

# Innovative und etablierte Biomarker

**Klassische Tumormarker spielen für die Therapiesteuerung und Verlaufskontrolle eine wichtige Rolle, haben aber die in sie gesetzten hohen Erwartungen in der Krebsfrüherkennung und Differenzialdiagnostik nicht erfüllt. Das Ziel der aktuellen Forschung ist es, mit molekularbiologischen Verfahren Signaturen des Krebses auf Nukleinsäure- und Proteinebene zu finden.**

Krebs entsteht durch unkontrollierte Weitergabe defekter genetischer Information bei der Zellteilung und ist in den meisten Industrieländern nach den Herz-Kreislaufkrankungen Todesursache Nr. 2 - Grund genug für die medizinische und biochemische Forschung, viel Kraft und Geld in den 1971 von US-Präsident Nixon ausgerufenen „War on Cancer“ zu investieren. Dass dieser ursprünglich auf zehn Jahre ausgelegte Krieg bis heute nicht gewonnen ist, wissen wir nur zu gut, aber immerhin lässt sich in Deutschland seit 1980 ein leichter, aber konstanter Rückgang der Sterbefälle beobachten.

Für eine Entwarnung ist es allerdings zu früh, denn gleichzeitig nahm die Zahl der Neuerkrankungen bei beiden Geschlechtern zu. Wie wenig solche Statistiken für den einzelnen Tumor oder gar Patienten besagen, zeigt die Tatsache, dass z.B. der Magenkrebs seit Einführung einer verbesserten Nahrungsmittelhygiene ab 1945 dramatisch abgenommen hat, während der Lungenkrebs bei Frauen parallel zum Rauchverhalten ständig anstieg.

Die Ansichten über wirkliche und scheinbare Ursachen solcher Trends gehen auseinander: So ist die Zunahme der Neuerkrankungen wohl zum Teil auf die steigende Lebenserwartung zurückzuführen, weil Krebs vor allem im Alter auftritt, teils ist sie aber auch ein Scheineffekt, weil durch verbesserte Früherkennungsprogramme immer mehr Frühstadien entdeckt werden.

Gesichert ist, dass die meisten Patienten nicht an ihrem Primärtumor, sondern an den Metastasen sterben, die sich über die Blutbahn verbreiten und nur in ganz bestimmten Organen wie Knochen oder Gehirn ansiedeln können. Dazu müssen sie völlig neue biochemische Eigenschaften erwerben, um fernab von ihrem Ursprungsort Abwehrmechanismen zu überlisten, Lücken in intaktes Gewebe

zu fressen oder eine eigene Blutzufuhr aufzubauen.

Dieses Verhalten erinnert an die Ausbreitung von „terroristischen Zellen“, die als Pendant zum Primärtumor in einem Camp ausgebildet werden. Sie lernen, sich in entfernten, besonders empfindlichen Zielregionen unbemerkt einzunisten und weitgehend autonom ihr tödliches Handwerk zu verfeinern. So ist dem „War on Cancer“ und dem „War on Terrorism“ gemeinsam, dass herkömmliche Strategien zur Bekämpfung nicht greifen, weil sich der Gegner ständig ändert. Wenn er sichtbar wird, ist es meist zu spät.

Hier wie dort liegen die Hoffnungen der Erkennungsdienste bzw. Diagnostiker auf einer Art Rasterfahndung, die nicht Einzelmerkmale, sondern komplexe Verhaltensmuster aufdeckt. In der Tumorforschung konzentriert man sich auf einige Tausend Marker für Wachstum und Metastasierung, wie z.B. die maligne Gefäßneubildung (Neoangiogenese) oder den hohen Glukoseverbrauch von aggressiven Tumoren (s.S. 102).

Auffallend ist, dass über 50% der Todesfälle auf nur fünf Organe entfallen: Lunge, Darm, weibliche Brustdrüse, Pankreas und Magen. Die Schlussfolgerung kann nur lauten, dass die Forschung herausfinden muss, warum gerade diese Zelltypen metastasieren und wie man die Entartung frühzeitig erkennen kann, ehe die Ausbreitung im ganzen Körper eingesetzt hat.

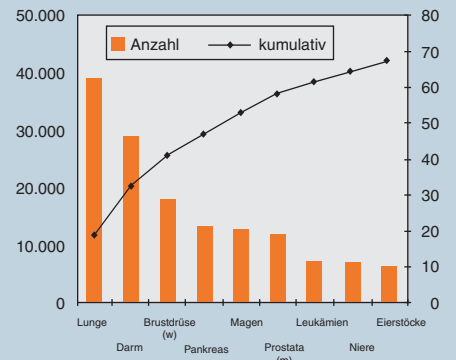
## Klassische Tumormarker

Der Labordiagnostik kommt im Vergleich zu Bildgebung und mikroskopischen Gewebeuntersuchung hohe Priorität zu, da sie weniger eingreifend und vergleichsweise kostengünstig ist und sich deshalb - zumindest theoretisch - für Diagnosestellung und Screening besonders gut eignet.

In der Praxis muss man jedoch feststellen, dass onkologische Biomarker mangels Tumorspezifität und Sensitivität bislang kaum für die Primärdiagnose geeignet sind. Besonders in frühen Stadien einer Tumorerkrankung werden zwar viele Markerproteine vermehrt produziert aber zu spärlich ins Blut abgegeben, so dass sich ihre Werte nicht sicher von denen gesunder Personen abgrenzen lassen.

