

**CA 19-9
als
"Tumormarker"**

für
das
duktale

Pankreaskarzinom

**Möglichkeiten und Grenzen
in Klinik und Praxis**

mit zahlreichen Kasuistiken

Eine Einführung
für Betroffene, ihre Ärzte und Betreuer

Prof. Dr. med. Rainer Klapdor

Professor Dr. Rainer Klapdor
Internist
Rothenbaumchaussee 5, 20148 Hamburg
Tel: 0049/40/4 10 25 58 FAX: 0049/40/4 10 25 68
e-Mail: Prof.Klapdor@t-online.de www.pankreas-ca-info.eu

und

ZeTDT GmbH
(Zentrum für klinische und experimentelle Tumormarker
Diagnostik und Therapie)
Rothenbaumchaussee 5, 20148 Hamburg
e-Mail: Prof.Klapdor@t-online.de www.pankreas-ca-info.eu

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Klapdor, Rainer:

Das CA 19-9 als "Tumormarker für das duktales Pankreaskarzinom – Möglichkeiten und Grenzen anhand von Kasuistiken. Eine kurze Einführung für Betroffene, ihre Ärzte und Betreuer.

ISBN 978-3-00-045983-2

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Autors unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen.

Der Leser darf darauf vertrauen, dass der Autor sorgfältig gearbeitet hat und dem medizinischen Wissensstand bis zur Fertigstellung des Buches beachtet hat. Trotzdem muß jeder Leser bei Angaben von Mengen sehr sorgfältig prüfen oder prüfen lassen, ob bzw. inwieweit die gegebenen Hinweise evtl. von tatsächlichen Empfehlungen abweichen. Es wird jedem Leser empfohlen, jegliche Art der Selbstbehandlung zu unterlassen und immer den Betreuer bzw. Behandler seines Vertrauens hinzuzuziehen. Jede Anwendung oder Dosierung erfolgt auf eigene Gefahr des Lesers.

Alle Rechte vorbehalten

1. Auflage Mai 2014

© 2014

Gestaltung:

R. Klapdor

S. Klapdor

Druck und Bindung:

Print und Copyhaus GmbH, Hamburg

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| I) Einführung zum Thema | 1 |
| II) Allgemeines zum Thema CA 19-9 als "Tumormarker" für das exokrine (duktale) Pankreaskarzinom | 11 |
| -Sensitivität, Spezifität, Früherkennung | 12 |
| -CA 19-9 im Vergleich zum CEA | 22 |
| -Nachweisverfahren | 26 |
| -High Dose Hook – Effekte/HAMA`s | 29 |
| III) Kasuistiken zum Thema: CA 19-9 im Serum als "Tumormarker" 32 | |
| -Früherkennung | 33 |
| -Frühzeitigere Diagnose | 37 |
| -Primärdiagnose/ Praeoperative Untersuchung/Staging | 48 |
| -CA 19-9 Bestimmungen unter adjuvanter Therapie | 62 |
| -CA 19-9 Bestimmungen unter palliativer Therapie | 66 |
| -Vorbemerkungen | 67 |
| -CA 19-9 Bestimmungen zur frühzeitigeren Erfassung eines Ansprechens auf eine palliative Chemotherapie | 70 |
| -CA 19-9 Bestimmungen zur frühzeitigeren Erfassung eines initialen oder erneuten Progresses unter einer palliativen Chemotherapie | 75 |
| Einige ergänzende Hinweise/Beispiele zum Vergleich der Tumorantwort auf eine palliative Chemotherapie in den bildgebenden Verfahren mit derjenigen in den Tumormarkerverläufen | 78 |
| IV) Prognose/Überlebenszeit von Patienten mit exokrinen Pankreaskarzinomen unter simultaner Verlaufskontrolle mit Tumormarkern + bildgebenden Verfahren | 84 |
| V) Arbeiten, aus denen zitiert wurde | 87 |

Einführung zum Thema

Patienten mit einem duktalem oder exokrinen (exkretorischem) Pankreas-karzinom haben auch heute noch im allgemeinen eine ungünstige Prognose. Die Inzidenz ist nur gering, die Mortalität aber sehr hoch. Das exkretorische Pankreas-karzinom liegt daher an der 4.-6. Stelle der Mortalität an Krebs-erkrankungen in westlichen Ländern.

