

Redaktion  
B. Koletzko • München  
D. Reinhardt • München

Die Beiträge der Rubrik „Fortbildung“ sollen dem Wissenstand zur Facharztprüfung für den Pädiater entsprechen und zugleich dem Facharzt als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf klinisch gesicherte Aussagen zum Thema.

D.T. Schneider • U. Göbel • Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,  
Zentrum Kinderheilkunde der Universität Düsseldorf

# Erhöhte Werte für Alpha1-Fetoprotein und humanes Choriongonadotropin

## Differentialdiagnostische Bewertung

### Klinische Bedeutung der Tumormarkerbestimmung im Rahmen moderner onkologischer Therapiekonzepte

**Tumormarker sind tumorassoziierte, keinesfalls tumorspezifische Substanzen**

#### Einsatzmöglichkeiten:

1. Entdeckung
2. Spezifizierung
3. Verlaufsbeobachtung einer Tumorerkrankung

#### ► Klinische Tumordiagnostik

#### ► Präoperative Chemotherapie

1. Verbesserte Chancen einer kompletten Tumoresektion
2. Vermeiden verstümmelnder Eingriffe
3. Beurteilung des Therapieansprechens auf die Chemotherapie

Tumormarker sind im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten meßbare Substanzen, deren Erhöhung signifikant auf eine Tumorerkrankung hinweist. Ihre Bestimmung dient der Entdeckung, Spezifizierung und Verlaufsbeobachtung eines Tumors. Die Bedeutung der Tumormarkerbestimmung für die Verlaufskontrolle bezüglich Therapieansprechen und erneuter Tumorphilierung während der Verlaufsbeobachtung ist unbestritten und soll in diesem Artikel daher nicht behandelt werden. Die im eigentlichen Sinne diagnostische Aussagekraft zahlreicher Tumormarker ist jedoch gerade bei Säuglingen und Kleinkindern eingeschränkt, da sie in diesem Alter unter physiologischen Bedingungen und bei zahlreichen benignen Erkrankungen erhöht nachweisbar sein können.

Daher ist die ► **klinische Diagnose eines Tumors** allein aufgrund eines erhöhten Tumormarkers und ohne Nachweis eines morphologischen Korrelats nicht möglich. Unter bestimmten Umständen reicht als morphologisches Korrelat ein mit bildgebenden Verfahren nachgewiesener Tumor aus, wenn die Lokalisation des Tumors und der erhöhte Tumormarker in höchstem Maße charakteristisch für eine bestimmte Diagnose sind. Beispielhaft hierfür ist die Diagnose des Neuroblastoms bei einer erhöhten Ausscheidung der Katecholamine im 24-h-Sammelurin und einem sonographisch nachgewiesenen Nebennierentumor (GPOH-Diagnosekriterien).

Im Rahmen moderner multimodaler Behandlungskonzepte solider kindlicher Tumoren werden die betroffenen Kinder häufig vor einer endgültigen, sanierenden Tumoresektion einer ► **Chemotherapie** zugeführt. Hierdurch werden zum einen die Erfolgsaussichten der Tumoresektion verbessert, zum anderen können durch die erzielte Tumorgrößenreduktion verstümmelnde Eingriffe vermieden werden. Ein derartiges präoperatives bzw. neoadjuvantes Therapiekonzept bedingt allerdings, daß vor Beginn der Chemotherapie die Tumordiagnose mit hinreichender Sicherheit aufgrund einer eindeutigen klinischen Konstellation bzw. durch einen bioptischen Ersteingriff gesichert ist.

Eine Tumorbioptie kann im Einzelfall mit einer nicht unerheblichen zeitlichen Verzögerung verbunden sein, die bei einem schnell wachsenden kindlichen Tumor zu einem unerwünschten Therapieaufschub führen könnte. Bei manchen malignen Keimzelltumoren kann in der klinisch erkennbaren Proliferationsphase eine Tumoverdopplungszeit von etwa einer Woche angenommen werden. Anschaulich belegt ist dies beispielsweise für das sehr seltene Chorionkarzinom des Säuglingsal-

Dr. D.T. Schneider • Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,  
Zentrum Kinderheilkunde der Universität, Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf

**Vorteile der Tumormarkerdiagnostik**

1. Zeitgewinn
2. Geringe Invasivität

► **Onkofetales Glykoprotein**

Hohe Serumkonzentrationen in den ersten Lebensmonaten sind physiologisch

► **AFP-Subfraktionen**► **Lebererkrankungen**

ters. Weiterhin kann eine Tumorbioptie besonders bei Säuglingen und bei initial beeinträchtigten Kindern mit schwer zugänglichen intraabdominalen und intrathorakalen Tumoren eine zusätzliche Belastung darstellen. Die Bestimmung der Tumormarker aus Blut oder Liquor soll daher helfen, durch eine rasche und wenig belastende Untersuchung die klinische Differentialdiagnose zu erhellen und in besonders gelagerten Situationen eine klinische Diagnose zu ermöglichen, anhand derer eine Therapieentscheidung getroffen werden kann.

