
Gerhard Wüst (Hrsg.)

Tumormarker

Aktuelle Aspekte und klinische Relevanz



Steinkopff Verlag Darmstadt

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Monoklonale Antikörper in der Diagnostik und Therapie maligner Tumoren	
Birkmayer, D.	1
Die Immunchemie der neuen Kohlenhydrat-Tumormarker	
Uhlenbruck, G., F.-G. Hanisch, C. Dienst	8
Tumormarker in der diagnostischen Routine – Immunhistopathologie	
Nathrath, W. B. J.	14
I. Gastrointestinale Tumoren	
Vergleichende Bewertung von Ca 19-9, Ca 12-5 und CEA als Tumormarker bei Magen- und Dickdarmkarzinomen	
Quentmeier, A., P. Schlag, H. P. Geisen, H. Schmidt-Gayk	20
CA 19-9 in the follow-up of colorectal cancer	
Tommasi, M., B. Fantappiè, C. Fucini, G. Malatantis	28
Kritische Bewertung des neuen Tumormarkers CA 19-9 bei kolorektalen Karzinomen	
Kleist von, S., P. Back, A. Hohnack	35
Ergebnisse der Second-look-Operation bei rezidivierenden gastrointestinalen Tumoren nach vorheriger Messung der Tumormarker	
Hornung, A., H.-J. Staab, G. Kieninger, E. Stumpf.	40
Serologische und histopathologische Bedeutung von TPA und CEA bei kolorektalen Karzinomen	
Oehr, P., J. Vogel, C. Winkler, P. Gedigk.	46
Tumormarker beim Pankreaskarzinom	
Lamerz, R., P. Stieber, A. Fatah-Moghadam	51
Präoperative CEA-Werte beim Magenkarzinom: Prognostische Bedeutung?	
Wittekind, Chr., R. Kirchner, S. von Kleist	58
Korrelation von CEA und TPA bei kolorektalen Karzinomen	
Sasse, W., J. Jackowski	60
Diagnostik isolierter Metastasen mit CEA und CA 19-9 IRMAs	
Lorenz, M., F. D. Maul, C. Hottenrott, R. P. Baum, I. Sieper, M. Reimann-Kirkowa	62
Ursachen der TPA-Freisetzung aus Tumorzellen und deren Bedeutung für die Verlaufskontrolle bei Karzinompatienten	
Oehr, P., M. Krämer, B. Schult, J. Vogel, H. Rink	65
Der Spiegel freier Plasma-Aminosäuren als potentieller Tumormarker bei gastrointestinalen Karzinomen	
Brenner, U., L. Herbertz, J. M. Müller, H. Reinauer, M. Walter, O. Besant	67
Hepatozelluläre Karzinommarker bei einem primären Gallenblasenkarzinom	
Knuth, A., O. Klein, R. Moll, A. Garbe, W. Dippold, K. H. Meyer zum Büschenfelde	69
Gewebe-CEA bei kolorektalen Adenomen bezogen auf Größe, Histologie und Zellatypie	
Fischbach, W., W. Borutta, J. Mössner, W. Koch	71
Immunhistochemische Untersuchungen zur Verteilung des CEA und der reifen Makrophagen in Magenkarzinomen	
Heidl, G., E. Grundmann, G. Zwadlo, Th. Grüter, C. Sorg, S. Düchting, M. S. Jagoda	73

CA 19-9 und CA 12-5: Korrelation von immunhistologischem Nachweis in verschiedenen Geweben mit Serummarkerspiegeln	
Arps, H., M. Dietel, L. Hoffmann, R. Klapdor	75
CEA in neutrophilen Granulozyten – eine unspezifische Bindung von Immunglobulinen	
Koch, O. M., G. Uhlenbruck	78
Radioimmunszintigrafie kolorektaler Tumoren mit monoklonalen Antikörpern gegen CA 19-9 und CEA (Radioimmuncocktail): Vergleich zwischen In Vivo- und In Vitro-Diagnostik	
Baum, R. P., M. Lorenz, F. D. Maul, C. Hottenrott, J. Happ, R. Senekowitzsch, R. Klapdor, G. Hör.	80
Das Auftreten gastrointestinaler Tumormarker in der fetalen Entwicklung	
Kaup, F. G., F. Borchard	82
II. Bronchialkarzinom	
Tumormarker beim kleinzelligen Bronchialkarzinom: Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie	
Havemann, K., R. Holle, G. Jaques, C. Gropp, N. Victor, P. Drings, H. G. Manke, K. Hans, M. Schroeder, M. Heim	84
Carcinoembryonic antigen (CEA) and tissue polypeptide antigen (TPA) for prognosis and monitoring of patients with lung cancer	
De Angelis, G., A. Cipri, C. Maccone, F. Pau, F. Pigorini, F. Salvati	95
Neuron specific enolase in lung cancer and children's tumours	
Cooper, E. H., T. A. W. Splinter, J. Pritchard, D. A. Brown	105
Der diagnostische Wert von Tumormarkern in Aszites- und Pleurapunktaten	
Lamerz, R., J. Mezger, A. L. Gerbes	109
Tumormarker und Bronchialcarcinom	
Blum, U., M. Lorenz, D. Drahovsky, F. D. Maul, P. Kaltwasser, M. Jackisch	118
CEA und dTT-Phase als Marker für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom	
Dahlmann, N., R. Pompecki, P. Thomsen	121
Neuron-spezifische Enolase (NSE) bei verschiedenen nichtendokrinen Tumoren und gutartigen chronischen Lungenerkrankungen	
Fischbach, W., B. Jany, R. Nelkenstock, J. Mössner	123
Die Bedeutung der neuron-spezifischen Enolase (NSE) für die Diagnostik rundzelliger Tumoren und anderer Neoplasien	
Vierbuchen, M., G. Bertram, A. Imdahl, R. Fischer	125
Katecholamin-produzierende Tumoren: Tumormarker und Proteohormonsekretion	
Winterberg, B., A. M. Wasylewski, Th. Hossdorf, K. Hengst, G. Niederlein, H. Vetter, G. Wüst	127
Bronchoalveoläre Lavage – Bewertung konventioneller und potentieller Tumormarker	
Schultek, Th., J. Braun, A. Florenz, W. G. Wood.	129
Der diagnostische Nutzen von CEA und Sialinsäure als Tumormarker bei Pleuraergüssen	
Ebert, W., L. Heger, K. W. Kayser, P. Drings	130
DNS-Aneuploidie als hochspezifischer Marker maligner Zellen in Pleuraergüssen	
Hiddemann, W., H. J. Kleinemeier, D. B. von Bassewitz	132
Immunhistochemische Bestimmung von Tumormarkern beim Bronchial-Karzinom und ihre Beziehung zu den Tumormarkerserumwerten	
Blum, U., M. Jackisch, M. Lorenz, M. Schneider	133