Wesentliche Gründe für die allgemein als ungünstig gesehene/beschriebene Prognose eines Patienten mit einem Pankreaskarzinom sind:

- das Fehlen von Frühsymptomen, also von Symptomen, die ein Pan-
kreaskarzinom in einem hohen Prozentsatz so rechtzeitig erkennen
lassen, dass der Patient durch eine Operation geheilt werden kann,
- eine meist zu späte Diagnostik, um die Karzinome noch radikal
operieren zu können,
- eine hohe Rezidivrate nach Resektionen,
- "nur" palliative, d.h. lindernde und aufschiebende Wirkungen nicht-
resezierender Verfahren, wie der Chemotherapie, sowie
- die Mehrzahl der Ergebnisse sog. prospektiver randomisierter Thera-
piestudien der vergangenen 15 Jahre, in denen die Überlebenszeit
dieser Patienten nach nur 1 Therapieschema errechnet, analysiert und
miteinander verglichen wurden.

Das sogenannte mediane Überleben nach Beginn einer palliativen Chemo-
therapie wurde in früheren, und wird in aktuellen prospektiv randomisierten
Therapiestudien für Gemcitabine mit 5-7 Monaten angegeben, entsprechend
auch das Überleben im Gemcitabine-Kontrollarm der kürzlich veröffent-
lichten prospektiv-randomisierten Therapiestudie, die den Nachweis einer hö-
heren Wirksamkeit einer Kombination von Gemcitabine+nabPaclitaxel (med.
Überleben 8,7 Monate) gegenüber der alleinigen Gemcitabine-Therapie (med.
Überleben 6,7 Monate) gezeigt und darüber zur internationalen und nationalen
Zulassung des nabPaclitaxels für die Behandlung des Pankreaskarzinoms
geführt hat.

Andererseits

- sind mehrere Zytostatika seit Jahren für die Behandlung des exo-

krinen Pankreaskarzinoms zugelassen, wie Gemcitabine, 5-Fluorouracil, Mitomycin C und seit Januar 2014 das nabPaclitaxel;

- werden mehrere Zytostatika seit Jahren im Rahmen der Therapie des Pankreaskarzinoms klinisch eingesetzt, auch wenn sie für die Behandlung des Pankreaskarzinoms nicht zugelassen sind, wie das cisPlatin, das Oxaliplatin, das Irinotecan und die Taxane;
- werden in einer Cochrane Analyse aus dem Jahre 2006 auch die in älteren Arbeiten eingesetzten Schemata FAM, FEL, 5FU+E+MX+ Vincristin als grundsätzlich wirksam eingestuft (zitiert nach der "S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom", 2006).

| Zytostatika zur Behandlung des Pankreaskarzinoms | | |
|---|----------------------------|-----------------------------|
| | Zugelassen u.a. für das | Einführung in die Klinik |
| FAM, FEL u.a. | | vor 1994 |
| 5Fu/FA | PaCa | } vor 1994 |
| Mitomycin-C | PaCa | |
| Gemcitabine | PaCa | 1994 |
| Oxaliplatin | | } ca 1995- 2000 |
| Irinotecan | | |
| Taxotere | | |
| G+Erlotinib | PaCa | 2007 |
| FOLFIRINOX | | 2013 |
| Gem /nab-Paclitaxel | PaCa | 2014 |

Trotzdem sind in der Literatur bzw. in Leitlinien erst in den letzten Jahren erste Empfehlungen über die Durchführung einer Zweit-Linien-Therapie zu finden. Mitteilungen und/oder Studien über Wirksamkeit und Einsatz einer dritten, vierten oder fünften Therapielinie sind dagegen – wenn überhaupt – eine ausgeprägte Rarität - auch wenn das Schicksal von Patienten mit einem

Pankreaskarzinom zumindest in Einzelfällen durch eine Zweit-, aber auch durch eine Dritt- oder Viert-, oder auch einmal eine Sechst-Linien-Therapie signifikant und auch vom Patienten geschätzt verbessert werden konnte (siehe auch Seite 78).