**Alpha1-Fetoprotein und benigne Erkrankungen**

Alpha1-Fetoprotein (AFP) ist ein ► **onkofetales Glykoprotein** mit einem Molekulargewicht von 68.000 kd, das während der Embryogenese im Dottersack, der fetalen Leber und im Gastrointestinaltrakt produziert wird. Es ist zeitweise das vorherrschende Plasmaprotein des Feten mit Spitzenspiegeln von 3 mg/ml in der 12. SSW. Über die Plazenta tritt das AFP zur Mutter über, so daß im mütterlichen Serum im Laufe der Schwangerschaft ansteigende AFP-Werte mit Spitzenwerten bei ca. 500 ng/ml gemessen werden können. Nach der Geburt sinkt der AFP-Spiegel beim Neugeborenen schrittweise ab, bis er im Mittel etwa im Alter von 10 Lebensmonaten normale Plasmaspiegel von weniger als 10 ng/ml erreicht (Abb. 1) [1]. Einzelne Kinder unterschreiten diesen Grenzwert jedoch erst während des zweiten Lebensjahres, so daß durch Verlaufsuntersuchungen geklärt werden muß, ob eine physiologische Situation oder ein krankhafter Prozeß mit ansteigenden Werten vorliegt [1].

In den letzten Jahren wurden verschiedene ► **AFP-Subfraktionen** charakterisiert, die sich in der Zusammensetzung der Kohlenhydratketten unterscheiden und anhand ihres unterschiedlichen Lektinbindungsverhaltens oder durch die Immun-

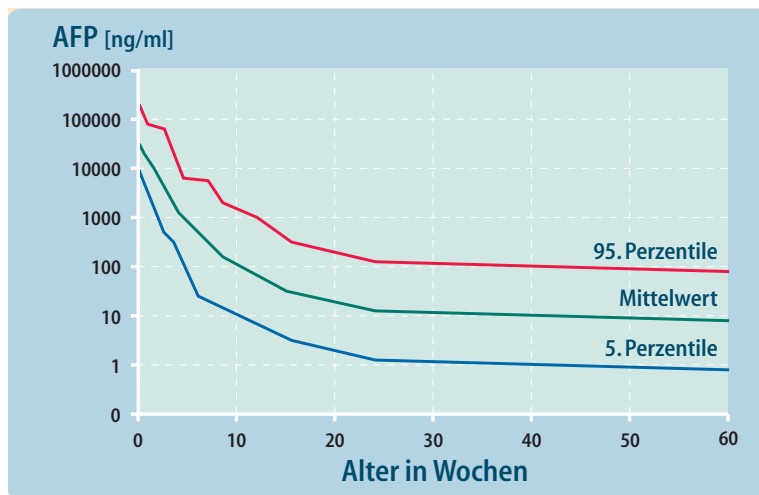


Abb. 1 ▲ **AFP-Werte in den ersten Lebensmonaten von reifen Neugeborenen und Säuglingen**  
**Bemerkung:** Aus dem Kurvenverlauf ist die altersabhängig unterschiedliche Geschwindigkeit des AFP-Konzentrationsabfalles ersichtlich. Die Halbwertszeit liegt in den ersten Lebenstagen bei 5 Tagen, gegen Ende des ersten Lebensjahres bei 42 Tagen [1]

elektrophorese differenziert werden können. Diese Untersuchungen erlauben im Rahmen experimenteller Fragestellungen die Unterscheidung von AFP-Erhöhungen vom Typ benigner Lebererkrankungen, eines hepatozellulären Karzinoms oder eines Dottersacktumors [4].

Erhöhte AFP-Serumkonzentrationen werden bei benignen und malignen Erkrankungen beobachtet [5]: So finden sich bei zahlreichen benignen ► **Lebererkrankungen** geringe bis moderate AFP-Erhöhungen (bis 500 ng/ml) als Ausdruck einer erhöhten hepatozellulären Regeneration. Dabei soll z.B. bei der schwer verlaufenden fulminanten Hepatitis ein erhöhtes AFP eine günstige Prognose anzeigen.

