), Bronchial-, Mamma-, Ovarial- und kolorektales Karzinom. Im Übrigen wird auf die im Rahmen von Nachsorgeprogrammen der deutschen Tumorzentren veröffentlichten Empfehlungen hingewiesen (http://tzm.web.med.uni-muenchen.de). Als weitere Indikationen zur TM-Bestimmung gelten ein Ausgangswert vor größeren Therapiemaßnahmen und eine TM-Kontrolle bei Therapiewechsel, erneutem Staging und unklarer Änderung im klinischen Bild.

TM-Kombinationen

Bei Indikation für eine TM-Bestimmung sollte nach Möglichkeit nur ein einziger TM erster Wahl für die Kontrolle eines Zieltumors herangezogen werden. Ist dieser negativ, kommt sein Ersatz- oder Ausweichmarker zum Einsatz (zweite Wahl: z.B. CA 19–9 beim kolorektalen Karzinom). Davon ausgenommen ist die obligatorische Verwendung von AFP und HCG bei Keimzelltumoren (Marker unterschiedlicher Zellpopulationen), die empfohlene Kombination eines Muzinmarkers (CA 15–3 oder Nachfolgemarker) zusammen mit CEA beim Mammakarzinom oder die mögliche additive Erhöhung einer mäßigen Sensitivität durch zwei Marker (z.B. Magenkarzinom: CA 72–4 + CA 19–9 oder CEA). Abzulehnen ist dagegen die gleichzeitige Verwendung von zwei Markern einer fast identischen Antigengruppe, wie z. B. CA 19–9 zusammen mit einem Nachfolgemarker (CA 50, CA 195, CA 242) oder CA 15–3 mit einem weiteren MUC1-Marker (CA 27.29, MCA, CA549, CAM 26/29, TAG-12, u.a.).

Komprimierte Empfehlungen zu einigen Tumoren

Hodentumoren

Bei Hodentumoren (reine Seminome, nicht-seminomatöse Hodentumoren oder Kombinationstumoren) sind Prognose und Überleben vom TNM-Stadium, der Zahl und Ausdehnung viszeraler Metastasen (Leber, Knochen, Lunge, Hirn) und den initialen Serum-Konzentrationen der TM AFP, HCG, LDH (und PLAP) abhängig. Bei Routine-Untersuchungen wegen eines Verdachts auf einen Hodentumor werden neben CT (Abdomen, Becken, Thorax) Serum-TM-Bestimmungen von AFP (endodermaler Sinustumor), HCG (Syncytiotrophoblast-Zellen), LDH und auch der PLAP (Nicht bei aktiven Rauchern! In 50–90% beim Seminom und 20–36% beim NSGCT) empfohlen (2,3). Nach einem internationalen Konsensus (6) sind prätherapeutische Spiegel von AFP, HCG und LDH, Ort des Primärtumors und der Nachweis nicht-pulmonlaler viszeraler Metastasen unabhängige Faktoren für das Überleben. Die Tumormarker

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

LDH, HCG und AFP ermöglichen die Einteilung in drei Gruppen unterschiedlicher Prognose (gut: LDH <1,5×N, AFP <1000ng/ml, HCG <5000 U/l; mittel: LDH 1,5–10xN, AFP 1000–10000ng/ml, HCG 5000–50000 U/l; schlecht: LDH >10×N, AFP >10000ng/ml, HCG >50000 U/l) mit abfallenden Raten für Gesamt- und erkrankungsfreies Überleben (um 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-Stagingsystem eine zusätzliche S-Variable (für Serumwerte: Sx, S0, S1,2,3 für steigende Prognosegruppen, s.o.) unter Berücksichtigung der prätherapeutischen Serumspiegel von AFP, HCG und LDH aufgenommen (AJCC, UICC). Neben obiger Prognose-Klassifikation ist eine Verlängerung der Abklingzeit von AFP (> 7d) und HCG (> 3d) nach den ersten beiden Chemotherapiezyklen ein weiterer unabhängiger ungünstiger Prognose-Faktor (4,10). Nach Empfehlungen der EGTM und NACB sollten deshalb AFP-, HCG- sowie LDH-Spiegel vor Orchiektomie zur Evaluation und zum Staging von Hodentumoren verwandt werden. Bei Seminomen mit erhöhtem AFP besteht V.a. auf einen Kombinationstumor. Auf neueste EBM-validierte Empfehlungen zur Diagnostik inklusive TM und Therapie von Hodentumoren wird hingewiesen (16).

