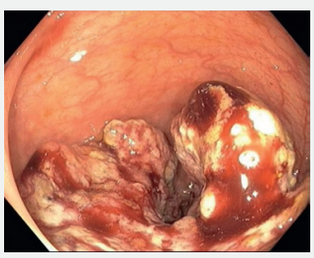
MEDIZINISCHES LABOR BREMEN

Krebsvorsorge durch Stuhluntersuchungen

Über 60.000 Neuerkrankungen und 30.000 Todesfälle pro Jahr machen den Darmkrebs zur zweithäufigsten, durch maligne Erkrankungen bedingten Todesursache. Eine Früherkennung ist wichtig, um Tumoren bereits im Anfangsstadium zu entdecken und rechtzeitig zu entfernen. Rekto- und Koloskopie sind etablierte, aber invasive Verfahren, die wegen der damit verbundenen Unannehmlichkeiten nur von einem kleinen Teil der Anspruchsberechtigten wahrgenommen werden. Vor diesem Hintergrund wurden zwei spezielle, sensitive und spezifische labordiagnostische Verfahren entwickelt, die mit sehr unterschiedlichen Nachweisprinzipien die Effizienz der Krebsvorsorge verbessern sollen, nämlich die immunologische Bestimmung des Hämoglobins und des Hämoglobin/Haptoglobin-Komplexes, sowie der enzymimmunologische Nachweis der Tumor-M2-Pyruvatkinase im Stuhl.



Tumor-M2-Pyruvatkinase

Das Enzym Pyruvatkinase (PK) spielt eine wichtige Schlüsselrolle im glykolytischen Stoffwechsel der Zelle. Unterschiedliche Isoformen, sogenannte Isoenzyme, werden gewebsspezifisch in verschiedenen Organen und Lokalisationen des Körpers exprimiert. Während die konventionelle PK aus vier gleichen Untereinheiten zusammengesetzt ist und damit ein Tetramer bildet, exprimieren zahlreiche Tumorzellen eine aberrierende, zweiteilige (dimere) Isoform des Enzyms in erheblicher Konzentration. Diese dimere Form wird als Tumor-M2-PK bezeichnet.

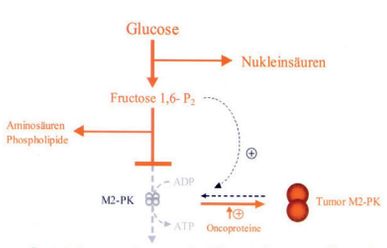


Abb. 1: Metabolische Konsequenzen der Dimerisierung der M2-PK in Tumorzellen

Die immunologische Bestimmung der M2-PK mit monoklonalen Antikörpern im EDTA-Plasma ist bereits seit Jahren als Tumormarker z. B. bei gastrointestinalen Tumoren (Magen/Pankreas/kolorektal), bei Mamma-, Bronchial- und Nierenkarzinom etabliert. Seit einiger Zeit wird das Verfahren jetzt auch für die Stuhldiagnostik eingesetzt. Es konnte in einer Reihe von größeren Vergleichsuntersuchungen seinen hohen Stellenwert gegenüber anderen Methoden untermauern. Vor allem in Stuhlproben von Patienten mit kolorektalem Karzinom wurden stark erhöhte Werte gegenüber gesunden Kontrollen nachgewiesen, und auch beim Magenkarzinom war der Unterschied hoch signifikant. Bei einem Grenzwert von 4.0 U/ml M2-PK im Stuhl wurde eine Sensitivität für die Erkennung aller kolorektalen Karzinome von ca. 75 - 80 % berechnet. Bei Adenomen, entzündlichen Darmprozessen und anderen Veränderungen mit starker Zellproliferation können aber ebenfalls erhöhte M2-PK-Werte auftreten. Die Spezifität der Bestimmung wurde mit ca. 83 % angegeben. M2-PK-Werte über 4.0 U/ml im Stuhl sind daher als wichtiger Hinweis auf ein mögliches malignes Geschehen zu werten und bedürfen der weiteren Abklärung z. B. durch klinische, klinisch-chemische, endoskopische und bildgebende Verfahren. Sie sind jedoch nicht gleichzusetzen mit einem Tumornachweis.

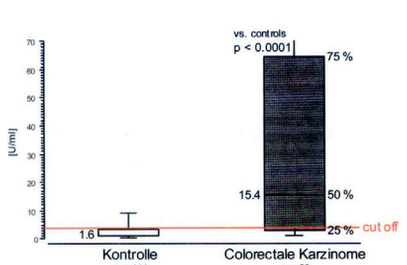


Abb. 2: Tumor-M2 PK bei kolorektalen Karzinomen und Kontrollen (Cut off = Normwertgrenzen)