► **Ataxia teleangiectatica**

**Wesentlicher Tumormarker der malignen Lebertumoren im Kindes- und Erwachsenenalter**

► **Hereditäre Tyrosinämie Typ I:**  
Erhöhtes Risiko eines hepatozellulären Karzinoms

► **Glykogenose Typ I**

Tabelle 1

**Benigne Erkrankungen mit erhöhten AFP-Serumkonzentrationen**

Erkrankung	AFP-Erhöhung	Häufigkeit
<b>Leber- und Gallenwegserkrankungen</b>		
• Extrahepatische Gallengangsatresie	+ - +++	75%
• Neonatale Hepatitis	+ - ++	66%
• Akute und chronische Hepatitis B und C	+ - ++	30%
• Alkoholische Hepatitis	+ - ++	bis 30%
• Leberzirrhose	+	bis 15%
• Fulminantes Leberversagen	+ - ++	bis 50%
• Leberabszeß (Entamoeba histolytica und eitrige Leberabszesse)	+ - ++	7%
• Hepatozelluläre Adenome	+ - ++	Einzelfälle
<b>Genetisch bedingte Erkrankungen</b>		
• Hereditäre AFP-Persistenz	+ - ++	Einzelfälle
• Ataxia teleangiectatica	+ - +++	90%
• Hereditäre Tyrosinämie Typ I	+ - +++	100%
<b>Sonstiges</b>		
• Systemischer Lupus erythematodes	+ - ++	20%
• M. Hirschsprung	n.a.	Einzelfall
• Schwangerschaft	+ - ++	100%
• Säuglingsalter	+ - +++	100%

+ bis 100 ng/ml, ++ bis 1000 ng/ml, +++ über 1000 ng/ml)

Bei einigen Erbkrankheiten kann es zu einer dauerhaften Erhöhung der AFP-Serumkonzentration kommen. Dabei haben die Untersuchungen der AFP-Subfraktionen z.B. bei der ► **Ataxia teleangiectatica** ergeben, daß es sich in diesen Fällen um eine AFP-Produktion der Leber handelt.

Einen Überblick über die verschiedenen benignen Erkrankungen, bei denen erhöhte AFP-Serumkonzentrationen beobachtet wurden, gibt Tabelle 1.

**Alpha1-Fetoprotein und Tumorerkrankungen**

AFP ist der wesentliche Tumormarker des hepatozellulären Karzinoms des Erwachsenen und des Hepatoblastoms im Kindesalter [5]. Daher gibt die regelmäßige Bestimmung des AFP bei Patienten mit einem erhöhten Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (z.B. bei Leberzirrhose) einen wesentlichen und frühen Hinweis auf eine maligne Entartung. Die AFP-Bestimmung ermöglicht außerdem bei Neugeborenen und Säuglingen die Unterscheidung zwischen Hepatoblastomen und anderen Lebertumoren wie z.B. infantilen Hämangioendotheliomen, mesenchymalen Hamartomen und Lebermetastasen eines Neuroblastoms [9].

Schwierig gestaltet sich die Interpretation der AFP-Werte bei Patienten mit einer ► **hereditären Tyrosinämie Typ I**, einem angeborenen Defekt der Fumarylacetoacetase. Diese Kinder stehen unter einem erhöhten Risiko, jung an einem hepatozellulären Karzinom zu erkranken. Bei dieser Erkrankung kann es außerdem neben einer dauerhaften AFP-Erhöhung zu krisenhaften AFP-Anstiegen im Rahmen akuter Stoffwechselentgleisungen kommen, so daß ein AFP-Anstieg bei dieser Erkrankung nicht als früher Hinweis auf eine maligne Entartung herangezogen werden kann.

Auch bei der Beurteilung fokaler Leberläsionen bei Patienten mit einer ► **Glykogenose Typ I** ist die Interpretation des AFP problematisch. Ein erheblicher Anteil dieser Patienten entwickelt hepatozelluläre Adenome. In Einzelfällen wurde hierbei eine mäßiggradige AFP-Erhöhung beobachtet. Hepatozelluläre Karzinome treten in dieser Patientengruppe hingegen nur selten auf. Einzelne Patienten mit Glykogeno-

Tabelle 2

**AFP-positive maligne Tumorerkrankungen des Kindes- und Erwachsenenalters (ausschließlich der Keimzelltumoren)**

Erkrankung	AFP-Erhöhung	Häufigkeit
<b>Lebertumoren</b>		
• Hepatoblastom	+ - +++	70%
• Hepatozelluläres Karzinom		
- Kindesalter	+ - ++	75%
- Erwachsenenalter	+ - +++	95%
<b>Sonstige Tumoren</b>		
• Retinoblastom	+	18%
• Pankreatikoblastom	+ - +++	Einzelfallberichte
• Gastrointestinale Karzinome (Speiseröhre, Magen, Colon, Pankreas, Gallenblase)	+ - +++	bis 20%
• Bronchialkarzinom	+ - +++	bis 20%
• Blasenkarzinom	++	Einzelfallbericht
• Nephroblastom	++	Einzelfallbericht
+ bis 100 ng/ml, ++ bis 1000 ng/ml, +++ über 1000 ng/ml		

se Typ I und einem hepatozellulären Karzinom wiesen normale AFP-Werte auf, wie es in etwa 25% aller Kinder mit einem hepatozellulären Karzinom der Fall ist. Bei der Glykogenose Typ I ist somit die Malignitätsbeurteilung fokaler Leberläsionen nur in der gemeinsamen Auswertung von AFP und regelmäßigen bildgebenden Untersuchungen möglich. Im Zweifelsfall ist frühzeitig eine histologische Abklärung anzustreben.