Die früher vertretene Hypothese, Karzinome würden spezifische „Krebsproteine“ freisetzen, hat sich als falsch

erwiesen: Alle bisher bekannten Tumormarker werden auch von gesunden Zellen exprimiert. Deshalb gelten die aktuellen Anstrengungen der Hersteller insbesondere der Erhöhung der Sensitivität bei gleich bleibender Spezifität. Beim häufigsten Malignom in Deutschland, dem Kolonkarzinom, geht es zum Beispiel um einen sensitiveren Nachweis von Blut im Stuhl (Hämoccult SENSE von Beckman Coulter) oder den kompletten Ersatz des Blutnachweises durch ein Enzym (Tumor M2-PK von ScheBo).



*Knapp zehn Tumorarten machen über zwei Drittel aller Krebssterbefälle in Deutschland aus (Quelle: [www.rki.de](http://www.rki.de), Krebs in Deutschland, 5. Auflage 2006).*

In der Verlaufs- und Therapiekontrolle bei bekannter Diagnose sind Tumormarker-Bestimmungen ungebrochen wertvoll und den bildgebenden Verfahren oft überlegen: Sinkende Serumkonzentrationen deuten auf eine erfolgreiche Therapie hin, Anstiege auf Rezidive oder unvollständige Tumorentfernung. Sie lassen sich mit automatisierbaren Testmethoden nachweisen und sind in der Regel gut reproduzierbar. Die Messergebnisse können allerdings zwischen Testsystemen unterschiedlicher Anbieter voneinander abweichen. Daher müssen die ermittelten Verlaufsdaten immer gemeinsam mit der eingesetzten Testplattform angegeben werden. Beim Prostata-spezifischen Antigen (PSA) hat die FDA kürzlich eine herstellerunabhängige Standardisierung auf molarer Basis empfohlen.

Um die Befunde bei der Primärdiagnostik von Tumoren interpretieren

zu können, müssen darüber hinaus die Referenzbereiche und Cut-off-Werte der Marker mit Angabe von Sensitivität und Spezifität bekannt sein. Diese statistischen Kennzahlen sind auch jenseits von Unterschieden der Testplattform keine festen Größen, sondern abhängig vom Entscheidungswert, den Wissenschaftler und Hersteller gemeinsam festlegen. Je höher man die Grenze zwischen normal und bösartig legt, desto weniger falsch positive Resultate wird man erhalten und desto besser ist die Spezifität. Dies geschieht allerdings auf Kosten der Sensitivität, denn umso mehr Tumoren wird man notgedrungen übersehen. Die Wahl des Entscheidungswerts hängt somit vom geplanten Einsatz des Tests ab. Soll er möglichst viele Hinweise auf Krebs in einem ansonsten symptomlosen Kollektiv liefern, so muss man den

**Innovative Verfahren**

Ein Schlüsselbegriff der modernen Krebsbekämpfung ist Theragnostik, zusammengesetzt aus den Wörtern Therapie und Diagnostik. Hierbei handelt es sich um Tests für Patienten, die auf eine bestimmte individuelle Therapie ansprechen. Es gibt bereits erfolgreiche Beispiele, z. B. den Nachweis von Rezeptormolekülen (HER2/neu) für das Brustkrebsmedikament Herceptin in Tumorgewebe und neuerdings sogar im Blut (Bayer).

Die Chromosomenanalyse gehört ebenfalls fest zum Repertoire der Krebsdiagnostik, wobei vor allem die FISH-Technologie (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) zum Einsatz kommt, um krebstypische Chromosomenanomalien hinsichtlich Struktur und Anzahl zu erkennen, beispielsweise für Blasenkrebszellen im Urin (Abbott).

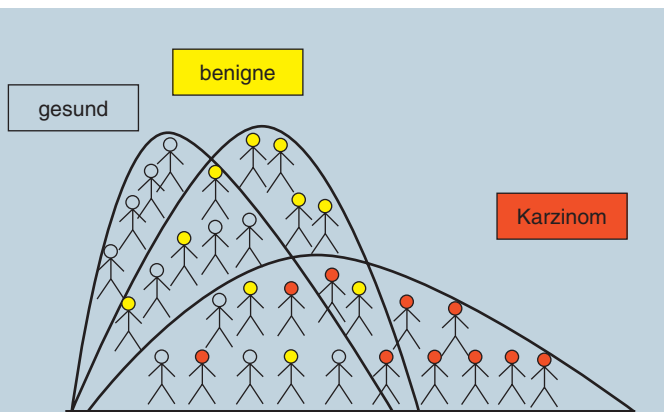
Auf molekularer Ebene setzen Gensequenzierung und Genotypisierung an, um bei familiärem Auftreten von Malignomen den Erbgang bestimmter Mutationen zu bestimmen. Das bekannteste Beispiel sind die Gene BRCA1 und 2 (BRCA = breast cancer). Allerdings beruhen nur etwa fünf bis zehn Prozent aller Krebserkrankungen auf einer erblichen Veranlagung, beispielsweise für Brust-, Dickdarm-

oder Eierstockkrebs. der eigentlichen Ursache der Malignität, nämlich der Fehlsteuerung wegen defekter Erbinformationen, auf den Grund. Dabei werden intrazelluläre mRNA-Konzentrationen im Fließgleichgewicht gemessen, die bei malignen Veränderungen oft um Zehnerpotenzen vom Normalzustand abweichen und sehr tumorspezifische „genetische Signaturen“ aufweisen.