Als Gründe für den allgemein noch restriktiven Einsatz der vorhandenen Zytostatika werden

- einmal die relativ geringe Wirkung der einzelnen Substanzen genannt, die immer wieder auch im Einzelfall die Abwägung zwischen Vorteil und Nachteil einer Chemotherapie diskutieren läßt,
- zum anderen das Fehlen von Verlaufsparametern, die schnell, ohne größere Belastung der Patienten und unter noch tragbaren Kosten über die Wirksamkeit/Unwirksamkeit oder erneute Unwirksamkeit nach vorübergehender Wirkung einer Substanz entscheiden lassen.

Zweifellos kann ein Arzt einen Pankreastumor oder kleinere Metastasen in Leber, Lunge oder auch mal in dem Skelett nicht sehen und nicht tasten. Schmerzen können auch einmal andere Ursachen als einen Progress des Tumorwachstums haben. Auch die modernen bildgebenden Verfahren Ultraschall, CT und MRT erlauben vielfach aus verschiedenen und teils methodenabhängigen Gründen nicht die wünschenswerte schnelle Entscheidungsfindung. Die bildgebenden Untersuchungen werden meist nur alle 2 oder mehr Monate durchgeführt, und sichere Kriterien einer Un-/Wirk-samkeit sind bisher Größenänderungen um +/- 25 %.

Auch haben sich die anfänglich hohen Hoffnungen in den 1983 neu eingeführten Tumormarker CA 19-9 nicht erfüllt. Es bestätigte sich bald, dass auch diese neuen, durch sog. monoklonale Antikörper definierten Tumormarker keine "idealen" Tumormarker darstellen: sie sind nicht tumor-, nicht organspezifisch und sie erlauben in der Regel auch nicht die Erkennung noch sehr oder derart kleiner Pankreastumore, dass diese als sog. Frühkarzinome in einem sehr hohen Prozentsatz - wie von den Dickdarmkarzinomen bekannt – kurativ operiert werden können..

Inzwischen sind eine Vielzahl, sich teilweise tatsächlich oder vermeintlich widersprechender Arbeiten zur klinischen Relevanz des CA 19-9 publiziert worden. Diese Vielfalt und eventuellen Widersprüche haben zu einer sehr

unterschiedlichen Beurteilung dieses Tumormarkers durch die Ärzte und/oder durch Ärzteorganisationen geführt.

Bei sorgfältiger Analyse der Ergebnisse lösen sich aber die einen oder anderen Widersprüche auch wieder auf.

Z. B. werden die prognostische Bedeutung des CA 19-9 zum Zeitpunkt der Primärdiagnose, die prognostische Bedeutung des postoperativen Abfalls des CA 19-9 nach Tumorresektionen oder aber die prognostische Bedeutung des Ausmaßes/der Kinetik des Abfalls des CA 19-9 nach Beginn einer Chemotherapie unterschiedlich diskutiert. Diesbezügliche Widersprüche sprechen aber nicht in jedem Fall gegen eine Einbeziehung des CA 19-9 in die Pankreas-Onkologie. Denn Ergebnisse derartiger Studien können z.B. auch unterschiedlich ausfallen, je nachdem ob z.B. die CA 19-9 Werte in Bezug gesetzt werden zu dem Überleben ohne weitere Tumorthherapie, oder zu dem Überleben nach nur 1 Therapiesequenz, oder aber zu dem Überleben unter Ausschöpfung auch der Möglichkeiten einer Zweit-, Dritt- oder auch Fünft-Linien-Therapie. Die Überlebenszeit der Patienten kann auch abhängen von der Grundeinstellung der Therapeuten und Betreuer oder des Umfelds der Patienten gegenüber Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden, oder aber auch von der Grundeinstellung der Patienten selbst. Die Überlebenszeit kann zum Beispiel auch variieren je nach Ausmaß und Zielsetzung der Behandlung von chemotherapiebedingten Komplikationen, wie z.B. einer nicht schnell genug erkannten therapiebedingten Pneumonitis, oder je nach Ausschöpfung möglicher supportiver Maßnahmen.