Kolorektales Karzinom

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 Therapie-Ansprechen anerkannt (1). Zusätzlich hat die AJCC (American Joint Committee on Cancer) empfohlen, das prätherapeutische CEA (C1: CEA=5ng/ml, C0: CEA <5ng/ml; CX: CEA nicht bekannt) wegen gesichertem höherem Rezidiv-Risiko und schlechterer Prognose bei Erhöhung in die klassische TNM- und R-Tumorklassifikation aufzunehmen. Wegen bislang fehlender Evidenzen unterstützen ASCO, NACB und EGTM z. Zt. 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 (2,3). Inzwischen gilt als gesichert, dass eine intensivere Nachsorge von Patienten mit Dickdarmkarzinom nach kurativer Resektion einen 5-Jahres-Gesamtüberlebens-Vorteil erbringt (8) und diesen nach einer Meta-Analyse (13) nur im Zusammenhang mit häufigen CEA-Kontrollen (>3×/1.-2. postoperatives Jahr). Ferner zeigte nach einer prospektiven randomisierten Studie ein postoperativ im Verlauf steigender CEA-Wert häufiger beim Rektum- als Kolonkarzinom ein asymptomatisches lokales Rezidiv an und war darin kosteneffektiver als andere Maßnahmen. Eine postoperative CEA-Erhöhung kann dem klinischen Nachweis einer Progression um mehrere Monate vorausgehen und erstes Zeichen eines potenziell kurablen Rezidivs mit einer Sensitivität um 80% (17–89%) und einer Spezifität um 70% (34–91%) sein. Da eine Resektion isolierter Metastasen bei Frühentdeckung zu einem besserem Überleben und erhöhter Lebensqualität führt, empfehlen ASCO, NACB und EGTM bei potenzieller Lebermetastasen-Resektion den CEA-Test alle 2–3 Monate im Stadium II und III über 2 Jahre nach Primärdiagnose/-therapie und bei erhöhtem CEA-Spiegel eine zusätzliche Untersuchung auf Metastasierung (2,3). Unter Chemotherapie sind vorübergehende CEA-Spiegel-Schwankungen zu beachten. Zur Therapie-Überwachung bei fortgeschrittener Erkrankung sollte CEA vor Therapie-Beginn und dann in regelmäßigen Intervallen von 2–3 Monaten gemessen werden. Eine progressive Erkrankung ist durch zwei aufeinander folgende CEA-Werte über der Basislinie aufgrund des hohen prädiktiven Werts auch bei Fehlen anderer bestätigender diagnostischer Kriterien hinreichend dokumentiert (3). Bei metastatischer Erkrankung spiegelt CEA akkurat die Erkrankungsaktivität wieder und erlaubt, eine ineffektive Therapie zu erkennen und zu unterbrechen. Neben CEA ist die klinische Bedeutung anderer Marker (CA 19–9, CA 242, Zytokeratine TPA und TPS) bisher weniger breit untersucht und gesichert.

Mammakarzinom

Nach ASCO, NACB und EGTM sind Untersuchungen von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren mittels Immunhistochemie zur Beurteilung der wahrscheinlichen Antwort auf eine Hormontherapie im frühen und fortgeschrittenen Stadium sinnvoll (2,3). Ferner wird die Bestimmung von HER-2 (c-erbB-2; mittels Immunhistochemie oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) zur Identifizierung von Patienten für die Behandlung mit Trastuzumab (Herceptin) im metastastischen Zustand empfohlen. Unzureichend sind die HER-2-Daten noch für die Prädiktion einer Antwort auf endokrine oder Chemotherapien. Zusätzlich wird die Bestimmung von uPA und PAI-1 (mittels ELISA-Test mit validierten Antikörpern) als starke unabhängige prognostische Faktoren beim Mammakarzinom empfohlen. Bei Lymphknoten-negativen Patientinnen mit hohen im Vergleich zu niedrigen Spiegeln von uPA und PAI-1 besteht ein erhöhtes Risiko für ein Erkrankungs-Rezidiv, weshalb sie von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten (7). Der Tumormarker CA 15–3 wird als wichtiges MUC1-Protein nicht zusammen mit anderen MUC1-Proteinen und nicht allein zur Therapie-Überwachung bei fortgeschrittener Erkrankung empfohlen, nicht aber zur Kontrolle asymptomatischer Patientinnen nach Primärtherapie. Dabei zeigt bei sonst nicht-auswertbarer Erkrankung ein bestätigter Spiegel-Anstieg eine Progression zuverlässig an. Vorübergehende Spiegel-Änderungen innerhalb von 6–12 Wochen unter Chemotherapie sind zu beachten. Ferner ist CEA ein vom MUC1-Protein unabhängiger Marker beim Mammakarzinom, der zusätzliche Informationen über CA 15–3 hinaus liefert. BRCA1 und BRCA2 sind zwei inzwischen gut untersuchte molekulargenetische Faktoren, die zum Screening von Risiko-Patientinnen mit V.a. ein familiäres/hereditäres Mamma- oder Ovarialkarzinom (BRCA1-oder BRCA2-Mutationen) empfohlen werden. Bei positivem Nachweis liegen von der ASCO, dem Tumorzentrum München (http://tzm.web.med.uni-muenchen.de) und dem Konsensus-Panel der 8. St. Gallener Konferenz ausgearbeitete Empfehlungen für die Patientinnen-Beratung vor.