Für die Labordiagnostik eignen sich hier vor allem die Leukämien, da sich die Krebszellen in großer Menge im Blut befinden. Ein entsprechender Chip für die Differenzierung verschiedener Formen mit definierten Mutationen befindet sich derzeit in weltweiter Erprobung für die FDA-Zulassung (Roche). Auch für solide Tumoren gibt es Biochipansätze, bei denen allerdings wegen der Testung von Geweben anstelle von Blut eine enge Kooperation von Laborärzten mit Klinikern und Pathologen gefordert ist. Sie beschränken sich vorläufig noch auf den Einsatz in der klinischen Forschung.

Schließlich seien auch Messungen von differenziellen Proteinmustern im Serum oder - besser noch - tumornahen Materialien wie Urin, Stuhl, Sputum, Speichel oder Brustaspiraten genannt. Hier kommt vor allem das physikalische Verfahren der Massenspektrometrie zum Einsatz, bei dem in einem einzigen Lauf Tausende von Proteinen erfasst werden können. Solche Massenprofile befinden sich noch im Stadium der Erforschung; vorläufig ist unter Fachleuten umstritten, ob sie jemals unter Kosten-Nutzen-Aspekten zum Einsatz kommen werden. Am wertvollsten sind sie zur Suche nach Erfolg versprechenden Biomarker-Kandidaten, die dann mit klassischer Proteinchemie identifiziert, mit immunchemischen Verfahren quantifiziert und in prospektiven klinischen Studien validiert werden müssen.

Man erwartet, dass innerhalb der nächsten fünf bis zehn Jahre aus solchen Experimenten mittelgroße Profile von etwa 20 bis höchstens 50 Markern abgeleitet werden können, deren Muster für bestimmte Krebsarten oder Krankheitsstadien typisch sind. Aus technischen und ökonomischen Gründen ist ferner anzunehmen, dass diese Profile nicht mehr als hochvolumige Einzeltests analysiert werden, sondern mit Mikrotechniken im „Lab on a Chip“. Bis dieser Traum der Onkologen allerdings Realität wird, bleiben die auf den nächsten beiden Seiten beschriebenen Analysensysteme die Geräte der Wahl. ■



Die Verteilungen der Tumormarkerverte von Gesunden und Kranken zeigen - wie auch viele andere Labortests - erhebliche Überlappungen, die je nach Wahl der Entscheidungsgrenzen zu falsch positiven und falsch negativen Werten führen können (Bildquelle: Dr. Petra Stieber, LMU München).

Entscheidungswert unter Inkaufnahme geringer Spezifität möglichst niedrig ansetzen und umgekehrt.

Als mögliche Auswege aus diesem Dilemma gibt es zwei aktuell diskutierte Strategien: Da die häufigsten Tumorarten selten vor der vierten Lebensdekade auftreten, könnte man für sie in jungen Jahren individuelle Referenzwerte sensitiver Marker messen und im höheren Alter etwa alle zehn Jahre kontrollieren. Eine Verdoppelung wäre dann z.B. Anlass für intensivierete Tumorsuche, selbst wenn der „globale Cut-off“ noch nicht überschritten wird. Die andere Strategie besteht in der geschickten Kombination von biologisch und statistisch unabhängigen Markern. So ließ sich zeigen, dass die Kombination von CEA, CA15-3 und löslichem HER2 bei der Erkennung des Mammakarzinoms den Einzelmarkern überlegen ist.

oder Eierstockkrebs.

Die meisten genetischen Veränderungen, die zur Entartung führen, treten erst im Lauf des Lebens als Folge von Virusinfektionen, Strahlen, Chemikalien oder auch ganz einfach als Kopierfehler bei der Zellteilung auf. Bei den infektiös bedingten Krebsformen, z.B. von Leber, Magen oder Zervix kann der molekularbiologische Erregernachweis von Hepatitisviren, Helicobacter pylori bzw. humanen Papillomviren diagnostische Hinweise liefern. Wichtiger ist hier jedoch die Infektionsprophylaxe und gegebenenfalls Impfung von Risikogruppen.

Ein besonders interessanter Ansatz für die Erkennung maligner genetischer Veränderungen ist die Bestimmung von differenziellen Expressionsmustern mit Hilfe von DNA-Mikroarrays (Biochips). Er geht stärker als alle anderen Verfahren

gh, os

# PRODUKTÜBERSICHT



Abbott GmbH & Co.KG  
Monika Schulten  
Max-Planck-Ring 2  
65205 Wiesbaden  
Tel.: 06122/58 - 2230  
monika.schulten@abbott.com  
www.abbottdiagnostics.de



Bayer Vital GmbH  
Dr. Hermann Butz  
Siemensstr. 3  
34563 Fernwald  
Tel.: 0641/4003 - 120  
hermann.butz@bayerhealthcare.com  
www.bayerhealthcare.com



Der vollautomatische ADVIA® Centaur XP liefert bis zu 240 immunologische Tests in der Stunde. Das Tischgerät ADVIA® Centaur CP ist dagegen mit 180 Tests/h speziell für das kleine bis mittlere Immunoassay-Labor konzipiert



Beckman Coulter GmbH  
Thomas Scheele  
Europark Fichtenhain B13  
47807 Krefeld  
Tel.: 02151/333 - 788  
tscheele@beckman.com  
www.beckman.com



DPC Biermann GmbH  
A Siemens Company  
Petra Völcker, Hohe Straße 4-6  
61231 Bad Nauheim  
Tel.: 06032/994 - 171  
pvoelcker@dpc-biermann.de  
www.dpc-biermann.de



Roche Diagnostics GmbH  
Dagmar Winnefeld  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim  
Tel.: 0621/759 - 4820  
dagmar.winnefeld@roche.com  
www.roche.com