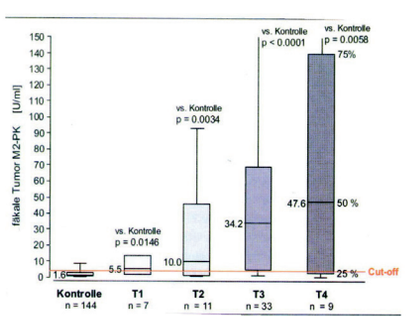


Abb. 3: Tumor-M2-PK in Abhängigkeit vom Tumorstadium und bei Kontrollen. (Die Tumorstadien orientieren sich an der Größe des Primärtumors bzw. dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (Stadium III) oder Fern- metastasen (Stadium IV))

Die Laboranalyse erfolgt mit einem modernen ELISA-Test mit monoklonalen Antikörpern. Die native, gut erbsgroße Stuhlprobe muss für eine maximal 48-stündige Transportzeit nicht gekühlt werden. Bei längerer Lagerung ist ein Einfrieren bei -20° C vorzuziehen; es ist dann Stabilität für ein Jahr gewährleistet.

Abb. 4: Bestimmung der M2-PK am ELISA-Vollautomaten Dynex DSX

Hämoglobin und Hämoglobin/ Haptoglobin-Komplex im Stuhl

Im Unterschied zu der früher gebräuchlichen, klinisch-chemischen Untersuchung auf okkultes Blut auf Guajakharzbasis (Farbtest) erfasst die immunologische Bestimmung des Hämoglobins und des Hämoglobin/Haptoglobin-Komplexes mit hoher Nachweisempfindlichkeit und Genauigkeit auch kleinste Blutbeimengungen im Stuhl. Unsicherheiten bei der Ablesung, wie sie beim Farbtest auftreten, sowie eine Beeinflussung durch Nahrungsbestandteile spielen bei der immunologischen Analyse mit dem **Immunoassay** im Labor keine Rolle. Durch die geeignete Auswahl der im Test verwendeten Antikörper wird ausschließlich menscheneigenes Hämoglobin nachgewiesen, nicht dagegen tierisches Hämoglobin oder Myoglobin aus einer Fleischmahlzeit. Der Labortest wird auch nicht durch Vitamin C oder andere, reduzierende Substanzen negativ beeinflusst. Es ist daher auch keine vorbereitende Diät oder das Absetzen von Medikamenten erforderlich.

Im Vergleich mit den Guajak-Farbtests weist die immunologische Untersuchung eine hundertfach bessere Sensitivität auf und kann auch geringe Blutbeimengungen erkennen. Ein erhöhter Hämoglobinwert im Stuhl spricht am ehesten für eine Blutbeimengung in unteren Darmabschnitten, während der Hämoglobin/Haptoglobinkomplex eine lange Darmpassage eher unbeschädigt überstehen und damit zusätzlichen Aufschluss über obere Abschnitte des Verdauungstrakts geben soll. Die Kombination beider Untersuchungen ermöglicht daher eine optimale Erfassung in der Krebsvorsorge.

Hämoglobin im Stuhl ist ein Hinweis auf einen pathologischen Prozess im Gastrointestinaltrakt, jedoch nicht mit einem Krebs- nachweis gleichzusetzen. Neben blutenden Tumoren können z. B. auch Adenome, entzündliche Darmprozesse, Varizen- oder Ulcusblutungen und anderes mehr zu einem positiven Hämoglobinnachweis führen. Eine entsprechende, zielführende, weitere Diagnostik mit klinischen, klinisch-chemischen, endoskopischen und bildgebenden Verfahren sollte sich deshalb an einen Hämoglobinnachweis im Stuhl anschließen. Hämoglobin und mehr noch der Hämoglobin/Haptoglobinkomplex sind im Stuhl relativ instabil. Eine 24-stündige Aufbewahrung bzw. Versendung der gut erbsgroßen, nativen Stuhlprobe bei Raumtemperatur ist akzeptabel, für längere Transport- oder Lagerzeiten ist Kühlung oder besser noch Einfrieren erforderlich.

Entzündungsmarker im Stuhl zur Krebsvorsorge

Mit der seit langem gebräuchlichen, schlagwortartigen Begründung „Kein Tumor ohne Entzündung" ist immer wieder versucht worden, spezifische Entzündungsmarker im Stuhl auch für die Krebsvorsorge nutzbar zu machen. Lactoferrin und Calprotectin, die sich bei mikrobiellen Infektionen und nicht erregerbedingten, entzündlichen Darmprozessen wie Colitis ulcerosa und M. Crohn bestens bewährt haben, werden auch tatsächlich bei Patienten mit kolorektalen Tumoren mit erhöhten Werten gefunden. Die erreichbare Sensitivität und Spezifität lässt sie jedoch für die Krebsvorsorge nicht als Methode der ersten Wahl angeraten erscheinen.

Stand: 9/2024

DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13439-01-00

MEDIZINISCHES LABOR BREMEN

Ein Service Ihres Laborpartners
Medizinisches Labor Bremen

MVZ Medizinisches Labor Bremen GmbH
Haferwende 12
28357 Bremen
Telefon: 0421 20720
www.mlhb.de