

## 3 Diagnostik

### 3.1 Konventionelle medizinische Verfahren

#### 3.1.1 Tumormarker und weitere Laboruntersuchungen

Jutta Hübner

Als Tumormarker werden Proteine, Hormone, Enzyme oder andere lösliche Antigene bezeichnet, die in Tumorzellen synthetisiert werden und im Blut nachweisbar sind. Der Begriff stammt aus einer Zeit, als die Hoffnung darin bestand, dass mit einfachen Laboruntersuchungen die primäre Diagnose, aber auch die Verlaufskontrolle von Tumoren möglich sei.

In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Reihe von Tumormarkern charakterisiert und auf ihre Sensitivität und Spezifität untersucht. Bis auf wenige Ausnahmen sind allerdings Sensitivität und/oder Spezifität nicht ausreichend, um eine zuverlässige Diagnose zu stellen.

Die **Tabelle 3-1** gibt eine Übersicht über die wichtigsten Tumormarker. Es gibt eine Reihe weiterer Laborwerte, die bei einem Tumorgeschehen erhöht sein können. Hierzu gehören Enzyme wie GOT, GPT, Gamma-GT, Creatinkinase (CK), alkalische Phosphatase (AP) und die Akut-Phase-Proteine, insbesondere Ferritin.

Die Höhe eines Tumormarkers ist abhängig von der Tumormasse und der Stoffwechselaktivität der Tumorzellen. Tumormarker steigen aber auch bei Apoptose von

Tumorzellen an. Dies ist insbesondere zu Beginn einer antitumoralen Therapie zu berücksichtigen. Eine zu frühe Tumormarkerkontrolle kann im Vergleich einen angestiegenen Wert ergeben, der nicht fälschlicherweise auf einen Tumorprogress zurückgeführt werden darf.

Das Ergebnis der Tumormarkerbestimmung ist methodenabhängig. Deshalb sollte beim individuellen Patienten die Bestimmung möglichst immer mit der gleichen Methode und im selben Labor erfolgen. Werden unterschiedliche Methoden eingesetzt, so muss dies berücksichtigt und auch in den Befunden kenntlich gemacht werden.

Als Screeningverfahren ist die Bestimmung von Tumormarkern nicht sinnvoll. Eine intensiv diskutierte mögliche Ausnahme stellt das PSA-Screening bei Männern zur Früherkennung des Prostatakarzinoms in Kombination mit der klinischen Untersuchung dar. Eine seltene Indikation ist die Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) bei Patienten mit Leberzirrhose und Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom.

Liegt ein Verdacht auf eine Tumorerkrankung vor, so sind die Tumormarker nicht zur primären Diagnose geeignet. Ausnahmen sind Beta-HCG und AFP bei Verdacht auf ein Hodenkarzinom.

Eine Reihe von Tumormarkern eignet sich zur **Kontrolle einer antitumoralen Therapie**. Dabei sollte auf einen zeitlich sinnvol-

Tab. 3-1 Tumormarker.

Proteine	Hormone	Enzyme	Tumorassoziierte Antigene
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thyreoglobulin</li> <li>• Bence-Jones-Protein</li> <li>• Immunglobuline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-HCG</li> <li>• Kalzitinin</li> <li>• Gastrin</li> <li>• Insulin</li> <li>• Katecholamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA</li> <li>• LDH</li> <li>• NSE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CEA</li> <li>• CA 19-9</li> <li>• CA 15-3</li> <li>• CA 125</li> <li>• AFP</li> </ul>

AFP = Alpha-Fetoprotein; CA = Carbohydrate-Antigen; CEA = carcinoembryonales Antigen; HCG = humanes Choriongonadotropin; LDH = Laktatdehydrogenase; NSE = neuronenspezifische Enolase; PSA = prostataspezifisches Antigen

len Einsatz geachtet werden. Patienten, bei denen bei Erstdiagnose ein Tumormarker nicht erhöht war, sollten nicht über weitere Tumormarkerverläufe kontrolliert werden. Bei Patienten in kompletter Remission oder kurativer Therapie stellen Tumormarkerkontrollen bis auf wenige Ausnahmen keine sinnvolle Maßnahme dar. Zu diesen Ausnahmen gehören die Bestimmung des PSA-Werts bei Prostatakarzinom-, Thyreoglobulin bzw. Kalzitinin bei Schilddrüsenkarzinom- sowie AFP und Beta-HCG bei Hodenkarzinom-Patienten.

