



© Fotolia

Tumormarker und Co. – Überdiagnose oder Nutzen?

Immer wieder wird in den Medien von neuen Tests berichtet, mit deren Hilfe man Krebserkrankungen frühzeitig erkennen kann. Ein einfacher Pieks und schon verrät der Blutwert, ob der Mensch eine Krebserkrankung hat? So einfach ist es leider nicht. In der Beratung werden wir immer wieder nach sinnvollen Auswertungen gefragt. Daher wollen wir die unterschiedlichen Verfahren, deren Nutzen und sinnvollen Anwendungsmöglichkeiten hier differenziert beleuchten.

Den Wunsch nach Klarheit über das Krankheitsgeschehen, den Therapieerfolg und eine effektive Verlaufskontrolle teilen Ärzte und Patienten. Es ist für den Mediziner schon nicht ganz leicht, die Aussagekraft der auf dem Markt angebotenen Analysen zu bewerten. Für den Erkrankten selber stellt sich immer die Frage, welcher Test tatsächlich mehr Klarheit bringt und welcher eher Verwirrung stiftet. Unnötig Ängste zu schüren ist dabei genauso wenig erwünscht wie sich in falscher Sicherheit zu wiegen.

Begrenzte Aussagekraft von Tumormarkern

Tumormarker sind biochemische Substanzen, die nicht nur von Krebszellen vermehrt gebildet werden, sondern auch von gesunden Zellen, und zwar von Geburt an. Daher ist die Menge an nachweisbaren Tumormarkern immer individuell. Jeder Mensch hat seinen ganz persönlichen »gesunden« Wert, der in

seltenen Fällen auch im leicht erhöhten Bereich liegen kann.

Durch spezielle Untersuchungen lassen sich Tumormarker im Blut oder im Urin nachweisen. Die Hoffnung, durch die Bestimmung von Tumormarkern Krebstumore noch im Anfangsstadium zu entdecken, hat sich leider bisher nicht erfüllt. In der Regel können Tumormarker nur als ergänzende Anhaltspunkte bei der Diagnose und zur Therapiekontrolle genutzt werden. In der Nachsorge geben sie möglicherweise frühzeitige Hinweise auf einen Rückfall. Manchmal zeigen ansteigende Tumormarker schon vor der Bildung einen Rückfall oder Metastasen an.

Eine Erhöhung von Tumormarkern kommt häufig auch bei gutartigen Erkrankungen (Entzündungen, Atemwegsinfekte) vor und kann ebenso durch andere Einflüsse auftreten. Gerade bei dem am häufigsten verwendeten Marker, dem CEA-Test, sind Abweichungen vom Normbereich nicht immer ein Krankheitszei-

chen. Bei Rauchern beispielsweise ist der CEA bis um das Fünffache des Normalwertes erhöht.

Kleine Tumore oder Mikrometastasen sondern oft so geringe Mengen der Tumormarker ab, dass diese nicht messbar sind. Selbst bei größeren Tumormassen werden nicht immer erhöhte Tumormarker angezeigt, da gar nicht alle Tumore Tumormarker produzieren. Außerdem sind viele Marker nicht »tumorspezifisch«. Dies bedeutet, dass sie nicht nur bei einer Krebsart auftreten, sondern mit unterschiedlicher Genauigkeit auch bei anderen.

Erschwerend für die Aussagekraft der Tumormarker kommt noch hinzu, dass die Messergebnisse je nach angewendetem Testverfahren von Labor zu Labor unterschiedlich ausfallen können.

Aus diesen Gründen eignen sich Tumormarker nicht zur Früherkennung. Einige Ausnahmen gibt es: Sinnvoll können regelmäßige Untersuchungen von Tumormarkern bei Risikopatienten sein, bei Personen mit bestimmten Krankheiten, die zu Krebs führen können. Menschen mit Leberentzündung (Hepatitis) oder Leberzirrhose wird geraten, ihren AFP Wert kontrollieren zu lassen. Männer mit Prostatabeschwerden sollten ihren PSA-Wert im Auge behalten.

Der PSA-Wert allein ist jedoch nicht aussagekräftig genug, um zu beurteilen,

ob ein Tumorherd in der Prostata lokalisiert ist. Entzündungen der Vorsteherdrüse lassen den PSA-Wert von normal 4 auf über 10 ansteigen. Und auch gutartige Wucherungen (Adenome) erhöhen den PSA-Wert deutlich. Wir empfehlen daher, bei Verdacht auf Prostatakrebs folgende Laborparameter zusätzlich zu überprüfen: PSA-Quotient (freies/gebundenes PSA), PSA-Anstiegsgeschwindigkeit sowie PSA-Verdoppelungszeit.