Neben dem  $\beta$ -HCG ist das AFP der wesentliche Tumormarker der deshalb sogenannten sezernierenden Keimzelltumoren. Eine AFP-Erhöhung weist auf **Dotter-sacktumorenteile im Keimzelltumor** hin und ist somit ein wichtiger Hinweis auf die Malignität eines Keimzelltumors [vgl. hierzu die WHO-Klassifikation der Keimzell-tumoren nach Mostofi und Serov].

Weitere AFP-positive Tumoren im Kindesalter wurden überwiegend in Einzel-fallberichten beschrieben. Hier ist vor allem das **Pankreatikoblastom** zu nennen, das regelmäßig mit einer deutlichen Erhöhung der AFP-Serumkonzentration ein-hergeht.

Es wurden bisher keine AFP-positiven Tumoren aus Organen mesodermalen Ursprungs beschrieben. Die einzige Ausnahme stellen 3 Einzelfallberichte von Nephroblastomen dar, teils mit zystischer, teils mit teratomatöser Differenzierung.

**Physiologische Bedeutung des  $\beta$ -HCG**

HCG (humanes Choriongonadotropin) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 38 kd. Es besteht aus zwei Polypeptidketten. Die Alphakette besitzt eine nahezu identische Aminosäuresequenz wie andere trophische Hormone (LH, FSH, TSH). Die Betakette weist besonders im aminoterminalen Bereich Homologien mit der Betakette des LH auf und kann mittels Radioimmunoassay detektiert werden. Serumkonzentrationen über 10 U/l werden als erhöht angesehen.

Die wesentliche physiologische Funktion des in der Plazenta gebildeten  $\beta$ -HCG ist die **Unterhaltung des Corpus luteum des Ovars in der Frühschwangerschaft**. Im Schwangerschaftsverlauf können konstant hohe  $\beta$ -HCG-Werte frühzeitig auf von der Plazenta ausgehende proliferative Erkrankungen wie z.B. eine Blasenmole oder ein Chorionkarzinom in gravidate hinweisen.

► **Maligne Keimzelltumoren:**  
Hinweis auf Dottersacktumorenteile

► **Pankreatikoblastom**

HCG ist ein Glycoprotein mit hoher  
Analogie zum LH

► **Unterhaltung des Corpus luteum**  
in der Frühschwangerschaft

► Chronische Niereninsuffizienz

► Systemischer Lupus erythematoses

**Maligne Keimzelltumoren:**  
Hinweis auf eine trophoblastäre Differenzierung

**Moderate  $\beta$ -HCG-Erhöhung bei**  
**Seminomen und Dysgerminomen**

► Hepatoblastome

► Tumoren im Erwachsenenalter

## $\beta$ -HCG und benigne Erkrankungen

Es sind nur wenige benigne Erkrankungen beschrieben, bei denen es zu einer  $\beta$ -HCG-Erhöhung kommen kann. Zu nennen ist hier die ► **chronische hämodialysepflichtige Niereninsuffizienz**, da hierbei bis zu 10fach erhöhte  $\beta$ -HCG-Werte beobachtet wurden. Diese Befunde wurden als Ausdruck einer verminderten renalen Clearance bei einer geringen  $\beta$ -HCG-„Hintergrundproduktion“ interpretiert.

Bei ► **systemischem Lupus erythematoses (SLE)** wurden in einer Studie bei 24% der Patientinnen erhöhte  $\beta$ -HCG-Werte gemessen, die zum Teil mit einer gleichzeitigen Erhöhung des CA-125-Tumormarkers (assoziiert u.a. mit epithelialen Tumoren des Ovars sowie Endometriumkarzinomen des Uterus) einhergingen. In diesen Fällen wurden Autoantikörper gegenüber ovariellen und endometriellen Antigenen beobachtet, so daß es sich nach Meinung der Autoren bei diesen Patientinnen um ein umschriebenes autoimmunologisch-endokrinologisches Krankheitsbild bei SLE handeln könnte.