Verschiedene Tumorantigene beim Bronchialkarzinom – immunhistochemische und immunbiochemische Befunde	
Schultek, Th., B. Borisch, B. E. Wenzel, W. G. Wood	136
Nachweis der Neuroblastomdifferenzierung durch Expression immunhistochemischer Marker	
Schmidt, D., W. Keil, D. Harms	138

III. Gynäkologische Tumoren

Der Wert des Tumormarkers CA 12-5 beim Ovarialkarzinom im Vergleich mit anderen Markern	
Möbus, V., R. Kreienberg.	140
Stellenwert des Tumormarkers CA 12-5 bei der Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle verschiedener Karzinome des weiblichen Genitaltraktes – ein Vergleich mit TPA und CEA	
Crombach, G., H. Würz.	146
Vergleichende Untersuchungen zur klinischen Bedeutung der prä- und postoperativen Serumspiegel konventioneller Tumormarker und des monoklonalen Testsystems CA 12-5 beim Ovarialkarzinom	
Paulick, R., H. Kaesemann, H. Caffier	152
Verlaufskontrolle beim Ovarialkarzinom mit einer Kombination von 16 Tumormarkern	
Pohl, A. L., A. Preisinger	154
CA 12-5 Serumkonzentrations-Bestimmungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom	
Jäger, W., L. Wildt, P. Braun, G. Leyendecker	158
Erfahrungen mit CA 12-5 als Tumormarker bei gynäkologischen Malignomen, speziell beim Ovarialkarzinom	
Meier, W., P. Stieber, A. Fateh-Moghadam, W. Eiermann	163
Serum-RNase-Aktivität (SRA) und CA 12-5 beim Ovarialkarzinom	
Schleich, H. G., R. Schmidt, I. Hofmann, F. Melchert, W. Wiest	164
Die klinische Relevanz von TPA in Geburtshilfe und Gynäkologie	
Tonfeld-Bosdorf, R., P. Schmidt-Rhode, K. D. Schulz, A. Bosdorf, G. Sturm, H. Prinz.	166
Nachweismuster von verschiedenen epithelialen Immunmarkern, S 100, Faktor 8 und Erdnußlektin in zystischen, papillären und soliden benignen Läsionen sowie Adenomatoidtumoren, klarzelligem Ovarialkarzinomen und malignen Mesotheliomen	
Vogel, J., D. Kindermann, P. Oehr	169

IV. Mammakarzinom

The role of tumour markers in the management of breast cancer	
Wang, D. Y., B. S. Thomas, J. W. Moore, R. D. Rubens, R. R. Millis	171
Tumormarker beim Mammakarzinom: Verlaufsbeobachtung, Therapiekontrolle und Prognose	
Staab, H.-J., M. Zwirner, L. M. Ahlemann, F. A. Anderer	174
CA 15-3 as a marker in the follow-up of patients with breast cancer	
Dalen van, A., J. M. G. Bonfrer, H. Dupree, K. J. Heering, D. L. van der Linde, W. J. Nooijen	182
Erste Erfahrungen mit einem neuen Tumormarker (CA 15-3) beim Mammakarzinom	
Schmidt-Rhode, P., G. Sturm, K.-D. Schulz, T. Bauer, A. Frick	186
Serum CEA und PHI als Prognosefaktoren beim metastasierten Mammakarzinom	
Paulick, R., H. Caffier	198

Klinische Verlaufskontrolle bei Patienten mit fortgeschrittenem Mamma-, Kolon- oder Bronchialkarzinom durch Bestimmung des CEA und CA 19-9 mit monoklonalen Antikörpern – Ein Rückblick nach 2 Jahren Anwendung von Tumormarkern	
Souchon, R., G. v. Ingersleben, E. Bürmann, R. Fitzner	200
Vier Jahre Erfahrung mit der Überwachung von Brustkrebspatientinnen durch Bestimmung der Plasmakonzentration von TPA und CEA (Nachsorge)	
Gömpel, B., P. Schmidt-Rhode, K.-D. Schulz, H. Prinz	202
Bedeutung von TPA und CEA bei Diagnostik und Therapiekontrolle des metastasierten Mammakarzinoms	
Kuck, J., P. Schmidt-Rhode, M. Frick, K.-D. Schulz, G. Sturm	204
Plasma Fibronektin beim Mammakarzinom	
Miller, B., L. Heilmann, R. Callies, E. Kuwert	206
Immunhistochemischer Nachweis von Knochenmarksmetastasen beim primären Mammakarzinom	
Untch, M., R. Bartl, W. Eiermann	208
Immunhistologischer Nachweis der TPA-Expression bei gut- und bösartigen Tumoren der Mamma	
Döll, S., U. Klinge, A. Schauer, G. Bandlow, K. Mross	210
Die Beziehung zwischen dem Mammakarzinom-assoziierten T-Antigen und dem MN-Precursor der Erythrozyten. Immunhistochemische Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern mit Spezifität für verschiedene Epitope des Asialoglycophorin A	
Seitz, R. Chr., G. Bein, W. Böcker, A. Poschmann, K. Fischer	213