Abbott GmbH & Co. KG

Bayer Vital GmbH

Beckman Coulter GmbH

DPC Biermann GmbH

Roche Diagnostics GmbH

Systeme	cobas® modular platform COBAS INTEGRA® 800/400 MODULAR® ANALYTICS <E170>
AFP	0,500 - 1000 IU/mL/0,605 - 1210 ng/ml
β-2-Mikroglobulin	0,2 - 8,0 mg/l <sup>1</sup> ; 0,2 - 8,0 mg/l <sup>2</sup>
β-HCG	0,100 - 10000 mIU/ml
CA 125	0,600 - 5000 U/ml
CA 15-3	1,0 - 300 U/ml
CA 19-9	0,600 - 1000 U/ml
CA 72-4	0,200 - 300 U/ml
CEA	0,200 - 1000 ng/ml
CYFRA 21-1	0,100 - 500 ng/ml
NSE	0,050 - 370 ng/ml
PAP	0,5 - 200 U/l <sup>1</sup> ; 0,5 - 600 U/l <sup>2</sup> ; 1,0 - 100U/l <sup>3</sup> ; 1,0 - 1000 U/l <sup>4</sup>
Prolactin	1,0 - 1000 µIU/ml; 0,0470 - 470 ng/ml
tPSA	0,002 - 100 ng/ml <sup>5</sup> ; 0,003 - 100 ng/ml <sup>6</sup>
fPSA	0,010 - 50,00 ng/ml
cPSA	-
SCC	-
Thyreoglobulin	0,100 - 1000 ng/ml
Calcitonin	-
Sonstige	S100: 0,005 - 39 µg/l
<b>Tumormarker - Tests (Messbereiche)</b>	
<b>Mamma</b>	CA 15-3, CEA
<b>Prostata</b>	tPSA, fPSA
<b>Colon/Rectum</b>	CEA, CA19-9
<b>Lunge</b>	CYFRA 21-1, CEA, NSE
<b>Harnblase</b>	CYFRA 21-1
<b>Magen</b>	CA 72-4, CEA, CA 19-9
<b>Uterus/Zervix</b>	CEA
<b>Ovarien</b>	CA 125, CA 72-4
<b>Leukämien und Lymphome</b>	β2-Mikroglobulin
<b>Pankreas</b>	CA 19-9, CEA
<b>Hoden</b>	β-HCG, AFP
<b>Sonstige</b>	Leber: AFP; Schilddrüse: TG, CEA, Prolactinom: Prolactin; malignes Melanom: S100
<b>Tumortypen (verfügbare Marker)</b>	
<b>Herstellerhinweise</b>	<sup>1</sup> cobas® modular platform <sup>2</sup> cobas® modular platform: erweiterter Messbereich <sup>3</sup> COBAS INTEGRA® <sup>4</sup> COBAS INTEGRA®: erw. Messbereich <sup>5</sup> Elecsys® 2010 <sup>6</sup> MODULAR® ANALYTICS <E170> / cobas® modular platform