## $\beta$ -HCG und Tumorerkrankungen

$\beta$ -HCG ist bei malignen Keimzelltumoren mit einer trophoblastären Differenzierung in nahezu allen Fällen nachweisbar (z.B. beim Chorionkarzinom [6]). Bei anderen Keimzelltumoren werden  $\beta$ -HCG-Erhöhrungen entsprechend den ausgebildeten Tumorkomponenten beobachtet (Tabelle 5). Ebenso wie eine AFP-Erhöhrung weist eine  $\beta$ -HCG-Erhöhrung somit auf maligne Tumorkomponenten hin und wird zur klinischen Malignitätsbeurteilung der Keimzelltumoren herangezogen.

Interessanterweise wurden auch bei Seminomen des Hodens und Dysgerminomen des Ovars, die als homologe Tumorentitäten angesehen werden, z.T. mäßiggradige  $\beta$ -HCG-Erhöhrungen (<1000 U/l) beobachtet. Dabei konnte gezeigt werden, daß vor allem freie Betaketten des HCG sezerniert werden. In der histologischen und immunhistochemischen Aufarbeitung wurden in einigen Fällen  $\beta$ -HCG-positive Tumorriesenellen nachgewiesen, deren Morphologie den trophoblastären Riesenzellen ähnelt.

In der histologischen Untersuchung von ► **Hepatoblastomen** mit  $\beta$ -HCG-Erhöhrung konnten ebenfalls Zellnester mit multinukleären Tumorriesenellen nachgewiesen werden, die morphologisch stark den Riesenzellen eines Chorionkarzinoms ähnelten. In diesen Fällen gelang ebenfalls der immunhistochemische Nachweis von  $\beta$ -HCG in diesen Riesenzellen.

Im ► **Erwachsenenalter** werden erhöhte  $\beta$ -HCG-Spiegel in zum Teil erheblicher Häufigkeit bei soliden Tumoren verschiedener Organe, v.a. bei undifferenzierten Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes gefunden (Tabelle 3).

Tabelle 3

### $\beta$ -HCG positive maligne Tumorerkrankungen des Kindes- und Erwachsenenalters (ausschließlich der Keimzelltumoren)

Erkrankung	$\beta$ -HCG-Erhöhrung	Häufigkeit
• Hepatoblastom	++ - +++	18%
• Hepatozelluläres Karzinom	+ - +++	22%
• Bronchialkarzinom	+ - ++	14%
• Magenkarzinom	+	2%
• Gallengangskarzinom, Gallenblasenkarzinom	+ - ++	bis 85%
• Pankreaskarzinom	+ - ++	bis 72%
• Inselzelladenom bei MEN Typ I	+ - ++	bis 75%
• Prostatakarzinom	++	Einzelfallbericht
• Mammakarzinom	+ - +++	13%
• Osteogenes Sarkom	+++	Einzelfallbericht
+ bis 100 U/l, ++ bis 1000 U/l, +++ über 1000 U/l		

**AFP und  $\beta$ -HCG eignen sich nicht zur Screeninguntersuchung**

**Früherkennung einer malignen Erkrankung bei prädisponierten Patienten**

**Bei geschlechtsreifen Frauen muß eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden**

**An benignen Erkrankungen sind v.a. Lebererkrankungen auszuschließen**

**Bei Keimzelltumoren und Hepatoblastomen in der Regel höhere Tumormarkerkonzentrationen als bei benignen Erkrankungen und anderen Tumoren**

**Neugeborenen- und Säuglingsalter: hohe AFP-Werte in den ersten Lebensmonaten physiologisch**

#### ► Lebertumoren

#### ► Extragonadale Keimzelltumoren

### Wertigkeit der AFP- und $\beta$ -HCG-Bestimmung bei Patienten mit einem erhöhten Tumorrisiko

Aus den oben aufgeführten Daten ist ersichtlich, daß AFP und  $\beta$ -HCG im Kindesalter keine spezifischen Tumormarker sind. Da sie auch altersabhängig, unter physiologischen Bedingungen und bei zahlreichen benignen Erkrankungen erhöht sein können, eignen sie sich keinesfalls für Screeninguntersuchungen. Daher sollten – um irritierende Befunde zu vermeiden – keine AFP- oder  $\beta$ -HCG-Bestimmungen ohne definierte klinische Fragestellung durchgeführt werden.

Lediglich bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Tumormarker-positiven Tumors (z.B. Keimzelltumor bei Maldescensus testis, hepatozelluläres Karzinom bei Leberzirrhose) können regelmäßige Bestimmungen von AFP und  $\beta$ -HCG der Früherkennung einer malignen Entartung dienen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß einige dieser prädisponierenden Erkrankungen ebenfalls mit erhöhten Tumormarkerkonzentrationen einhergehen können, so daß hier vor allem der deutliche Anstieg im Verlauf diagnostisch wegweisend ist. Weiterhin ist zu beachten, daß nicht-sezernierende Tumoren durchaus übersehen werden können.