V. Urologische Tumoren

Klinischer Wert von Tumormarkern (β-HCG, AFP) bei metastasierenden Hodentumoren	
Janetschek, G., K. Scheiber, G. Bartsch	215
Serum tumour marker patterns, after chemotherapy for malignant germ-cell tumours, of the testis	
Horwich, A.	221
AFP und HCG-Monitoring während und nach Chemotherapie bei disseminierten, nichtseminomatösen Hodentumoren	
Gonnermann, D., A. v. Palleske	229
Wertigkeit der Tumormarker vor und nach Polychemotherapie des fortgeschrittenen Keimzellentumors	
Jaeger, N., P. Oehr, W. Vahlensieck	234
Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in carcinoma of the prostate	
Siddall, J. K., E. H. Cooper, The Yorkshire Regional Urological Cancer Research Group	236
TPA-Nachweis in der Diagnostik und Nachsorge bei Harnblasenkarzinomen	
Oehr, P., J. Vogel, R. Maisey, J. Jäger, W. Vahlensieck	240
Immunhistochemische Untersuchungen an entzündlichen und tumorösen Veränderungen der Prostata	
Vogel, J., B. Helpap	241

VI. Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs

Tumormarker in der Verlaufskontrolle des Schilddrüsenkarzinoms	
Reiners, Chr.	243

Tumormarker beim C-Zellkarzinom der Schilddrüse: Katakalin, Kalzitinin-, gene-related-peptide“ und karzinoembryonales Antigen	
Raue, F., Girgis S., M. Boden, R. Ziegler	258
Möglichkeit und Grenzen der Rezidivfrüherkennung mit Hilfe des kombinierten CEA/TPA-Testes nach Radikaloperation von Mundhöhlenkarzinomen	
Meyer zu Natrup, W., G. Habel, R. Becker, U. Steffen, G. Wüst	260
Tumormarker in normalem und tumorösem Speicheldrüsengewebe	
Wustrow, J., J. Caselitz, G. Seifert	262
DNS menschlicher Papillomaviren beim Kehlkopfkarzinom	
Stremlau, A., H. P. Zenner, H. zur Hausen	264
Der Wert von Ia-Antigen als histologischer Marker für das Nasopharynxkarzinom	
Ebbers, J., P. Koldovsky, K.-H. Vosteen	266
Zum Problem der Antigenidentifikation in zirkulierenden Imunkomplexen	
Koldovsky, P., J. Ebbers, U. Koldovsky	268

VII. Malignes Melanom

Zum Stellenwert verschiedener Tumormarker im Serum beim malignen Melanom der Aderhaut. Untersuchung an 350 Fällen	
Küchle, H. J., B. Dieckhues	270
Diagnostische und prognostische Bedeutung monoklonaler Antikörper beim malignen Melanom der Haut	
Bröcker, E. B., L. Suter	275
Können Urin-Indol-Melanogene als Tumormarker bei Patienten mit malignem Melanom eingesetzt werden?	
Krüger, I., F. Ghussen	281

VIII. Neopterin als Tumormarker

Die klinische Bedeutung des Neopterin als Tumormarker	
Reibnegger, G., A. Bichler, D. Fuchs, A. Hausen, H. Hetzel, E. R. Werner, H. Wachter	284
Klinische Daten zur Beurteilung der Neopterinwerte im Urin bei der Verlaufskontrolle von Krebspatienten	
Douwes, F. R., B. C. C. Tschechne, D. I. Wolfrum	289
Neopterin Spiegel bei Tumorpatienten unter Therapie mit xenogenen Peptiden und Proteinen – Verlauf und Ansprechrate	
Röhler, H., W. Voelter	291

IX. Leukämien und Lymphome

Verhalten von Lymphozytenstimulation und Lymphozyten-Sub-Populationen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in kompletter Remission (AML in CR)	
Pielken, H. J., P. Koch, D. Urbanitz	294
Serumferritinmessung mit monoklonalen und polyklonalen Antikörpern bei soliden Tumoren und Leukämien	
Schalk, K. P., J. P. Kaltwasser, H. S. Kim	296
Serum-Ferritin und Serum-β_2Mikroglobulin als Tumormarker bei Patienten mit malignen Lymphomen	
Aulbert, E., H. Thiel	299

X. Experimentelle Untersuchungen

Meßwerte von menschlichem CEA in xenotransplantierten BALB/c-Nacktmäusen	
Schmitz, R., W. Nikolaizik, G. Langkau, M. Nagelschmidt	301
Solider HeLa-Zell-Tumor in Nacktratten als Modell für Tumormarker- und immunzintigraphische Studien	
Oehr, P., A. Giryas, M. W. Wolff, C. Winkler	303
Biochemische und immunchemische Charakterisierung eines besonderen Pyruvatkinase-Subtypes M₂ in malignen Tumoren	
Eigenbrodt, E., M. Reinacher	305
Expression myelo-monozytärer Zellmarker während der In-vitro- und In-vivo-Kultur von CALL-A-positiven Nalm 6M1-Zellen	
Lau, B., G. Jäger, P. Dörmer	306
Immunchemische und ultrastrukturelle Untersuchungen an Membran-Antigenen des Nierenadenokarzinoms, der Fetal-/adulten Niere und der Plazenta	
Scherberich, J. E., G. Wolf, J. Mauck, V. Haase, H. Hess, L. Schmidts, W. Schoeppe	307

XI. Varia

Der LAI-Test und sein diagnostischer Wert bei bösartigen Tumoren	
Voigtmann, R.	309
Möglichkeiten und Grenzen der „In-vitro“-Diagnostik von Tumoren mit monoklonalen Antikörpern	
Strecker, H. J., G. K. Schnorr, L. Seidel	315
Proliferationsmuster von Knochentumoren, dargestellt durch den monoklonalen Antikörper Ki-67	
Vollmer, E., A. Roessner, W. Mellin, J. Gerdes, H. Stein, E. Grundmann	317
Differenzierung von Adenokarzinomen mit monoklonalen CEA-Antikörpern	
Neumann, K., J. Lüttges	319
Ergebnisse einer internationalen Qualitätskontrollstudie mit CA 12-5	
Zwirner, M., Ch. Bieglmayer, R. Klapdor, R. Kreienberg, M. Zwirner, H. J. Staab	321
Statistische Methoden zur Analyse der diagnostischen und prognostischen Wertigkeit von Tumormarkern	
Abel, U.	324
Radioimmunszintigraphie maligner Tumoren mit Emmissionscomputertomographie (ECT)	
Happ, J., R. P. Baum, I. Loose-Wagenbach, F. D. Maul, Th. Schmitt-Bylandt, G. Hör	326