Sinnvoll zur Verlaufskontrolle

Ein Ansteigen oder Abfallen der Messwerte sagt einiges darüber aus, ob die Therapie erfolgreich war oder ob sich ein Rückfall anbahnt. Darum wird fast immer vor Beginn einer Behandlung der Marker gemessen, der für die vorliegende Krebsart der aussagefähigste ist, und später bei der Nachsorge kontrolliert. Fallen diese Marker innerhalb von vier bis acht Wochen nach der Therapie auf Normalwerte ab, ist davon auszugehen, dass die Behandlung wirksam war und der Tumor weitgehend oder ganz beseitigt wurde. Ein Restrisiko bleibt leider immer, weil Tumorreste oder Mikrometastasen mitunter nicht angezeigt werden. Wenn die Werte nur kurzfristig fallen und dann bald wieder ansteigen, deutet das darauf hin, dass die vorangegangene Behandlung nicht nachhaltig erfolgreich war.

Das kurzfristige Ansteigen der Werte während der Therapie kann sogar ein gutes Zeichen sein: Wenn der Tumor zerfällt und die Tumorzellen absterben, werden vermehrt Tumormarker freigesetzt.

Bei Brustkrebs sind die Tumormarker zum Zeitpunkt der ersten Diagnose oft noch nicht erhöht, da die Tumoren immer früher erkannt werden. Daher können hier meistens »gesunde« Werte bestimmt werden. Steigen die Marker nach Monaten oder Jahren an, deutet das auf ein Rezidiv oder auf Metastasen hin. Um Gewissheit zu haben, sind weitere Untersuchungen sinnvoll und notwendig. Bisher ist leider nicht eindeutig belegt, dass Patienten generell länger überleben können, wenn ihre Metastasen frühzeitig entdeckt werden. Handelt es sich jedoch um einzelne Tochtergeschwülste in nur

Verlassen Sie sich nicht auf eine Untersuchungsmethode. Speziell bei Tumormarkern gibt es viele Fehlerquellen bei der Messung. Betrachten Sie die Ergebnisse daher immer kritisch und beurteilen Sie sie mit Bedacht. Zu viele Kontrollen in kurzen Abständen führen unserer Erfahrung nach eher zu mehr Ängsten als zu mehr Übersicht.

einem Organ (dies lässt sich mit einer PET-Untersuchung nachprüfen), so ist es möglich, die Heilungschancen durch eine frühzeitige und ggf. lokale Behandlung zu verbessern. Das ist zum Beispiel dann der Fall, wenn bei jungen Frauen einzelne Metastasen in der Leber vorliegen, die gut durch minimalinvasive Methoden oder eine Operation zu entfernen sind. Ähnliche Erfolge kennt man auch von anderen Tumorarten, wie z. B. dem Darmkrebs, wenn Lebermetastasen frühzeitig entdeckt und entfernt werden. Einige Fachleute fordern daher eine Neuorientierung in der Nachsorge. Sie empfehlen, die Messung von Tumormarkern wieder routinemäßig alle drei bis sechs Monate durchzuführen.

Seelische Aspekte

Die psychische Belastung in Zusammenhang mit den Nachsorgeterminen ist ein

wichtiger Faktor, der ebenfalls beachtet werden will. In der Regel sind für die Betroffenen mit jeder Untersuchung dieser Art teils massive Ängste verbunden. Dann ist gewissenhaft abzuwägen, wann es sinnvoller ist, den Menschen diese Aufregung zu ersparen. Andererseits wünschen einige Patienten selbst diese Kontrollen.

Daher ist es wichtig, dass der betreuende Arzt im Vorfeld mit seinem Patienten darüber spricht, welche Konsequenzen sich aus den Untersuchungen ergeben können, um die Unsicherheit in der sensiblen Situation bestmöglich zu reduzieren. Selbstredend sollten die Tumormarker immer mit der gleichen Untersuchungsmethode und im selben Labor untersucht werden, um unnötige Verwirrung über schwankende Werte zu vermeiden.

Zirkulierende Tumorzellen: mehr Verunsicherung

Die Zuverlässigkeit ist auch bei anderen Bluttests nur bedingt belegt, die Krebs im Frühstadium erkennen wollen, z. B. EDIM-Test, Apo-10, Maintrac, CellSearch, Adna Test. Bei den meisten Verfahren werden mithilfe verschiedener Analysen Eiweiße, Zellkernmaterial oder Oberflächenmerkmale im Blut nachgewiesen, die spezifisch für Tumorzellen sein sollen. Das heißt, dass lediglich Bestandteile von Tumorzellen nach-

Die absolute Größe des Wertes lässt nicht auf die Dynamik des Krankheitsgeschehens schließen.



gewiesen werden und damit nur indirekt ein Rückschluss auf vorliegende Tumore möglich ist.

Innerhalb der einzelnen Nachweisverfahren gibt es erhebliche Unterschiede. Selbst Experten auf diesem Gebiet gestehen ein, dass die prognostische Bedeutung solcher Tests noch nicht eindeutig geklärt ist und in Studien überprüft werden muss. Wie die Information über Tumorzellbestandteile im Blut am besten genutzt werden kann, ist noch völlig unklar. Außerdem hat jeder gesunde Mensch Tumorzellen und damit auch Tumorzellfragmente im Blut, die aber im Laufe des Lebens keinerlei Krebskrankung verursachen.