Bevor aus einem Tumormarkeranstieg eine therapeutische Konsequenz gezogen wird, sollte immer der Verdacht eines Progresses gesichert werden. Jeweils geeignete Maßnahmen sind in den einzelnen Organkapiteln dargestellt.

So kann es z.B. beim PSA-Wert sinnvoll sein, zunächst eine oder zwei weitere Kontrollen abzuwarten und dann anhand der Kinetik des PSA-Anstiegs eine Entscheidung zu treffen. Auch bei anderen Tumormarkern sollte mindestens eine bestätigende Laboruntersuchung erfolgen, die den

Tumormarkeranstieg belegt. Erst dann sollte in Abhängigkeit von Tumorart und bisheriger Krankenvorgeschichte über die sinnvollen ergänzenden diagnostischen Maßnahmen entschieden werden.

### 3.1.2 Pathologie

Michael Vieth, Jürgen Schubert, Cord Langner

Der Pathologe ist einer der wichtigsten Partner der Haus- und Allgemeinärzte, da er die für Prognose und Therapie wichtigen Diagnosen bestimmt. Der Hausarzt muss aus diesen Befunden des Pathologen (oder Zytologen) ablesen können, wann bzw. ob ein Patient wieder zu einem Facharzt oder in ein Krankenhaus überwiesen werden muss, damit weiterführende Behandlungen erfolgen können, die dann gegebenenfalls vom Hausarzt weitergeführt bzw. kontrolliert werden. Der rasant ansteigende Wissenszuwachs in spezialisierten Fachdisziplinen der Medizin macht es gerade für Haus- und Allgemeinärzte schwer, einen Überblick über die sich rasch wandelnde Terminologie und die zunehmende methodische Komplexität der anderen Fachgebiete zu behalten. Aus diesem Grund sollte bei

unklaren Formulierungen ein direkter Kontakt mit dem Pathologen gesucht werden.

Die für den begleitenden nicht-onkologischen Facharzt wichtigsten Aspekte der pathologischen Diagnostik werden im Folgenden dargestellt.

## Zytologische Diagnostik

Durch eine zytologische Untersuchung ist die morphologische Diagnostik an Einzelzellen und/oder Zellverbänden möglich.

In Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung, dem zu untersuchenden Organ und insbesondere von der angewandten Untersuchungsmethode werden Materialien unterschiedlicher Beschaffenheit gewonnen, wobei sich die Einteilung in **Exfoliativzytologie** (Entnahme abgeschilfter Zellmaterials mittels Spatel, Bürsten bzw. Gewinnung von Zellmaterial durch Lavage, Absaugen von Sekreten etc.) und **Punktionszytologie** (Materialgewinnung durch Punktion mit einer Feinnadel) bewährt hat.

Die Aufarbeitung flüssigen Untersuchungsmaterials erfolgt routinemäßig über eine Anreicherung durch Zentrifugation. Als Basisfärbungen kommen die May-Grünwald-Giemsa- bzw. nach Fixierung auch die Papanicolaou-Färbung zum Einsatz. Für die zytologische Diagnostik sind darüber hinaus verschiedene Zusatzuntersuchungen von Bedeutung. So erlauben Spezialfärbungen der Histochemie (z.B. PAS [Periodic acid-Schiff reaction], Eisen), die Immunzytologie zur Differenzierung von Zellen mittels monoklonaler Antikörper oder die DNA-Färbung nach Feulgen für zytometrische Untersuchungen häufig weiterführende diagnostische Aussagen.

Grundlage der **zytologischen Malignitätsdiagnostik** ist die ausreichende Kenntnis der sicheren Unterscheidung zwischen **ortsüblichen** und **ortsfremden Zellen**.

Bei unklarem Primärtumor (CUP-Syndrom; CUP = *cancer of unknown primary*), kommt die immunologische **Zelldifferenzierung mittels monoklonaler Antikörper** zur Anwendung. Eine Erhöhung der diagnostischen Sensitivität wird durch die gleichzeitige zytologische und histologische Untersuchung erreicht.

Neben der Primärdiagnostik neoplastischer Läsionen hat insbesondere in den letzten Jahren die **zytologische Diagnostik von Lymphknotenmetastasen** an Bedeutung gewonnen. So können ultraschallgesteuert auf endoskopischem Wege (zumeist über Ösophagus oder Bronchus) auch sehr kleine, schwierig zugängliche Läsionen erfasst werden.

Bedeutung hat die zytologische Diagnostik auch für den Nachweis von **disseminierten Tumorzellen im Knochenmark** erlangt. Zur Materialgewinnung wird heparinisierendes Knochenmark an der Spina iliaca aspiriert, das immunzytologisch untersucht wird.