Der diagnostische Wert von Tumormarkern in Aszites- und Pleurapunktaten

R. Lamerz¹, J. Mezger², A. L. Gerbes¹

¹Medizinische Klinik II und ²Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Universität München

In der Diagnostik von Aszites- und Pleurapunktaten wird die Bestimmung von Tumormarkern vor allem dazu eingesetzt, um zwischen einer benignen und einer malignen Ursache des Ergusses zu differenzieren. Dieser Ansatzpunkt hat deshalb Bedeutung, weil die konventionelle Zytologie, von der eigentlich die Beantwortung der Frage „maligne oder nichtmaligne Ursache“ erhofft wird, zwar eine hohe Spezifität, aber nur eine unbefriedigende Sensitivität aufweist. In der Literatur (siehe (12)) werden für die Sensitivität Werte zwischen 28% und 60% angegeben, in unserer eigenen Serie wurde nur bei 28 von 96 Punktaten von Patienten mit gesicherten malignen Erkrankungen zytologisch die Diagnose „maligne Ursache“ gestellt.

Der Nachweis von tumorassoziierte Antigenen wird in der Diagnostik der Punktate auf zweierlei Weise eingesetzt: Zum einen kann man die Tumormarker in der Flüssigkeit der Punktate quantitativ bestimmen. Hierbei werden im allgemeinen Methoden verwandt, wie sie für die Untersuchung von Serumproben etabliert sind. Zum andern kann man mittels Immunfluoreszenz oder Immunzytochemie die Marker in den Zellen der Punktate nachweisen; heute sind vor allem Immunperoxidasetechniken gebräuchlich.

Eigene Untersuchungen

In eigenen Untersuchungen beschäftigten wir uns mit den in Tabelle 1 aufgeführten Antigenen. Biliary glycoprotein I (BGP I) wurde erstmals 1979 von Svenberg (16) isoliert, als dieser in menschlicher Galle nach CEA-ähnlichen Substanzen suchte. Erhöhte Serumspiegel des Antigens kommen bei benignen und malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor (9), und es konnte immunhistochemisch in Karzinomen, ebenfalls vor allem des Gastrointestinaltrakts nachgewiesen werden (10).

Tabelle 1. Untersuchte Antigene, verwendete Antikörper und Teste.

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

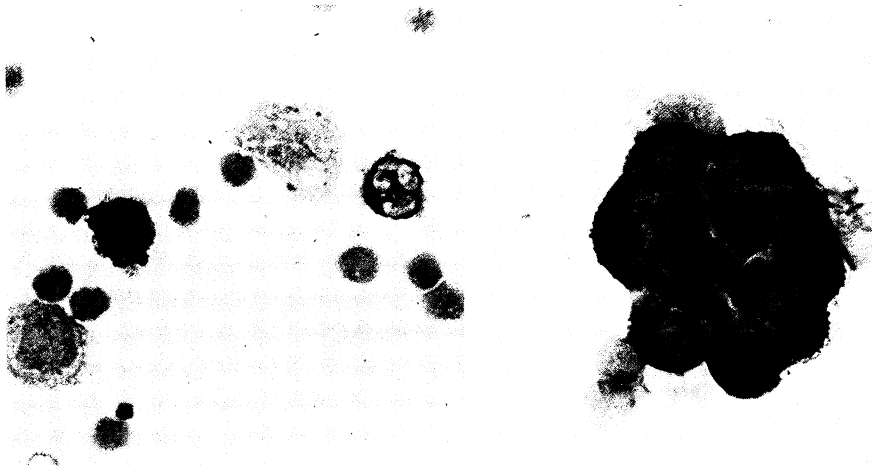
Immunzytochemische Befunde

Tabelle 2 faßt unsere immunzytochemischen Befunde zusammen. In Aszites- und Pleuraergüssen kommen prinzipiell 5 verschiedene Zelltypen vor, nämlich Granulozyten, Lympho-

Tabelle 2. Reaktionsmuster der eingesetzten Antikörper in benignen und malignen Punktaten

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

zyten, Makrophagen, Mesothelzellen und bei malignen Erkrankungen zusätzlich eventuell Tumorzellen. In Lymphozyten und Makrophagen waren alle 5 untersuchten Antigene nicht nachweisbar. Unsere polyklonalen Antikörper gegen CEA und BGP I sowie 2 der 3 monoklonalen Antikörper gegen CEA reagierten sowohl in benignen als auch in malignen Punktaten mit Granulozyten. Diese Kreuzreaktion störte jedoch die diagnostische Verwendbarkeit der Antikörper nicht. Wie Abb. 1 zeigt, waren Granulozyten nämlich auch in der Peroxidasefärbung gut als solche zu identifizieren und nicht mit Tumorzellen zu verwechseln. Sowohl anti-CEA als auch anti-BGP I reagierten in benignen Punktaten mit keinen weiteren Zellen, insbesondere nicht mit Mesothelzellen. Mit Mesothelien reagierten dagegen OC 125 und anti-TPA. Ein Beispiel zeigt Abb. 2. Auch Kabawat und Bast fanden CA 125 im Mesothel, als sie das Vorkommen des Antigens in normalen und krankhaften menschlichen Geweben immunhistochemisch untersuchten (8). TPA tritt eng gekoppelt mit den Intermediärfilamenten epithelialer Zellen auf. Da man in Mesothelzellen sowohl das Zytoskelettprotein epithelialer Zellen Zytokeratin als auch das mesenchymaler Zellen Desmin nachweisen kann (3), nimmt es nicht wunder, daß man in ihnen auch TPA findet. Anti-CA 19-9 färbte in benignen Punktaten keinerlei Zellen an. Unterschiede zu diesen

**Abb. 1.** Pleurapunktat, polyklonales anti-CEA: Markierter neutrophiler (re) und eosinophiler (li) Granulozyt**Abb. 2.** Aszitespunktat, Ovarialfibrom, OC 125: Markiertes Mesothelzellproliferat.