Ovarialkarzinom

Der beste Serum-TM beim epithelialen Ovarialkarzinom ist der MUC16-Muzinmarker CA 125. Nach der NACB und EGTM (2,3) wird zur Zeit ein Screening auf Ovarialkarzinom mittels CA 125 in Kombination mit anderen Verfahren nur bei Frauen mit hereditärer Brust- und Ovarialkrebsbelastung (BRCA1/BRCA2-Mutation oder mismatch repair Genveränderung) empfohlen. Bei ihnen sollten wenigstens halbjährliche CA 125-Bestimmungen mit jährlichem transvaginalen Ultraschall durchgeführt werden. Ferner empfiehlt die EGTM CA 125-Messungen bei postmenopausalen Frauen mit unklaren Beckentumoren, wobei bei erhöhtem CA 125-Spiegel>35 U/ml eine weitere Abklärung beim Gynäkologen erforderlich ist. Mehrere Expertenzirkel und die EGTM empfehlen zusätzlich eine Therapie-Response-Prüfung bei Primärtherapie mittels CA 125, z.B. durch Untersuchung auf 50%igen (zwei initiale Proben zum Anstiegs- und zwei nachfolgende Proben zum Abfalls-Nachweis) oder 75%igen (mit nur drei

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Proben) Spiegel-Abfall mit der letzten Serum-Probe mindestens 28 Tage nach der vorherigen Probe und einem initialen Probenwert von wenigstens > 40 U/ml (14). Ein geringerer Spiegelabfall spricht für ein Therapieversagen und legt den Abbruch einer ineffektiven bzw. Wechsel auf eine andere Therapie nahe. Ein größerer Abfall dagegen bestätigt ein Therapie-Ansprechen und die Fortführung der eingeschlagenen Therapie. Ferner spricht eine gemessene CA 125-Spiegelerhöhung zum Zeitpunkt der früher angestrebten Second-Look-Operation mit hoher Spezifität für einen Residualtumor (in bis zu 50% der Fälle auch bei einem normalen CA 125-Spiegel). Bezüglich Verlaufs-Untersuchungen nach vollständiger Primärtherapie empfehlen die EGTM u.a. zur Zeit eine routinemäßige CA 125-Spiegelmessung nur bei Auftreten von verdächtigen Symptomen. Die Vorlaufzeit des CA 125-Anstiegs vor einer gesicherten Progression wurde zu 1–15 Monaten (Median 2–3 Monate) bestimmt. Hinweis auf eine Progression ist z.B. ein CA 125-Anstieg von unter bis über die obere normale Referenzgrenze von 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%) (15). Da CA 125-Spiegel bei 10–20% von Fällen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nicht erhöht sind, erfordern diese Fälle eine Verwendung anderer Marker (z.B. CA 19–9, CA 72–4 vor allem beim muzinösen Ovarialkarzinom) und eine frühere Bildgebung.