Auch Widersprüche bezüglich der klinischen Relevanz des CA 19-9 für die Verlaufskontrolle unter palliativer Tumorthherapie können sich bei kritischer Analyse von Daten evtl. auflösen.

CA 19-9 Bestimmungen im Abstand von 14 Tagen können z.B. zu einer anderen Einschätzung der Bedeutung des CA 19-9 führen als Bestimmungen, die nicht häufiger als alle 2 oder 3 Monate durchgeführt werden. Auch kann die Bedeutung des CA 19-9 für die Verlaufskontrolle evtl. unterschiedlich gesehen werden, je nachdem, wie häufig und welche der bildgebenden Verfahren zur Verlaufskontrolle durchgeführt werden.

Auch andere Aspekte können zu unterschiedlichen oder auch widersprüchlichen Beurteilungen führen.

Betrachtet man z. B. ein in der Gesamtbevölkerung sehr seltenes Krankheits-

bild, dann dürften Kosten-Nutzen-Analysen z.B. über eine Vorsorge aus der Sicht der Gesundheitsträger negativ ausfallen, wenn die Kosten der Vorsorge die durch frühzeitigere Erkennung zu erwartenden Einsparungen mehr oder weniger ausgleichen oder aber auch weit übersteigen.

Eine Einzelperson dürfte eine derartige auf dem Boden einer Kosten-Nutzen-Rechnung basierende negative Bewertung aber evtl. ganz anders sehen, nämlich dann, wenn diese Untersuchung ihm z.B. erlauben könnte, seine Tumorerkrankung oder evtl. Änderungen seiner Erkrankung im weiteren Verlauf frühzeitiger zu diagnostizieren, evtl. so früh, dass er infolge dieser frühzeitigeren Entdeckung evtl. doch noch operiert und dadurch evtl. doch noch geheilt werden kann - oder wenn die Empfehlung auf der Basis einer Kosten-Nutzen-Analyse in seinem Einzelfall vielleicht dazu führt, dass in Befolgung dieser Kosten-Nutzen-Analyse durch seinen Arzt seine Tumorerkrankung zu spät entdeckt wird und er deswegen nicht mehr rechtzeitig operiert oder behandelt werden kann.

Eine sachliche Analyse/Aufklärung - auch bei evtl. negativer Beurteilung einer Untersuchung auf der Basis einer derartigen Kosten-Nutzen-Analyse - würde eine Einzelperson evtl. auch dazu veranlassen, eine derartige Untersuchung auf eigene Kosten durchführen zu lassen, wenn er weiß, dass z.B. ein Tumormarker-Test und/ oder eine Sonographie der Bauchspeicheldrüse nicht mehr als jeweils 15 € zu kosten brauchen, das heißt nicht mehr als 2-3 Packungen Zigaretten oder 1 Kinobesuch.

Beim Verweis auf bestehende Leitlinien, die prospektive randomisierte Studien als Voraussetzung für ihre Empfehlungen fordern, sollte auch nicht vergessen werden, daß

- auch große prospektive randomisierte und multizentrische Studien, die zur Einführung von Substanzen in die klinische Therapie geführt haben, irren konnten, wie die Erfahrung zeigt;
- auch Metaanalysen schon einmal widerrufen werden mussten;
- Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien in der Regel auch nur dann vorliegen, wenn sozusagen ein "Investor" gefunden werden konnte, der den finanziellen und organisatorischen Aufwand übernimmt - und wenn nicht gerade das "Patientengut" bereits für noch laufende andere Studien oder andere Fragestellungen, die vielleicht tatsächlich oder aber

- nur vorübergehend `interessanter` erscheinen, benötigt wird;
- prospektive randomisierte Studien teilweise, auch in Abhängigkeit von den zu untersuchenden Patientenkollektiven, viele Jahre in Anspruch nehmen können;
- zwischen eigentlich überzeugenden, vielleicht sogar `todsicheren` Konzepten und einer Bestätigung durch prospektive randomisierte Studien, die dann in Leitlinien und Krankenkassenrichtlinien eingehen, nach der bisherigen Erfahrung auch einmal viele Jahre bis Jahrzehnte liegen können, wie z.B. die Vorgänge um die Vorsorgecolonoskopie zeigen.