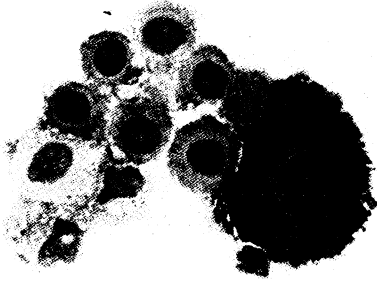


Abb. 3. Pleurapunktat, Mammakarzinom, anti-BGP I: Markierte Karzinomzelle, negative Mesothelien und Makrophagen.

Abb. 4. Pleurapunktat, Magenkarzinom, anti-CEA: Markierter Tumorzellverband.

Befunden ergaben sich bei malignen Erkrankungen nur, wenn ein Karzinom vorlag. Beispiele zeigen die Abb. 3 und 4. Nicht-karzinomatöse Tumorzellen waren durch alle verwendeten Antikörper nicht angefärbt. Nur in Punktaten bei Karzinomen fanden sich Zellen mit durch anti-BGP I bzw. durch anti-CA 19-9 markierten Vakuolen (Abb. 6). Nach der Morphologie dieser Zellen nehmen wir an, daß es sich um Mesothelzellen handelt, die das Antigen aus der Ergußflüssigkeit oder von zugrundegehenden Karzinomzellen aufgenommen haben. Wie auch in immunhistochemischen Studien anderer Untersucher (4), fand

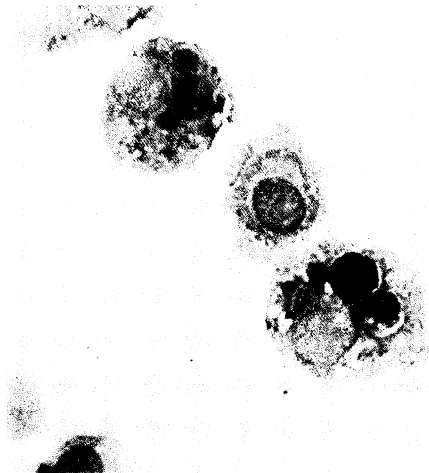
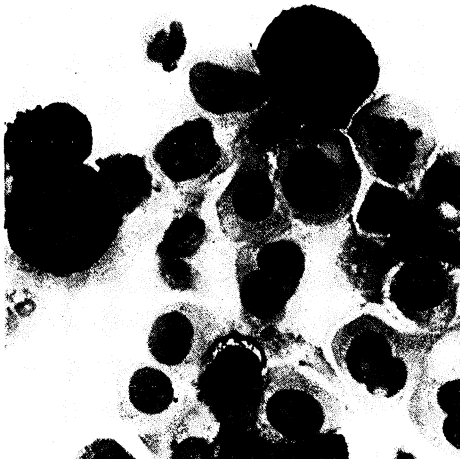


Abb. 5. Aszitespunktat, Magenkarzinom, anti-Ca 19-9: Heterogene Markierung der Tumorzellen.

Abb. 6. Pleurapunktat Mammakarzinom, anti-BGP I: Markierte Zytoplasmavakuolen in Mesothelien.

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

	n	Positive Befunde				
		Zytologie	Immunozytochemische CEA	BGP I	Färbung CA 19-9	Zytologie plus Immuncytoch.
Karzinome:	75	24 (32%)	18 (24%)	14 (18%)	18 (24%)	44 (63%)
- Mamma	30	5	8	4	2	16
- Ovar	14	11	0	2	8	12
- Gastrointestinaltrakt	8	1	4	3	4	5
- Lunge, kleinzellig	2	1	0	0	0	1
- Lunge, nicht kleinzellig	12	4	4	5	3	8
- Niere	4	0	0	0	0	0
- verschiedene	5	2	2	0	1	3
Mesotheliome	5	1	0	0	0	1
Lymphome, Leukämien	13	2	0	0	0	2
Sarkome	3	0	0	0	0	0
Benigne Erkrankungen	26	0	0	0	0	0

sich eine ausgeprägte Heterogenität der Expression von CA 19-9 innerhalb einer Karzinomzellpopulation (Abb. 5). Soweit sich das nach morphologischen Kriterien beurteilen läßt, färbte anti-TPA fast alle Karzinomzellen, OC 125 die Tumorzellen von allem bei Ovarialkarzinomen und seltener auch bei anderen Karzinomen. Da beide Antikörper, anti-TPA und OC 125, aber auch mit Mesothelzellen in benignen Punktaten reagierten, ließ sich diese Reaktion nicht diagnostisch nutzen.

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

Trotz dieser prinzipiellen Ähnlichkeit der 3 Antikörper ergaben sich im Einzelfall doch deutliche Unterschiede. Die Sensitivität der immunzytochemischen Diagnose eines Karzinoms lag mit 24% für CEA, 18% für BGP I und 24% für CA 19-9 niedrig. Doch dadurch, daß sich die 3 Antikörper ergänzten, konnten Tumorzellen in 20 von 51 karzinomatösen Punktaten nachgewiesen werden, in denen die morphologische Diagnose „kein Hinweis für Malignität“ oder „fraglicher Befund“ gelaftet hatte. Dadurch konnte die Sensitivität der Diagnose eines Karzinoms von 32% auf 63%, also auf fast das Doppelte gesteigert werden. Die Sensitivität unserer zytologischen Diagnostik lag mit etwa 30% im Vergleich zu anderen Studien eher niedrig, obwohl wir uns der Mithilfe zweier erfahrener Pathologen versichert hatten. Das mag mit dem hohen Anteil an Mammakarzinomen und Lymphomen in unserer Serie zusammenhängen. Bei diesen Erkrankungen war bei uns wie auch bei anderen Untersuchungen die Trefferquote der zytologischen Diagnostik besonders ungünstig. Vielleicht waren unsere Pathologen auch etwas zu zurückhaltend mit der Diagnose „maligne“, was allerdings auch zu einer 100%igen Spezifität führte. Jedoch auch wenn andere Befunder die Diagnose „maligne“ im konventionell gefärbten Präparat großzügiger gestellt hätten, erscheint uns die objektive Methode der Erkennung von Tumorzellen durch den Nachweis von Tumormarkern eine wertvolle Ergänzung der subjektiven Einflüssen unterworfenen konventionellen Zytologie zu sein.