Lungenkarzinom

Beim Lungenkarzinom mit seinen Hauptgruppen kleinzelliges (SCLC: 20–25%) und nicht-kleinzelliges Karzinom (NSCLC: Plattenepithel-, Adeno-, großzelliges Karzinom) ist der Einsatz der Tumormarker NSE, CEA, SCCA, CYFRA 21–1 und ProGRP sinnvoll (2). Obwohl nicht empfohlen für das Screening und die Primärdiagnose, sind NSE and ProGRP von Bedeutung als Marker im Gewebe (Immunhistochemie) und im Serum für die SCLC-Diagnose bei Vorliegen eines unklaren Lungenrundherdes. Ferner ist ein hoher Wert des Markers SCCA mit hoher Wahrscheinlichkeit verdächtig auf NSCLC bzw. Plattenepithelkarzinom. Bei Lungentumoren unbekannter nicht verfügbarer Histologie können deutlich erhöhte Serumspiegel von NSE und/oder ProGRP differentialdiagnostisch für ein SCLC und gegen ein NSCLC sprechen (19), während CYFRA 21–1 und CEA bei Bronchialkarzinomen jeglicher Histologie in starkem Umfang freigesetzt werden können. Die wichtigste Indikation für die Bestimmung der Marker ist zur Beurteilung der Therapie-Wirksamkeit und in der postoperativen Nachsorge. Postoperativ mit physiologischer HWZ abfallende TM-Werte können erster Hinweis auf eine kurative Resektion und gute Prognose, ein langsamerer Abfall und fehlende Normalisierung für eine nicht-kurative Operation bzw. ein nicht ausreichendes Staging bei Primärdiagnose (okkulte Metastasen) sein. Den ersten Hinweis auf Rezidiv stellen im Verlauf ansteigende TM-Werte über den individuellen Basiswert hinaus dar. Beim NSCLC haben CYFRA 21–1, beim SCLC NSE und ProGRP sowie SCCA beim Plattenepithelkarzinom eine fast 100%ige Spezifität und 70–80%ige Sensitivität für ein Rezidiv mit Vorlaufzeiten von 2 (SCCA) bis zu 15 Monaten (CYFRA 21–1) vor Entdeckung. 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.

Fazit

Unter kritischer Auswahl und minimaler Begrenzung auf TM nach Zieltumor, bei Verlaufsbestimmungen auf die Verwendung des gleichen Tests und auf empfohlene Zeitintervalle nach Notwendigkeit und verwertbarem Informationsgehalt können TM einen wichtigen Beitrag zur Diagnostik, Prognosefindung, Beurteilung der Therapie-Antwort und Rezidiverkennung als oft einsparende Ergänzung zu anderen etablierten Kontrollmethoden leisten.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

1 Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer. European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. Eur J Cancer 2003; 39: 718–727
2 European Group on Tumour Markers (EGTM). Consensus Recommendations. Anticancer Research 1999; 19: 2785–2820(http://egtm.web.med.uni-muenchen.de/)
3 Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice Guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. Washington, AACC Press, In: Diamandis EP, Fritsch HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK, editors. Tumor Markers – Physiology, pathobiology, technology and clinical applications. 2002: 33–63 (http://www.nacb.org/LMPG/Monograph_TumorMarkers.pdf)
4 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: 1565–1570
5 Hernandez J, Thompson IM. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. Cancer 2004; 101: 894–904
6 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
7 Jänicke F, Prechtl A, Thomssen C et al. For the German Chemo No Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. J Natl Cancer Instit 2001; 93: 913–920
8 Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). Issue 2 (Hrsg). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, In: The Cochrane Library. 2004
9 Lamerz R. AFP isoforms and their clinical significance (overview). Anticancer Res 1997; 17: 2927–2930
10 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: 2534–2541
11 Reiter W, Stieber P, Krämling HJ et al. Prognostische Faktoren bei Patienten mit Magenkarzinom – eine univariate und multivariate statistische Analyse klinischer und klinisch-chemischer Daten. J Lab med 1996; 20: 470–474
12 Reiter W, Stieber P, Reuter C et al. Preoperative levels of CEA and CA 19–9 and their prognostic significance in colorectal carcinoma. Anticancer Res 1997; 17: 2935–2938
13 Rosen M, Chan L, Jr. Ceart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. Dis Colon Rectum 1998; 40: 1116–1126
14 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: 1545–1551
15 Rustin GJS, Marples M, Neltstrop AE et al. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with perstistently elevated levels. J Clin Oncol 2001; 10: 4054–4057
16 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: 1377–1399
17 Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y et al. Des-γ-carboxy prothrombin and α-fetoprotein positive status as a new prognostic indicator after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Cancer 1996; 78: 2094–2100
18 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: 4055–4059
19 Yamaguchi K, Stieber P. Diagnosis of small cell lung cancer by ProGRP. J Lab Med 2003; 27: 26–30
20 Yedema CA, Kenemans P, Voorhorst F et al. CA 125 half-life in ovarian cancer: a multivariate survival analysis. Br J Cancer 1993; 67: 1361–1367

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.