<b>Immulite Immulite 2000 Immulite 2500</b>	<b>Access 2 UniCel Dxl 800 UniCel Dxl 600<sup>1</sup> UniCel DxC 880<sup>2</sup></b>	<b>Centaur Centaur XP Centaur CP</b>	<b>ARCHITECT i1000SR<sup>1</sup> ARCHITECT i2000SR ARCHITECT i2000/4000/6000/8000</b>
0,2 - 300 IU/ml	0,5 - 3000 ng/ml	1,3 - 1000 ng/ml; 1,08 - 830 IU /ml	0,40 -1750 ng/ml
4,0 - 500 ng/ml	-	<sup>1</sup>	0,97 - 2,64 mg/l <sup>2</sup> ; 0,67 - 1,31 mg/l <sup>3</sup>
1,0 - 5000 IU/ml	0,5 - 1000 mIU/ml	t HCG: 2,0 - 1000 mIE/ml	-
1,0 - 500 IU/ml ( <b>OM-MA</b> )	0,5 - 5000 U/ml ( <b>OV Monitor</b> )	CA 125 II: 2,0 - 600 U/ml <sup>2</sup>	1,0 - 1000 U/ml <sup>4</sup>
1,0 - 300 IU/ml ( <b>BR-MA</b> )	0,5 - 1000 U/ml ( <b>BR Monitor</b> )	0,50 - 200 U /ml <sup>2</sup>	0,5 - 800 U/ml <sup>4</sup>
2,5 - 1000 IU/ml ( <b>GI-MA</b> )	0,8 - 2000 U/ml ( <b>GI Monitor</b> )	1,2 - 700 U/ml <sup>2</sup>	2,00 - 1200 U/ml <sup>4</sup>
-	-	-	-
0,2 - 550 ng/ml	0,1 - 1000 ng/ml	0,5 - 100 ng/ml	0,50 - 1500 ng/ml
-	-	-	-
-	-	0,5 - 350 ng/ml	-
0,05 - 100 ng/ml	-	-	-
0,5 - 150 ng/ml	0,25 - 200 ng/ml	0,3 - 200 ng/ml	-
0,04 - 150 ng/ml; 0,003 - 20 ng/ml <sup>1</sup>	0,008 - 150 ng/ml	0,01 - 100 ng/ml	0,008 - 100 ng/ml
0,05 - 25 ng/ml	0,005 - 20 ng/ml	in Entwicklung	0,008 - 30 ng/ml
-	-	0,03 - 100 ng/ml	-
-	-	-	0,1 - 70 ng/ml
0,2 - 300 ng/ml	0,1 - 500 ng/ml	-	in Entwicklung
2,0 - 2000 ng/ml	-	-	-
TPS: 15 - 2400 IU/ml <sup>2</sup>	-	BR (27.29): 3,5 - 450 U/ml <sup>2</sup> HER-2/neu; 0,5 - 350 ng/ml	-
BR-MA (CA 15-3); CEA, TPS	BR Monitor (CA 15-3), CEA	CA 15-3, CEA, HER-2/neu <sup>3</sup> , BR <sup>4</sup>	CA 15-3, CEA
PSA, PSA 3. Generation, fPSA; PAP, TPS	PSA, fPSA, [-2]proPSA <sup>3</sup> , BPH-Antigen <sup>3</sup>	PSA, cPSA, fPSA (in Entwicklung)	tPSA, fPSA
GI-MA (CA 19-9), CEA	GI Monitor (CA 19-9), CEA	CEA	CA 19-9XR, CEA, AFP, SCC
-	CEA	CEA	CEA, CA 125II, SCC
CEA	CEA	CEA	CEA
CEA; GI-MA	GI Monitor (CA 19-9), CEA	CA 19-9	CA 19-9XR, CEA, AFP
CEA	CEA	CA 125 II	CEA, SCC
OM-MA (CA 125); TPS	OV Monitor (CA 125)	CA 125 II	CA 125II
β2-Microglobulin	Bence-Jones-Proteine, β-2-Mikroglobulin <sup>4</sup> , Monoklonale Ig <sup>5</sup>	-	-
GI-MA (CA 19-9); CEA, TPS	GI Monitor (CA 19-9), CEA	CA 19-9, CEA	CA 19-9XR, AFP, CEA
AFP, β-HCG	β-HCG, AFP	AFP, HCG	AFP
Chorion: β-HCG; Multiples Myelom: β2-Mikroglobulin; Leber: AFP; Schilddrüse: medullär (C-Zell - Karzinom): Calcitonin; papillär, follikulär: Thyreoglobulin; CEA	Schilddrüse: Thyreoglobulin; Prolaktinom: Prolaktin; Leber: AFP; Lebermetastasen: GI Monitor, OV Monitor, CEA	-	Leber: AFP, CEA; Keimzellen: AFP; Lebermetastasen: CA 19-9XR, CEA
<sup>1</sup> tPSA 3. Generation <sup>2</sup> nur auf Immulite verfügbar, in Entwicklung auf Immulite 2000	<sup>1</sup> verfügbar voraussichtlich ab Q3-07 <sup>2</sup> verfügbar voraussichtlich ab Q1-08 <sup>3</sup> Marker für Malignität und Aggressivität/Abgrenzung gegenüber BPH (als klinische Forschungsreagenzien ab 2007 verfügbar) <sup>4</sup> Test läuft auf Immage 800 <sup>5</sup> Test läuft auf Paragon CZE, IFE	<sup>1</sup> steht auf dem ACS:180 zur Verfügung <sup>2</sup> für Centaur CP in Entwicklung <sup>3</sup> im Serum <sup>4</sup> BR (27.29)	<sup>1</sup> verfügbar voraussichtlich ab Q1-07 <sup>2</sup> ARCHITECT c8000 <sup>3</sup> AxSYM <sup>4</sup> Verwendung der monoklonalen Antikörper von Fujirebio

# Richtungsänderung in der Darmkrebsvorsorge

**Darmkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen der westlichen Welt. Bereits ab dem 60. Lebensjahr lassen sich gutartige Vorstufen bei jedem dritten Menschen nachweisen. Ein neuer Test verbessert die Früherkennung und damit auch die Überlebenschancen der Patienten.**

Wissenschaftler der medizinischen Kliniken Ludwigshafen, Fulda und Offenbach beschrieben im Rahmen einer Multicenter-Studie in der aktuellen Ausgabe des Fachmagazins *World Journal of Gastroenterology* (November 2006;12:7007-7011) einen zukunftsweisenden Test, der in winzigen Stuhlproben Polypen und Darmkrebszellen anhand des Enzyms Tumor M2-PK aufspürt. Weitere kürzlich erschienene Studien von Wissenschaftlern aus Irland, England und Deutschland untermauern die gefundenen Forschungsergebnisse in der Erkennung von kolorektalen Polypen und Darmkrebs. Die Ergebnisse stellen nach Ansicht der Fachleute eine Richtungsänderung auf dem Gebiet der Darmkrebsvorsorge dar - weg vom Blutnachweis zum spezifischeren und sensitiveren Enzymtest.

Der biochemische Hintergrund geht auf den deutschen Nobelpreisträger Otto von Warburg zurück, der bereits vor 80 Jahren herausfand, dass Krebszellen ihre Energie nicht aus dem Abbau von Zucker zu Kohlendioxid und Wasser, sondern aus der Vergärung von Glukose zu Milchsäure gewinnen. Warburg untermauerte seine Hypothese dahingehend, dass er lebende Zellen von der Sauerstoffversorgung abtrennte; diese entarteten daraufhin durch Umschaltung ihres Stoffwechsels von Oxidation auf Gärung. Das Enzym Tumor M2-PK (PK steht für Pyruvatkinase) spielt in diesem Stoffwechselweg eine bedeutende Rolle und ist nach Lage der aktuellen Studien in entarteten und stark entzündeten Zellen massiv erhöht.

Die Autoren der Multicenter-Studie untersuchten die „Tumor M2-PK“ in einer Patientengruppe mit Darmkrebs und einer gesunden Kontrollgruppe, insgesamt 96 Personen, die sich alle einer



Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Krebszelle.