Tumormarker in der Flüssigkeit

Die Ergebnisse der Bestimmungen der Tumormarker in der Flüssigkeit der Punktate zeigen die Abb. 7 und 8. Für CEA und BGP I sowohl im Aszites als auch im Pleuraerguß und für CA 19-9 und TPA im Aszites ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten in

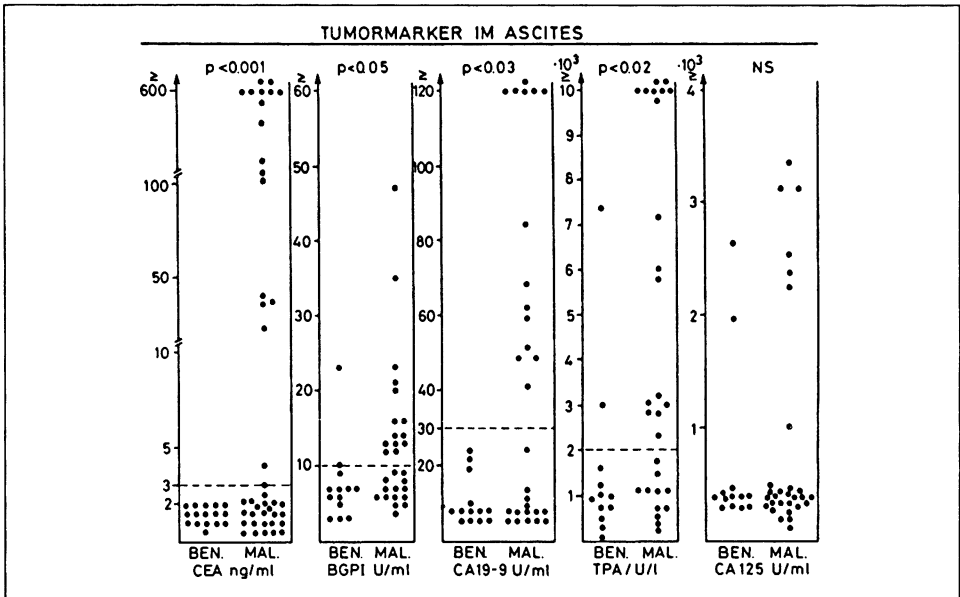


Abb. 7. Tumormarkerwerte in der Flüssigkeit von 57 Aszitespunktaten.

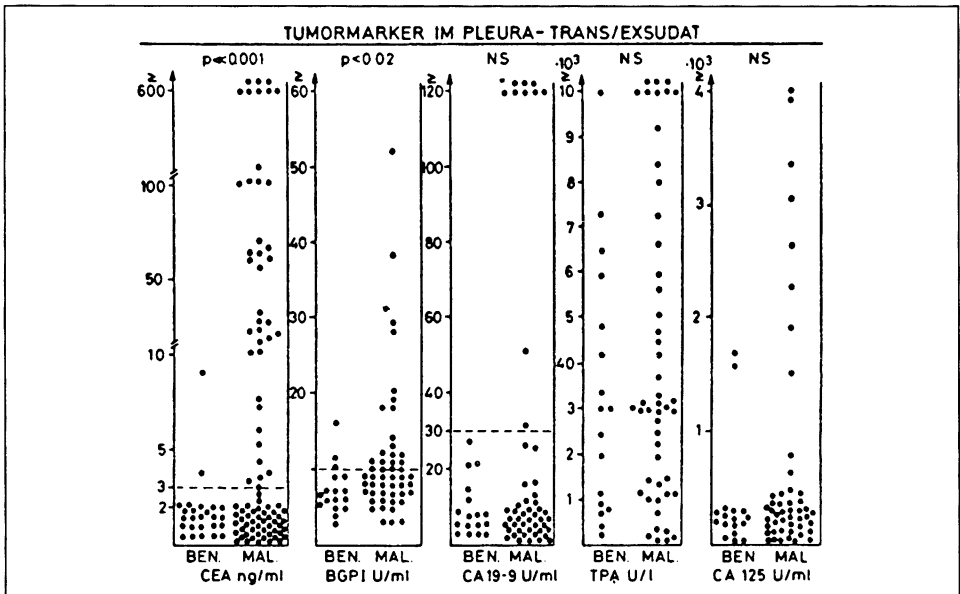


Abb. 8. Tumormarkerwerte in der Flüssigkeit von 111 Pleurapunktaten.

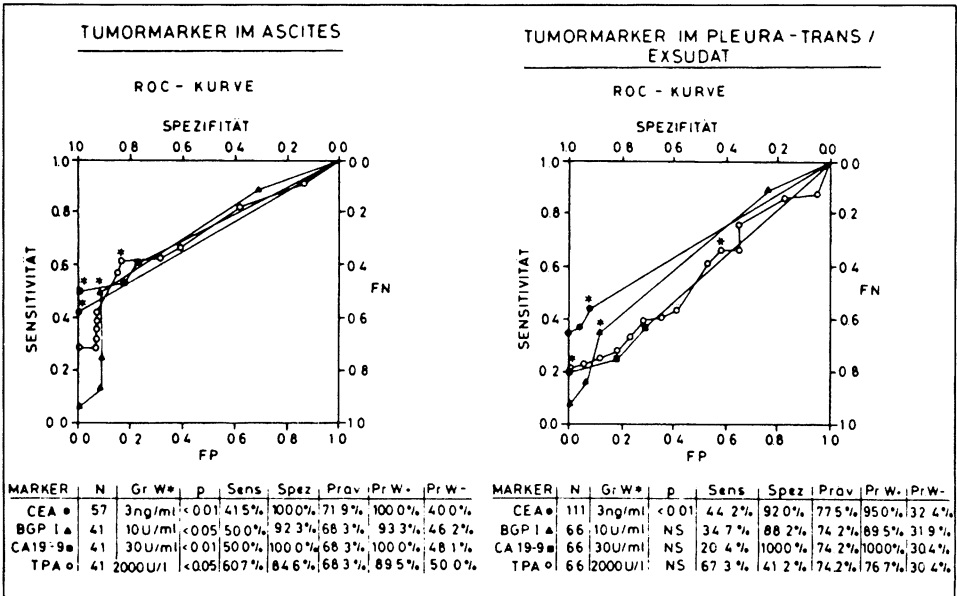


Abb. 9 und 10. Statistische Auswertung der Daten von Abb. 7 und 8.