Beim EDIM-Test spricht man bereits von einer *Tumorzellbelastung*, wenn Tumorzellmaterial in Fresszellen (Makrophagen) nachgewiesen wird. Makrophagen haben natürlicherweise die Aufgabe, entartete Zellen zu »fressen« und aufzulösen. Das tun sie fortwährend. Bei jedem Gesunden ist daher Tumorzellmaterial in Fresszellen zu finden. Ab welchem Grenzwert von einer Tumorzellbelastung die Rede sein kann, ist fraglich. Bei allem Respekt vor den technischen Errungenschaften solcher Analysen darf nicht vergessen werden, was diese beängstigenden Begriffe beim Patienten auslösen. Wenn zirkulierende Tumorzellen oder Tumorbestandteile gefunden werden, muss in der Folge das therapeutische Vorgehen neu überdacht und optimiert werden. Ansonsten besteht die Gefahr, dass die Patienten psychisch unnötig belastet und verunsichert werden.

Update Genexpressionstests bei Brustkrebs

Neuere Untersuchungen zeigen, dass es nützlich ist, die Ausprägung von molekularen Markern zu bestimmen, insbeson-

Für die Bestimmung von uPA/PAI-1 wird frisches und nicht fixiertes Tumorgewebe benötigt. Besprechen Sie diese spezielle Aufbereitung bereits im Vorfeld der Operation mit dem Chirurgen, damit er das Gewebe direkt nach dem Eingriff einfriert. Es ist möglicherweise vorteilhaft, auch den verantwortlichen Pathologen mit einzubinden. Grundsätzlich kann jedes pathologische Institut Tumorproben schockgefroren einlagern.

dere bei kleinen und mittelgroßen Tumoren ohne Lymphknotenbefall. Werte wie HER2 und die Prognosefaktoren uPA/PAI-1 haben eine praktische Relevanz für das therapeutische Vorgehen. Frauen mit niedrigen uPA/PAI-1-Werten (uPA < 3 ng/mg und PAI-1 < 14 ng/mg) benötigen beispielsweise keine adjuvante Chemotherapie. Der uPA/PAI-1-Test scheint derzeit der beste Test bei Lymphknoten-negativen G2-Tumoren zu sein. Dieser Test wird von deutschen Fachgesellschaften (AGO Leitlinie 2014) empfohlen und seine prognostische Bedeutung ist am besten belegt. Daher sind die Chancen groß, dass Ihre Krankenkasse die Kosten (250 Euro bis 300 Euro) trägt. Deutschlandweit gibt es fast 30 Labore, die die Bestimmung von uPA und PAI-1 anbieten. Für die Testung werden 50 mg Tumorgewebe benötigt. Die Gewebeprobe muss schockgefroren und bis zur Abholung bei mindestens -200 Grad Celsius gelagert werden (weitere Informationen unter www.femtelle.de).

Genexpressionstests wie MammaPrint® oder der Oncotype DX® messen die Aktivität verschiedener Gene und ermöglichen anhand dieser Daten eine Prognose über das Rückfallrisiko. Hier wird ebenfalls fixiertes Tumorgewebe verwendet.

Ein MammaPrint® Tests kostet circa 2600 Euro und der Oncotype DX® Tests etwa 3200 Euro. Beide sind noch keine Regelleistung der Kassen. Beantragen Sie daher die Kostenerstattung am besten vor der Durchführung der Testverfahren. Falls dies vorab nicht möglich

ist, kann der behandelnde Arzt eine Notwendigkeitserklärung abgeben. Als Argument für die Kostenerstattung kann auch die Tatsache helfen, dass der Oncotype DX® Test in den aktuellen Leitlinien der AGO bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall empfohlen wird. Außerdem bietet die AOK Rheinland/Hamburg ihren Versicherten die Teilnahme an der sogenannten AD-APT-Studie an. In der Untersuchung wird mittels Oncotype DX® Test geprüft, ob eine Chemotherapie notwendig ist. Der sogenannte EndoPredict-Test ist der erste Genexpressionstest, der klinisch-pathologische Risikofaktoren miteinschließt. Prof. Marion Kiechle, Direktorin der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, meint, dass mit dem EndoPredict-Test sehr viel mehr Patientinnen einer Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden können als mit dem älteren uPA/PAI-1-Test. Immerhin sind diese beiden Tests wesentlich preisgünstiger als MammaPrint und OncotypeDX.

Die Experten streiten sich noch, welcher Test zu bevorzugen ist und wie aussagekräftig diese Tests wirklich sind. Daher wird ihr routinemäßiger Einsatz bisher nicht empfohlen. Die aktuellen AGO Leitlinien 2014 empfehlen erstmals den Oncotype DX® und EndoPredict® bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. Unseren Recherchen zufolge ist neben dem uPA/PAI-1-Test das am weitesten entwickelte Verfahren der 21-Gen-Recurrence-Score (der Oncotype DX® Test). ■

Text: Dr. med. Nicole Weis

KONTAKT

Dr. med. Nicole Weis
Beratende Ärztin der Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr e. V.
Voßstr. 3
69115 Heidelberg

ZUM WEITERLESEN

GfBK-Infoblatt
Tumormarker

GfBK-Infoblatt
**Chemotherapie –
eine Entscheidungshilfe**