Darmspiegelung unterzogen. Die Sensitivität des neuen Tests – also die Rate der richtig positiven Ergebnisse – lag je nach Tumorstadium zwischen 60 bis 100%. Die bisherigen Tests wie Blut im Stuhl besitzen lediglich eine Sensitivität von ca. 25%. Die Spezifität des „M2-PK“-Tests, also die Rate der richtig Negativen bei tumorfreien Personen, lag bei 93%.

Auf dem European Bridging Meeting und EAGE Postgraduate Course in Magdeburg wurden diese Daten von der Arbeitsgruppe um Prof. Malfrather, Universität Magdeburg an einem größeren Kollektiv von 2.787 asymptomatischen Mitarbeitern zwischen 45 und 65 Jahren noch übertroffen. Für die Tumor-M2-PK-Messung im Stuhl ergab sich eine Spezifität von 97,4%. Aus einer Studie zur Spezifität an 120 Personen aus Irland resultierten für Darmkrebs 92% und für Polypen 63%. Im Vergleich dazu wies der Okkult-Bluttest für Darmkrebs eine Sensitivität von nur 19% auf; für Polypen über einen Zentimeter sank der Wert auf 10% und für kleinere Polypen auf 0%.

Der Test erkennt auch akut und/oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Liegt eine entzündliche Darmer-

krankung wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn vor, muss diese durch entsprechende weitere Untersuchungen näher abgeklärt werden, da gerade diese Darmerkrankungen ein deutlich erhöhtes Risiko für Darmkrebs darstellen.

Nach Ansicht von Prof. Hans-Ulrich Klör von der Universitätsklinik Gießen hat die M2-PK-Testung gegenüber der in den Richtlinien zur Darmkrebs-Früherkennung vorgesehenen Untersuchung auf Blut im Stuhl erhebliche Vorteile, so dass letztere nicht mehr zeitgemäß ist. Mit dem neuen Test lassen sich auch nicht blutende Polypen und Darmtumoren erkennen, er ist unempfindlich gegenüber störenden Nahrungsmitteln, eine spezielle Diät ist nicht erforderlich und es gibt keine falsch positiven Ergebnisse durch Hämorrhoiden oder andere Blutungen im Darm.

Die Kosten für eine M2-PK-Testung betragen etwa 29 Euro. Diese werden zurzeit nicht von den gesetzlichen

Krankenkassen übernommen, obwohl dieser Test aussagekräftiger ist als die bisher praktizierten Blut-im-Stuhl-Untersuchungen. Dessen ungeachtet bleibt die Darmspiegelung auch in Zukunft die entscheidende medizinische Maßnahme zur Darmkrebs-Früherkennung. Dagegen nur etwa drei Prozent der ca. 22 Millionen Vorsorgeberechtigten ab einem Alter von 55 Jahren dieses kostenlose Angebot der gesetzlichen Krankenkassen in Anspruch nehmen, sollte die Aufklärung über das Darmkrebsrisiko und die Krebs-Früherkennung intensiviert werden. Der auf diesem Prinzip basierende Test ist unter der Produktbezeichnung „ScheBo® • Tumor M2-PK™ Stuhltest“ verfügbar.

Der Patient erhält den Test über seinen Arzt (als Laborfacharztleistung) bzw. Heilpraktiker oder bundesweit in allen Apotheken (PZN 100 570 3). ■

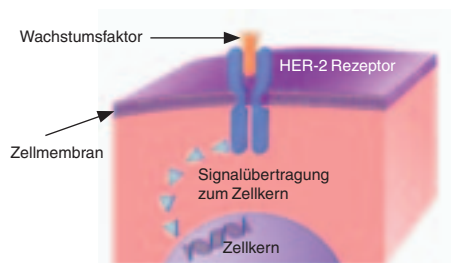
Dr. René Marc Kröger  
ScheBo • Biotech AG  
Tel.: 0641/4996-78  
[info@schebo.com](mailto:info@schebo.com)  
[www.schebo.com](http://www.schebo.com)  
[www.darmkrebstest.de](http://www.darmkrebstest.de)  
[www.metabolic-database.com](http://www.metabolic-database.com)

# Personalisierte Therapie beim Brustkrebs

Mit dem löslichen HER-2/neu steht ein Serummarker für die Indikationsstellung und Verlaufskontrolle unter Herceptin zur Verfügung. Der Test ist auf dem ADVIA Centaur automatisierbar.

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau. Für die Aggressivität des Tumors spielt die Überexpression des „Human Epidermal Growth Factor Receptors“ HER-2 auf der Zelloberfläche eine entscheidende Rolle. Krebszellen, die dieses Merkmal tragen, sind besonders aggressiv, sprechen aber auch auf die Therapie mit einem humanisierten monoklonalen Antikörper an. Viele Studien haben gezeigt, dass die Behandlung von Patientinnen mit nachweisbarem HER-2 mit Trastuzumab (Handelsname Herceptin) die Lebensdauer der Patientinnen verlängert und ihre Lebensqualität verbessert. Ist der Rezeptor nicht überexprimiert, so ist auch diese Therapie wirkungslos (1).

Die Studien konzentrierten sich zunächst auf das fortgeschrittene, metastasierende Mammakarzinom, doch kürzlich wurde auch über viel versprechende Ergebnisse bei frühen Stadien der Erkrankung berichtet (2, 3). Der Nachweis des HER-2-Rezeptors und die darauf zu-



Bindet ein Wachstumsfaktor an den HER-2-Rezeptor, so kommt es zur Paarbildung (Dimerisierung) und zur Auslösung eines Signals an den Zellkern. Bei bestimmten aggressiven Brustkrebsformen ist dieser Rezeptor stark überexprimiert und wird auch vermehrt ins Blut abgegeben.

geschnittene Therapie mit Herceptin stellen somit einen ersten Schritt in Richtung einer personalisierten Medizin dar.