Aktueller Anlaß für die vorliegende kleine Broschüre ist die neue, Ende 2013 in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlichte "S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom" (Z. Gastroenterologie, 2013). Sie stellt eine Neufassung der Leitlinien aus dem Jahre 2006 dar und vermittelt Aktualisierungen der folgenden Kapitel der Leitlinie: Chirurgische Therapie (Kapitel 6), Adjuvante und neoadjuvante Therapie (Kapitel 7) und Palliative Therapie (Kapitel 8). Bezüglich der anderen Kapitel, insbesondere auch zur Diagnostik und Verlaufskontrolle, wird auf die vorangehende Fassung aus dem Jahre 2006 verwiesen. Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie wird mit drei Jahren angegeben. Die übrigen Themenkomplexe sollen anschließend aktualisiert werden.

Auch heute, 2013/2014, entsprechen die Ausführungen zur Diagnostik und Verlaufskontrolle in der Leitlinie 2006 (und damit auch 2013), die die Tumormarker betreffen, nicht den Vorstellungen und Erfahrungen des Verfassers der vorliegenden Broschüre.

Die "S3 Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom", erwähnt als Tumormarker nur das CA 19-9 und nur in der nachfolgenden Weise:

"Screening bei asymptomatischer Bevölkerung:

Empfehlung: Ein Screening asymptomatischer Personen mit CA 19-9 zur Frühdiagnose sollte nicht durchgeführt werden.

Anmerkung: Zwei Studien mit hohen Fallzahlen zeigen, dass aufgrund des sehr niedrigen positiven prädiktiven Wertes von CA 19-9 ein Screening der asymptomatischen Personen nicht gerechtfertigt ist." (Die Studien stammen aus dem Jahre 1991 und 2004).

Gleichzeitig heißt es aber auch:

"Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz, die das Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung mit molekularbiologischen Untersuchungsverfahren rechtfertigt."

Ebenso existiert keine Evidenz, *"die das Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung mit bildgebenden Untersuchungsverfahren rechtfertigt"*.

Für **Risikopatienten** heißt es weiter:

"Bildgebende Verfahren können zur Überwachung von Patienten mit hereditärer Pankreatitis ("deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom") nicht empfohlen werden."

und etwas später:

"Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen von davon abweichenden Maßnahmen bei Angehörigen eines Pankreaskarzinom-Patienten."

"Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen:

Empfehlung:

Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.

*Anmerkungen: ...Es existiert keine Literatur, die beantwortet, welche Symptome alleine und in welcher Kombination und ab welchem Alter an ein Pankreaskarzinom denken lassen sollten. Welche Diagnostik alleine oder in Kombination zum Ausschluß eines Pankreaskarzinoms ausreichend ist, wird ebenfalls durch Literatur nicht belegt. Neu aufgetretene, nicht durch Veränderungen am Bewegungsapparat erklärable, **alleinige Rückenschmerzen**, sollten jedoch keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen."*

"Empfehlung:

*Ein neu aufgetretener oder bestehender **Diabetes mellitus Typ 2** bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines Pankreaskarzinoms sollte keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen."*

"...CA 19-9 Bestimmungen sollten zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms prinzipiell nicht durchgeführt werden. Es wird auch kein Algorithmus bzw. kein diagnostisches Verfahren empfohlen, mit dem ein erhöhter CA 19-9 Wert abgeklärt werden sollte..."

In einer " Tabelle 8: Alters- und verdachtsleveladaptiertes Vorgehen bei neu

aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen." wird das CA 19-9 auch nicht erwähnt/ aufgeführt.