Ein wesentlicher Bestandteil der zytologischen Diagnostik besteht in der **Erfassung prämaligener Läsionen** bzw. Zellveränderungen. Neben der seit Jahrzehnten bewährten **gynäkologischen Krebsvorsorge** ergeben sich auch Möglichkeiten der zytologischen Krebsvorsorge an anderen Organen, so z.B. zur Früherkennung von Tumoren der Harnblase (Urinzytologie bei bestimmten Berufsgruppen, z.B. Chemiarbeiter mit Kontakt von Amininen) oder auch der Lungen (Screening an Präparaten aus induziertem Sputum) bei Hochrisikopatienten.

## Histologische Diagnostik

Durch eine histologische Untersuchung ist die morphologische Diagnostik von Zellen im Gewebeverband möglich. Untersucht werden kleinere Proben (Biopsate) aus Geweben oder chirurgische Resektate, die Organteile, ganze Organe oder sogar mehrere Organe umfassen können.

Eine **Hypertrophie** entsteht adaptiv unter vermehrter Belastung, wenn es zu einer Volumenzunahme ohne Zellvermehrung kommt (z. B. Muskulatur). Der Begriff **Atrophie** beschreibt eine adaptive Volumenverminderung *mit* (numerische Atrophie) oder *ohne* (einfache Atrophie) Zellverlust infolge verminderter Belastung (z. B. Knochen). Die **Hyperplasie** stellt eine adaptive Zellvermehrung dar, die vom Vorhandensein externer Stimuli (Botenstoffe) abhängig bzw. Regelkreisen unterworfen (z. B. Schilddrüse, Prostata) ist. Als **Metaplasie** wird die reaktive Umwandlung eines reifen Gewebes (Epithel) in ein anderes reifes Gewebe (Epithel) – beispielsweise die Umwandlung von Plattenepithel des Ösophagus in Zylinderepithel (Barrett-Ösophagus) – bezeichnet. Auslöser sind chronische Entzündungen oder andere chronische Reize. Wird ein Gewebe stark geschädigt (z. B. mechanisch) kann es zu einer **Degeneration** kommen. Einer Gewebsschädigung (z. B. Hautwunde) folgt eine reparative **Regeneration**, eventuell mit Narbenbildung, um Substanzverluste auszugleichen.

Neoplasien oder früher auch Dysplasien, die ihren Ursprung von epithelalem Gewebe nehmen, heißen, wenn sie gutartig (benigne) sind **Adenome** (bei plattenepithelialen oder urothelialen Tumoren **Papillome**). Bösartige epitheliale Tumoren werden als

**Karzinome** bezeichnet, wobei je nach Differenzierungsrichtung Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome oder urotheliale Karzinome unterschieden werden. Muzinöse Karzinome zeigen ausgedehnte extrazelluläre Schleimablagerungen. Siegelringzellige Karzinome sind durch intrazelluläre Schleimbildung charakterisiert. **Sarkome** sind bösartige Tumoren mesenchymaler Histogenese: So werden Liposarkome von Fettgewebe, Leio- und Rhabdomyosarkomen von glatter bzw. quer gestreifter Muskulatur, Chondrosarkome von Knorpel, Osteosarkome von Knochen und Angiosarkome von Gefäßen abgeleitet.

## Spezielle Methoden

Die speziellen Methoden umfassen:

- Immunhistochemie,
- In-situ-Hybridisierung und
- molekulare Diagnostik.

In der **Immunhistochemie** werden durch den Einsatz spezifischer Antikörper, an die eine Farbreaktion gekoppelt ist, bestimmte antigene Strukturen im Gewebe sichtbar gemacht („Antigen-Antikörper-Reaktion“). Manche Diagnosen benötigen zwingend eine immunhistochemische Aufarbeitung, z. B. um bestimmte Tumoren, insbesondere Sarkome und Lymphome, richtig diagnostizieren und klassifizieren zu können.

Bei der **In-situ-Hybridisierung** werden mit Farbstoffen gekoppelte DNA-Sequenzen (Sonden) an bestimmte Ziel-DNA-Stränge in der Zelle angelagert. Dies funktioniert sowohl bei humaner als auch bei tierischer und pflanzlicher, bakterieller oder viraler DNA. Die benutzten Farbstoffe bestimmen die Detektionsmethode: Sind Fluoreszenzfarbstoffe (FISH®) gekoppelt, so