Der HER-2-Nachweis gelingt direkt auf den Krebszellen mit immunhistochemischen Methoden (IHC), Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogenic-in-situ-Hybridisierung (CISH). Dafür muss Gewebe durch Biopsie oder Operation entnommen und mit relativ hohem Aufwand vom Pathologen analysiert werden. Der überexprimierte Rezeptor kann auch ins Blut abgegeben werden und lässt sich dort als lösliches HER-2 nachweisen (4). Dies eröffnet völlig neue Möglichkeiten für die Charakterisierung des Mammakarzinoms nach Pathogenese und Therapierbarkeit und vor allem für die Verlaufskontrolle unter Herceptin-Therapie.

Der HER-2-Status kann sich im Biopsiegewebe von Metastasen oder den Tu-

moren, die Jahre später wieder auftreten, unterscheiden. Somit steht eine einfache Methode zur Bestimmung des aktuellen HER-2-Status zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung als ergänzendes Verfahren zur Verfügung. Der Test ist vollautomatisiert und wird von Bayer Diagnostics auf den Centaur Systemen angeboten. ■

#### Referenzen:

1. Plosker GL, Keam SJ, *Drugs* 2006; 66: 449-475
2. Piccart-Gebhart MJ et al., *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672
3. Joensuu H et al., *N Engl J Med* 2006; 354:809-820
4. Carney WP et al., *Clinical Chemistry* 2003; 49:1579-1598

PD Dr. Rainer Neumann  
Bayer Vital GmbH

Rainer.Neumann@BayerhealthCare.com

## Komplexiertes PSA

### Erkennung von Patienten mit erhöhten Karzinom-Risiko

Das Prostata-spezifische Antigen PSA ist eine Protease, die das Ejakulat in der Prostata verflüssigt, um die Mobilität der Spermien zu gewährleisten. Bei pathologischer Veränderung der Drüse - beim Karzinom, aber auch bei gutartiger Hyperplasie - steigt auch die im Serum nachweisbare PSA-Konzentration.

Das Enzym kommt in zwei Formen vor, abgekürzt fPSA und cPSA: der katalytisch aktiven freien Form (überwiegt im Seminalplasma) und der mit Proteaseinhibitoren komplexierten Form (überwiegt im Blutkreislauf). Die Summe beider Formen nennt man auch tPSA (total PSA).

Der automatisierte cPSA-Test von Bayer Diagnostics erfasst durch sein spezielles Design alle immunologisch relevanten Komplexe aus PSA und Proteaseinhibitoren, nicht aber fPSA. Hinsichtlich der diagnostischen Trennschärfe erwies sich cPSA als überlegen,

denn beim Karzinom wird vermehrt cPSA ausgeschüttet, bei gutartigem Wachstum vermehrt fPSA, was im tPSA-Test zu erhöhten Werten führen kann. Studien zufolge besteht bei sich widersprechenden Aussagen von cPSA und tPSA, also einem erhöhten cPSA- aber normalen tPSA-Wert eine etwa zweifach höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Malignoms als bei erhöhtem tPSA- und normalem cPSA-Wert. In diesen Patientengruppen ist die Rate an falsch positiven Ergebnissen für das tPSA etwa dreis- bis vierfach höher als die des cPSA. In der vergleichenden Analyse erweist sich cPSA über den gesamten Konzentrationsbereich von 0 bis ca. 20 µg/l als diagnostisch überlegen zum bisher üblichen tPSA.

Aus diesen Gründen empfehlen einige Autoren, anstelle von tPSA das cPSA als Eingangstest zu

wählen. Die überlegende Vorselektion durch die cPSA-Bestimmung führt insbesondere bei jüngeren Männern zu einer verbesserten Erkennung von Malignomen, entlässt den Arzt aber nicht aus der Pflicht, bei positiven Ergebnissen die bisher bewährten diagnostischen Werkzeuge wie Quotientenbildung, Volumenmessung und Biopsie zur Bestätigung einzusetzen.

#### Empfohlene Literatur:

- Klaus Jung et al, *J Urol* 175, 1275-80, 2006  
H.J. Roth, *Prevention and anti aging* 2 166-176, 2006  
P. Hammer, *Andrologien.Info*, November 2005.

Dr. Hermann Butz  
Bayer Vital GmbH  
Tel.: 0641/4003 120

hermann.butz@bayerhealthcare.com

Neue Deutung des Warbureffekts

# Trickreiche Krebszellen

**Aggressive Tumorzellen zeichnen sich durch eine zwanzig- bis dreißigfach gesteigerte Glukoseaufnahme aus. Dabei benützen sie einen erst kürzlich entdeckten Stoffwechselweg, der zur Basis für neue Diagnostik- und Therapieansätze werden könnte.**

Im British Journal of Cancer, einer führenden Fachzeitschrift der Krebsforschung, erschien vor kurzem die aufsehenerregende Arbeit einer deutsch-italienischen Arbeitsgruppe mit dem Untertitel „Warburg effect reinterpreted“ (1). Was die Autoren der Universitäten Heidelberg, Freiburg und Palermo sowie der Darmstädter R-Biopharm AG postulieren, ist ein bislang kaum bekannter Stoffwechselweg für Glukose, der nicht nur die von Otto Warburg beobachtete Zuckervergärung in Krebszellen auf überraschende Weise erklärt, sondern auch erhebliche Implikationen für die Diagnostik und Therapie aggressiver, metastasierender Karzinome haben könnte. Die Arbeit basiert auf der Entdeckung eines überexprimierten Enzyms namens Transketolase-like 1 (TKTL1), über das der Molekularbiologe Johannes F. Coy vor einem Jahr berichtet hatte (2).