benignen und malignen Punktaten, für CA 19-9 und TPA im Pleuraerguß und für CA 125 in beiden Flüssigkeiten lagen die Werte in malignen Punktaten zwar etwas höher, dieser Unterschied ließ sich jedoch statistisch nicht sichern. Die Grenze, oberhalb derer wir einen Wert als hinweisend auf Malignität ansahen, legten wir anhand von Spezifitäts-Sensitivitäts-Kurven fest (Abb. 9 und 10) und zwar für CEA bei 3ng/ml, für BGP I bei 10 U/ml, für CA 19-9 bei 30 U/ml, und für TPA bei 2000 U/l.

Die Spezifität der Unterscheidung benigner und maligner Punktate betrug bei diesen cut-off-Werten zwischen 88% und 100% für die verschiedenen Marker, unterschiedlich in Pleuraergüssen und Aszites, die Sensitivität lagen zwischen 20% und 50% (Abb. 9 und 10). Für TPA lag die Sensitivität im Aszites zwar sogar bei 60%, die Spezifität jedoch nur bei 84%, und der positive prädiktive Wert nur bei knapp 90% bei einer Prävalenz maligner Erkrankungen in unserer Serie von knapp 70%. Der Wert der Bestimmung dieses Markers erschien uns deshalb fraglich.

Für CEA fanden sich oberhalb des cut-off's liegende Werte vor allem bei Mamma-, gastrointestinalen und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen, für BGP I außer bei Karzinomen auch bei Sarkomen und Lymphomen, für CA 19-9 hauptsächlich bei gastrointestinalen Karzinomen, und für TPA unabhängig vom Tumortyp. Zur Unterscheidung benigne/maligne ergänzten sich die Marker somit, und eine Kombination der Bestimmung von CEA, BGP I und CA 19-9 war in der Lage, in 49 von 74 malignen Fällen das Vorliegen eines Tumors zu erkennen, daß sind 66%, und bei 28 benignen Punktaten ergab sie nur 1 falsch-positives Resultat, das bedeutet eine Spezifität von 96%. Das sind Werte, die im Vergleich zur zytologischen Diagnostik doch ganz beachtlich sind.

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

Tabelle 4. Angaben der Literatur zum immunzytochemischen Nachweis von Tumorzellen

Antigen	Spezifität	Sensitivität
CEA	+	(+)
CA 1	?	+
EMA	?	+
HMFG	?	+
simple epithelium antigen	-	+
intermediate filaments	-	+
Keratin associated component	+	(+)
AFP	+	(+)
PLAP	+	(+)
SP 1	+	(+)

Literatur Immunzytochemie

Tabelle 4 faßt Angaben der Literatur zur immunzytochemischen Identifikation von Tumorzellen in Punktaten zusammen. Für CEA kamen alle Untersucher wie wir zu dem Schluß, daß es in benignen Punktaten immunzytochemisch nicht nachzuweisen ist und daß es mäßig sensitiv für das Vorliegen eines Karzinoms, speziell eines Adenokarzinoms ist (Lit. siehe 12). Für CA 1, ein Antigen, das vor allem von einer Oxforder Arbeitsgruppe untersucht wurde, EMA (epithelial membrane antigen) und HMFG (human milk fat globule antigen) gilt gleichermaßen, daß der Nachweis der Antigene von den Erstbeschreibern als sowohl sehr sensitiv als auch sehr spezifisch für das Vorliegen eines Tumors angegeben wurde (18, 17, 5), daß aber andere Untersucher die Antigene auch in einem nennenswerten Prozentsatz benigner Punktate in Mesothelzellen finden konnten (15, 17, 13). Wir konnten das Vorkommen von EMA in Mesothelien in einer eigenen Pilotuntersuchung bestätigen. Von anderen Antikörpern, nämlich gegen simple epithelium antigen (7) und nicht näher spezifizierte Intermediärfilamente (7) wurde publiziert, daß sie zwar ebenfalls sehr häufig Tumorzellen in karzinomatösen Punktaten anfärbten, aber auch mit Mesothelien in benignen Punktaten reagieren können. Da uns eine sehr hohe Spezifität für Malignität unabdingbar erscheint, halten wir den Wert von Antikörpern gegen diese 5 Antigene in der Punktatdiagnostik für gering. Antikörper gegen Keratin associated component (17), alpha-Fetoprotein (14), placental alkaline phosphatase (14) und pregnancy specific beta-1-glycoprotein (14) reagierten zwar nur mit malignen Punktaten, aber nur mit ganz bestimmten, eher seltenen Tumortypen. Damit ist ihre Sensitivität für eine routinemäßige Verwendung wohl zu gering.

Literatur Marker in der Flüssigkeit

Tabelle 5 faßt die Angaben der Literatur über Tumormarker in der Flüssigkeit von Punktaten zusammen. Die meisten Untersucher haben sich mit CEA beschäftigt (Lit. bei (16)). In diesen Arbeiten werden Grenzwerte für die Unterscheidung benigne/maligne zwischen 2,5 und 40 ng CEA/ml Punktatflüssigkeit, Sensitivitäten zwischen 27% und 88% und Spezifitäten zwischen 88% und 100% angegeben. Diese großen Diskrepanzen sind zum einen durch die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden bedingt, zum andern durch die unterschiedlich gewählten Spezifitätsniveaus. Wenn man für die jeweils verwendete Methode einen eigenen Normwert festlegt, scheint die Bestimmung des CEA's in der Punktatflüssigkeit eine mäßige Sensitivität und hohe Spezifität für Karzinome zu haben. Für

Tabelle 5. Angaben der Literatur über Tumormarker in der Flüssigkeit von Aszites- und Pleurapunktaten

Antigen	Spezifität	Sensitivität	Grenzwert
CEA	85–100%	27–88%	2.5–40ng/ml
β-HCG	96 %	36%	10 mIU/ml
AGP	54%	100%	39 ng/dl
PAG	keine genauen Angaben		
AFP	keine genauen Angaben, kaum sinnvoll		