Bei Nachweis erhöhter  $\beta$ -HCG- und AFP-Werte und gleichzeitigem Tumornachweis in der bildgebenden Diagnostik sind immer benigne Ursachen auszuschließen. Hierzu zählt bei geschlechtsreifen Frauen vor allem eine Schwangerschaft. Bei alleiniger AFP-Erhöhung sollten außerdem akute und chronische Lebererkrankungen ausgeschlossen werden.

### Bedeutung der gemessenen Tumormarkerkonzentration

Einen wichtigen Hinweis gibt weiterhin die Höhe der gemessenen Werte, da die "klassischen"  $\beta$ -HCG- und AFP-positiven Tumoren im Gegensatz zu benignen Erkrankungen und den meisten anderen sezernierenden Tumoren häufig extrem erhöhte Serumkonzentrationen erzielen. Dabei sind die oben aufgeführten, im Kindesalter allerdings seltenen Ausnahmen zu berücksichtigen.

Bezüglich der AFP-Bestimmung ist weiterhin die große Spannweite der Werte im ersten Lebensjahr zu beachten. So sind einige der in der Literatur angegebenen AFP-"positiven" Tumoren hier nicht aufgeführt, da die angegebenen AFP-Werte durchaus im altersbezogenen Streubereich lagen.

### Interpretation von AFP und $\beta$ -HCG in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Die Interpretation eines Tumormarkerbefundes sollte daher immer mit Blick auf die Tumorlokalisation und die bildgebende Diagnostik getroffen werden: Im Kindesalter lenkt eine Erhöhung von  $\beta$ -HCG und AFP den Blick besonders auf die malignen Keimzelltumoren und Hepatoblastome. Bei den ► **Lebertumoren** ist zu berücksichtigen, daß eine gleichzeitige Erhöhung von AFP und  $\beta$ -HCG bei Hepatoblastomen nicht selten ist und diese somit keinesfalls ausschließt [8]. Primär intrahepatische Keimzelltumoren sind außerordentlich selten, so daß bei dieser Konstellation die Diagnose eines Hepatoblastoms (selten eines hepatozellulären Karzinoms) zu stellen ist, zumal Lebertumoren anderer Histologie in der Regel kein AFP sezernieren. Außerdem kann die gleichzeitige Bestimmung des Ferritins und des karzinoembryonalen Antigens die Aussagekraft des AFP bei Lebertumoren deutlich erhöhen.

Da Keimzelltumoren aufgrund ihrer einzigartigen embryonalen Entwicklung an ► **verschiedenen Lokalisationen** auftreten können (siehe Tabelle 4), sind sie häufig differentialdiagnostisch zu berücksichtigen: Bei einem Tumornachweis im ZNS, Nacken, Mediastinum, unteren Retroperitoneum, Urogenitaltrakt, Hoden/Ovar und der Steißbeinregion ist im Falle einer AFP und/oder  $\beta$ -HCG-Erhöhung mit hoher Sicherheit ein maligner Keimzelltumor zu diagnostizieren. Allerdings sind vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen Metastasen anderer sezernierender Tumoren in Betracht zu ziehen. Diese sind zwar selten, es sind allerdings einzelne Fälle z.B. AFP-sezernierender Bronchialkarzinome bei jugendlichen Patienten beschrieben. In diesen Fällen ist die bildgebende Diagnostik ausschlaggebend.



Bei AFP-positiven Tumoren des oberen Retroperitoneums ist bei nicht eindeutigem radiologischen Befund eine Biopsie anzustreben

AFP und  $\beta$ -HCG zur klinischen Malignitätsbeurteilung von Keimzelltumoren

$\beta$ -HCG: Keimzelltumoren mit trophoblastärer Differenzierung

AFP: Keimzelltumoren mit Dottersacktumorstrukturen

Tabelle 4

#### Primäre Lokalisation von Keimzelltumoren (670 Patienten bis zum 16. Lebensjahr der MAHO und MAKEI-Studien)

Lokalisation	Häufigkeit
• Steißbein	27%
• Ovar	26%
• Hoden	18%
• Zentrales Nervensystem	15 %
• Retroperitoneum	4%
• Mediastinum	3%
• Nacken	2%
• Urogenitaltrakt	2%
• Kleines Becken	1%
• Andere	2%

Weiterhin ist gelegentlich die diagnostische Zuordnung von AFP-positiven Tumoren im oberen Retroperitoneum und in Nachbarschaft des Pankreaskopfes nicht möglich. Aufgrund der engen anatomischen Lagebeziehungen ist nicht mit Sicherheit zwischen metastasierenden Lebertumoren, retroperitonealen Keimzelltumoren, Pankreatikoblastomen bzw. Metastasen von Tumoren des Gastrointestinaltraktes zu unterscheiden. Daher ist in diesen Fällen bei nicht eindeutigem radiologischen Befund eine Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich.