Die Publikation zeigt in erster Linie Ergebnisse beim metastasierenden Dickdarm- und Harnblasenkarzinom, verweist aber anhand von Beispielen darauf, dass es sich bei der beschriebenen Überexpression von TKTL1 um ein generelles Phänomen zu handeln scheint. Es tritt offenbar auf, wenn aggressive Tumorzellen bei raschem Wachstum unter Sauerstoffmangel geraten. Unter diesen

Bedingungen wird nach der Hypothese der Forscher ein spezieller Glukoseabbauweg über die TKTL1 aktiviert, der komplett ohne Sauerstoff-abhängige Reaktionen wie Citratzyklus und Atmungskette auskommt. Aus Glukose werden neben dem für diesen Stoffwechselweg charakteristischen Endprodukt Laktat zwei weitere für den Energiehaushalt und die Zellteilung wichtige Metabolite erzeugt: ATP und Acetyl-CoA.

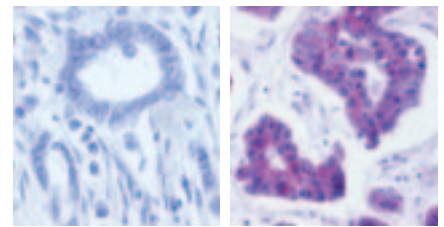
Ersteres ist Energielieferant, das zweite Molekül Grundbaustein für lipidhaltige Zellstrukturen wie die Zellmembran. Durch diesen ungewöhnlichen Trick - so die Vermutung - wird Metastasierung von Tumorzellen z.B. in Knochen, Leber oder Gehirn entscheidend begünstigt. Entsprechend hoch ist die histochemisch nachweisbare TKTL1-Menge in den aggressiven Tumorzellen. Was derzeit noch aussteht, ist der Nachweis entsprechender enzymatischer Aktivität u.a. in Metastasen, doch dies sollte nur noch eine Frage der Zeit sein.

### Praktische Anwendungen

Indirekte Hinweise auf die Korrektheit der Hypothese ergeben sich aus pharmakologischen Experimenten mit einem Hemmstoff des Vitamin B1-abhängigen Enzyms sowie überraschenden Metastasenrückbildungen bei Krebspatienten im Endstadium mit einer spezifischen Diät, die darauf abzielt, den postulierten Stoffwechselweg „auszutrocknen“. Coy warnt zwar vor übereilten Schlussfolgerungen oder gar der Hoffnung auf Heilung, ist aber sowohl mit klinisch kontrollierten Diätstudien der Partnerfirma Evomed als auch

mit der Suche nach einem spezifischen Inhibitor bereits weit vorangekommen.

Den immunhistochemischen Nachweis der TKTL1 bieten bereits einige spezialisierte Laboratorien, z.B. an der Universität Freiburg, an (Nachweis bei [www.tavartis.com](http://www.tavartis.com) oder über



Immunhistochemische Darstellung von TKTL1 in der normalen Brustdrüse (links) und einem aggressiv wachsenden Karzinom.

[j.wilde@r-biopharm.de](mailto:j.wilde@r-biopharm.de)). Wie im Brit. J. of Cancer eindrucksvoll gezeigt wird, unterscheidet die Färbung aggressive von nicht-aggressiven Tumorvarianten unabhängig von anderen Kriterien wie dem TNM-Stadium. Auch die Diät ist unter dem Namen Tavarlin bereits erhältlich. Ihr Grundprinzip ist vor allem Verzicht auf Glukose und Zufuhr Omega-3-Fettsäure-haltiger Öle und bestimmter leicht verdaulicher Fette. ■

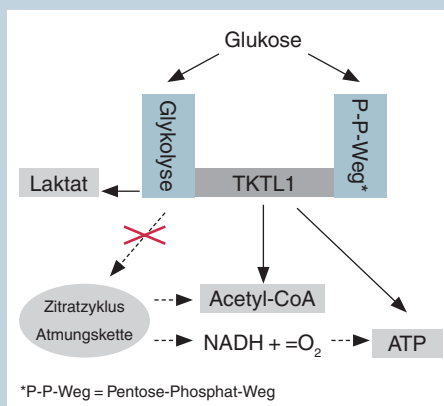
### Literatur:

- 1) Langbein et al. Brit. J. Cancer 2006;94:578-585
- 2) Coy et al. Clin Lab 2005;51:257-73

gh



Dr. Johannes F. Coy (links) entdeckte 1996 die TKTL1, Dr. Jürgen Wilde (rechts) betreut die daraus abgeleiteten diagnostischen und therapeutischen Produkte ([j.wilde@r-biopharm.de](mailto:j.wilde@r-biopharm.de)).



Aggressiv wachsende, insbesondere metastasierende Krebszellen sind oft von der Sauerstoffversorgung abgeschnitten und können deshalb Glukose nicht auf dem üblichen oxidativen Weg in Energie (ATP) und Lipidbausteine (z.B. Acetyl-CoA) umsetzen. Nach der Hypothese einer Gruppe um den Biologen Johannes F. Coy beheben sie diesen Mangel durch Überexpression des Enzyms TKTL1. Darüberhinaus bilden sie auf nicht-oxidativem Weg große Mengen an saurem Laktat, das gesunde Zellen in ihrer Nachbarschaft schädigt.