β-HCG wurden in einer Arbeit von Couch (16) bei einem Grenzwert von 10 mIU/ml eine Spezifität von 96% und eine Sensitivität von 36% angegeben. An malignen Erkrankungen waren in dieser Serie Karzinome, Sarkome, Mesotheliome und Lymphome enthalten, also Erkrankungen, bei denen sowohl der immunhistochemische Nachweis als auch erhöhte Serumspiegel von β-HCG sehr selten sind. Alpha-1-acidylglycoprotein zeigte zwar keine hohe Spezifität, doch waren in einer Serie von insgesamt 50 Patienten Werte unter 39 ng/ml nur bei benignen Erkrankungen zu finden (11). Für pregnancy associated glycoprotein finden sich über Sensitivität und Spezifität keine Angaben, doch soll es bei Aszitespunktaten gewisse diagnostische Hinweise geben können (1). Die Bestimmung von alpha-Fetoprotein soll wegen einer sehr geringen Frequenz hoher Werte nicht sinnvoll sein (11).

Bei Anwendung geeigneter Techniken, Antikörper und Grenzwerte, kann durch den Nachweis von Tumormarkern somit mit hoher Spezifität, aber nur mäßiger Sensitivität zwischen benignen oder malignen Ursachen eines Aszites oder Pleuraergusses unterschieden werden. Diese Methoden sind vor allem geeignet, Karzinome, weniger andere Malignome zu erkennen. Als gesichert kann der Wert der Bestimmung von CEA in der Punktatflüssigkeit gelten. Diese Bestimmung ist für die Routine zu empfehlen. Der immunzytochemische Nachweis von CEA ist zwar aufwendiger, bietet aber den Vorteil einer höheren Spezifität und die Möglichkeit, Tumorzellen direkt nachzuweisen. Deshalb sollte man von dieser Methode durchaus in bestimmten Fällen Gebrauch machen, auch weil manchmal immunzytochemisch Tumorzellen bei normalem CEA in der Punktatflüssigkeit gefunden werden. Der Wert der übrigen besprochenen Antigene ist noch nicht gesichert und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Literatur

1. Booth SN, Lakin G, Dykes PW, Burnett D, Bradwell AR (1977) Cancer associated proteins in effusions fluids. *J Clin Pathol* 30:537–540
2. Couch WD (1981) Combined effusion fluid tumor marker assay, carcinoembryonic antigen (CEA), and human chorionic gonadotropin (hCG), in the detection of malignant tumors. *Cancer* 48:2475–2479
3. Czernobilsky B, Moll R, Levy R, Franke WW (1985) Co-expression of cytokeratin and vimentin filaments in mesothelial, granulosa and rete ovarii cells of the human ovary. *Eur J Cell Biol* 37:175–190
4. Dietel M, Arps H, Klapdor R (1985): Morphologisch-klinische Korrelation der Tumormarker CA 19-9, CA 125 und CEA bei Pankreaskarzinomen. In: Neue tumorassoziierte Antigene, Hrsg. H Greten, R Klapdor, S. 78–85, Stuttgart
5. Epenetos AA, Canti G, Taylor-Papadimitriou J, Curling M, Bodmer WF (1982) Use of two epithelium-specific monoclonal antibodies for diagnosis of malignancy in serous effusions. *Lancet* II, 1004–1006

6. Faravelli B, D'Amore E, Nosenzo M, Betta P-G, Donna A (1984) Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. Diagnostic value in malignant mesotheliomas. *Cancer* 53:1194-1197
7. Ghosh AK, Spriggs AI, Taylor/Papadimitriou J, Mason DY (1983) Immunocytochemical staining of cells in pleural and peritoneal effusions with a panel of monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 36:1154-1164
8. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB: (1983) Tissue distribution of a coelomic epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Lab Invest* 48, 42A
9. Lamerz R, Stieber P (1985) Radioimmunological detection of biliary glycoprotein-like antigen (BGPI) in sera of healthy subjects and patients with benign and malignant gastrointestinal diseases. XIII Annual Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, Abstract No. 17, Paris/France
10. Lamerz R, Reischle CH, Stieber P, Wiebecke B (1985) Occurrence of biliary glycoprotein-like antigen (BGP I) in normal and adult, inflammatory and cancerous tissues. XIII Annual Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, Abstract No. 18, Paris/France
11. Martinez-Vea A, Gatell JM, Segura F, Heimann C, Elena M, Ballesta AM, Ribas Mundo M (1982) Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions. *Cancer* 50:1783-1788
12. Mezger J, Lamerz R, Arnholdt H, Huhn D, Wilmanns W (1986) Tumormarker in der Diagnostik von Aszites- und Pleurapunktaten. *Onkologie* 9:11-16
13. O'Brien MJ, Kirkham SE, Burke B, Ormerod M, Saravis CA, Gottlieb LS, Neville AM, Zamcheck N (1980) CEA, ZGM and EMA localization in cells of pleural and peritoneal effusions: A preliminary study. *Invest Cell Pathol* 31:251-258
14. Orrell SR, Dowling KD (1983) Oncofetal antigens as tumor markers in the cytologic diagnosis of effusions. *Acta cytologica* 27:625-629
15. Pallesen G, Jepsen FL, Hastrup J, Ipsen A, Hvidberg N (1983) Experience with the Oxford tumor marker (Cal) in serous fluids. *Lancet* I, 1326
16. Svenberg T (1976) Carcinoembryonic antigen-like substances of human bile. Isolation and partial-characterization. *Int J Cancer* 17:588-596
17. To A, Coleman DV, Dearnaley DP, Ormerod MG, Steele K, Neville AM (1981) Use of antisera to epithelial membrane antigen for the cytodiagnosis of malignancy in serous effusions. *J Clin Pathol* 34:1326-1332
18. Woods JC, Spriggs AI, Harris H, McGee J (1982) A new marker for human cancer cells. 3. Immunocytochemical detection of malignant cells in serous fluids with the Cal antibody. *Lancet* II, 512-514

Anschrift des Verfassers:

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