#### Malignitätsbeurteilung der Keimzelltumoren

In modernen Keimzelltumor-Therapieprotokollen nimmt die Bestimmung der Tumormarker eine zentrale Rolle ein. Sie soll Aufschluß über die Zusammensetzung des Tumors geben, d.h. darüber, ob trophoblastäre ( $\beta$ -HCG) oder Dottersacktumorstrukturen (AFP) anzutreffen sind. Diesbezüglich ist zu beachten, daß die Bestimmung der Tumormarker im Serum besonders bei kleinen Tumoren der histologischen und immunhistochemischen Untersuchung unterlegen ist. So wurden in den MAKEI-Studien Patienten beobachtet, bei denen immunhistochemisch eine AFP- bzw.  $\beta$ -HCG-Produktion nachgewiesen wurde, ohne daß die entsprechenden Tumormarkerkonzentrationen im Serum erhöht waren.

Andererseits ist jedoch zu berücksichtigen, daß die histologische Untersuchung bei großen Tumoren nur kleine Stichproben erfassen kann. So wurden ebenfalls Patienten beobachtet, bei denen histologisch nur Anteile eines reifen Teratoms gesehen wurden. Zugleich wurde im Serum allerdings eine Erhöhung der Tumormar-

Tabelle 5

#### Produktion von AFP und $\beta$ -HCG in Keimzelltumoren

	AFP	$\beta$ -HCG
<b>Germinomatöse Tumoren</b>		
• Seminom des Hodens	-	-/(+)
• Dysgerminom des Ovars	-	-/(+)
<b>Tumoren mit embryonaler Differenzierung</b>		
• Reifes Teratom	-	-
• Unreifes Teratom/Teratokarzinom	-/+	-/+
• Embryonales Karzinom	-/+	-/+
<b>Tumoren mit extraembryonaler Differenzierung</b>		
• Dottersacktumor	+++	-
• Chorionkarzinom	-	+++

**Wertigkeit von Histologie, Immunhistochemie und serologischer Tumormarkerbestimmung in der Malignitätsbeurteilung****Bestimmung aus Liquor und serösen Ergüssen****Tumormarkeranstieg bei chemotherapiebedingtem Zellzerfall und im Rahmen medikamentös-toxischer Leberfunktionsstörungen****1. Welche Bedeutung hat die Bestimmung von AFP und  $\beta$ -HCG bei Keimzelltumoren?****2. Bei einem Neugeborenen wird ein Steißbeinteratom diagnostiziert. Kann der in der ersten Lebenswoche gemessene AFP-Wert von 10.000 ng/ml als Hinweis für die Malignität des Tumors gewertet werden?****3. Bei einem jugendlichen Patienten mit einer chronischen Hepatitis B mit beginnender Leberzirrhose wird ein plötzlicher AFP-Anstieg beobachtet. Was ist die anzunehmende Ursache?****4. Was sind die häufigsten Ursachen für eine leichte bis moderate AFP-Erhöhung?****5. Bei welchen Primärlokalisationen von AFP- oder  $\beta$ -HCG-positiven Tumoren sind maligne Keimzelltumoren differentialdiagnostisch zu berücksichtigen?****6. Was ist die wahrscheinliche Diagnose bei einem sonographisch nachgewiesenen Lebertumor und einer Erhöhung von AFP und  $\beta$ -HCG im Serum?**

kerkonzentrationen gemessen. Bei dieser Befundkonstellation ist davon auszugehen, daß in dem Tumor maligne Anteile vorliegen, die in der histopathologischen Aufarbeitung nicht erfaßt wurden.

Bei Keimzelltumoren beweist ein erhöhter AFP- oder  $\beta$ -HCG-Wert somit die Malignität des Tumors, normale Werte schließen eine Malignität jedoch nicht aus.

AFP und  $\beta$ -HCG werden nicht nur im Serum oder immunhistochemisch im Gewebe bestimmt. Ihre Analyse aus serösen Ergüssen und aus dem Liquor kann ebenfalls diagnostisch wegweisend sein. Daten der SIOP-CNS-GCT-Studien haben gezeigt, daß bei einigen intrakraniellen Keimzelltumoren die Tumormarker ausschließlich im Liquor erhöht nachweisbar waren [2].

Durch den Nachweis einer AFP- oder  $\beta$ -HCG-Erhöhung können alle anderen primären intrakraniellen Tumoren mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die einzige Fallbeschreibung eines AFP-„positiven“ Ependymoms bei einem Säugling gibt AFP-Werte an, die im altersentsprechenden Streubereich liegen.

In der Bewertung der AFP- und  $\beta$ -HCG-Erhöhlungen bei malignen Tumorerkrankungen muß schließlich auch berücksichtigt werden, daß es sowohl aufgrund von Freisetzungsreaktionen beim therapiebedingten Zellzerfall als auch infolge einer medikamentenbedingten Leberfunktionsstörung (Chemotherapie, Narkotika) mitunter auch bei nicht sezernierenden Tumoren zu geringen bis moderaten AFP-Erhöhlungen kommen kann, ohne daß diese mit Therapieresistenz, Tumorprogredienz oder einem Tumorrezidiv einhergehen.

## Fragen zur Erfolgskontrolle

Malignitätsbeurteilung, d.h. Nachweis von Dottersacktumor- bzw. trophoblastären Tumoranteilen, Beurteilung von Therapieansprechen und Prognose, Verlaufsbeobachtung.

Bei Geburt liegt ein AFP-Wert von 10.000 ng/ml im (unteren) Streubereich. Zur Malignitätsbeurteilung kann jedoch die Halbwertszeit des AFP im Verlauf dienen; eine deutlich über 5 Tage liegende Halbwertszeit bzw. ein weiterer AFP-Anstieg weisen auf einen malignen Keimzelltumor mit Dottersacktumoranteilen hin.

Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden der chronischen Hepatitis.

Physiologisch in Säuglingsalter und Schwangerschaft. Gutartige, meist entzündliche Lebererkrankungen.

„Mittellinien-Tumoren“: ZNS-Tumoren besonders im Bereich der Gl. pinealis. Hals, Nacken, hinteres Mediastinum, Retroperitoneum, Steißbein, kleines Becken, Keimdrüsen.

Falls in den weiteren bildgebenden Untersuchungen kein Primärtumor anderer Lokalisation gefunden wird: Hepatoblastom. Andernfalls muß auch eine Lebertastase eines metastasierenden malignen Keimzelltumors erwogen werden.



## Literatur

1. Blohm MEG, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U (1998) **Alpha-1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to two years of age.** Ped Hematol Oncol 15: 135-142
2. Calaminus G, Andreussi L, Garre ML, Kortmann RD, Schober R, Göbel U (1997) **Secreting germ cell tumors of the central nervous system (CNS). First results of the cooperative German/Italian pilot study (CNS sGCT).** Klin Pädiatr 209: 222-227
3. Gitlin D, Perricelli A (1970) **Synthesis of serum albumin, prealbumin, alpha-fetoprotein, alpha-1-antitrypsin and transferrin by the human yolk sac.** Nature 228: 995-997
4. Ishiguro T, Tsuchida Y (1994) **Clinical significance of serum alpha-fetoprotein subfractionation in pediatric diseases.** Acta Paediatr 83: 709-713
5. Lamerz R, Schmalhorst U, Grunst J (1976) **Alpha 1 fetoprotein-determination in patients with liver diseases.** Z Gastroenterol: 49-53
6. Mann K (1988) **Humanes Choriongonadotropin.** In: Labor und Diagnose (Hrsg: L. Thomas). Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg
7. Martinez-Vea A, Gatell JM, Segura F, Heiman C, Elena M, Ballesta AM, et al. (1982) **Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions: carcinoembryonic antigen, alpha1-acidglycoprotein, alpha-fetoprotein, phosphohexose isomerase, and beta 2-microglobulin.** Cancer 50: 1783-1788
8. von Schweinitz D, Bürger D, Bode U, Weinl P, Erttmann R, Hecker H, et al. (1994) **Ergebnisse der Studie HB-89 bei der Behandlung maligner epithelialer Lebertumoren des Kindesalters und Konzept eines neuen Protokolls HB-94.** Klin Pädiatr 206: 282-288
9. von Schweinitz D, Gluer S, Mildemberger H (1995) **Liver tumors in neonates and very young infants: diagnostic pitfalls and therapeutic problems.** Eur J Pediatr Surg 5: 72-76

 Weitere Literatur bei den Autoren

## Erratum

H. Lindemann • Universitäts-Kinderklinik Gießen

# Respiratorische Insuffizienz und Sauerstofftherapie

Monatsschrift Kinderheilkunde (1998) 146:896-903

In o.g. Beitrag wurde durch ein Versehen auf Seite 902 statt der Abb. 5 die Abb. 4 ein zweites Mal abgedruckt. Die korrekte Abb. 5 finden Sie untenstehend.

Abb. 5 ►  
Verlauf des  $pCO_2$  unter  $O_2$ -Langzeittherapie bei drei CF-Patienten mit chronischer globaler respiratorischer Insuffizienz