*"Zur **Klärung eines Tumorverdachtes** sind unterschiedliche Verfahren geeignet wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP.*

Anmerkungen:

Die oben genannten Verfahren sind unterschiedlich verfügbar und damit nicht in einen für jede Situation definierten Algorithmus einsetzbar."

Laboruntersuchungen:

Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA 19-9 Untersuchung durchgeführt werden.

Anmerkungen: Die laborchemische Bestimmung von CA 19-9 kann in Einzelfällen zur Differentialdiagnostik zum Einsatz kommen. Bei potentieller Resektabilität in der Bildgebung kann ein sehr hoher paeoperativer CA 19-9 Wert Anlaß geben, eine Staging-Laparoskopie durchzuführen.....Bisher existieren aber keine Kosten-Nutzen-Analysen, die die Sinnhaftigkeit dieser Bestimmung belegen."

"Präoperative Ausbreitungsdiagnostik:

"Eine Rö-Thorax-Untersuchung gehört obligat zum Tumorstaging."

"Therapieevaluation in der palliativen Situation:

Empfehlung:

Die Untersuchung des Tumoransprechens im Verlauf einer palliativen Therapie sollte prinzipiell mit der Oberbauchsonographie durchgeführt werden. Die Computertomographie sollte nur dann eingesetzt werden, wenn diese in Studiensituationen erforderlich ist (RECIST-Kriterien) bzw. wenn die Oberbauchsonographie keine Aussage zum Verlauf erlaubt."

"Klinische Effektivität der Chemotherapie:

Empfehlung:

Zur Evaluation der klinischen Effektivität der Chemotherapie werden Remissionsverhalten und klinischer Nutzen ("clinical benefit") bzw. die Kombination aus beiden herangezogen.

Anmerkung: Diese Verlaufsparemeter orientieren sich an der gängigen klinischen Praxis, die durch Phase III Studien belegt ist. (203)"

(In dieser unter (203) zitierten Arbeit von Burris et al. aus dem Jahre 1997 wird übrigens das CA 19-9 nicht diskutiert, geschweige denn erwähnt!)

"Nachsorge:

Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion

Empfehlung

Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm kann beim Pankreaskarzinom stadienunabhängig nicht empfohlen werden."

Die genannten Auszüge aus der "S3-Leitlinie Exkretorisches Pankreaskarzinom" sind in der nachfolgenden Tabelle von uns noch einmal graphisch skizziert.

| Passagen in der "S3-Leitlinie Exkretorisches Pankreaskarzinom" zur Bestimmung des CA 19-9 im Serum | | | |
|--|----------------------------------|---|--|
| Frühdiagnose/ Screening | Frühzeitigere Diagnose | Diagnose | Therapiekontrolle/ Nachsorge |
| Kann nicht empfohlen werden | Sollte nicht durchgeführt werden | <p>Sollte durchgeführt werden bei Nachweis einer Pankreasraumforderung</p> <ul style="list-style-type: none"> -Differentialdiagnose (+) -Indikationsstellung für präoperative Laparoskopie (+) | (x) |
| | | | <p>Therapiekontrolle und Nachsorge sollte mit US erfolgen</p> <p><i>CT nur bei Patienten im Rahmen von Studien (RECIST)</i></p> |

(x) Dieses Kästchen ist leer geblieben, weil sich in der S3 Leitlinie von 2013 keine Angaben zur Bedeutung des CA 19-9 in der Therapiekontrolle/ Nachsorge finden, weder positive noch negative - für die Nachsorge scheint das CA 19-9 nicht zu existieren.

Als Erklärung für diese Feststellungen und Empfehlungen in der " S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom" aus dem Jahre 2006, unverändert übernommen/belassen in der überarbeiteten Fassung von 2013, mögen u.a. ungünstige Kosten-Nutzen-Analysen, häufige Wechsel unter den Assays der verschiedenen Hersteller, unterschiedliche Diagnose - und Therapiestrategien

oder auch eine Häufung negativer Ergebnisse zum CA 19-9 in den von der Leitlinien-Kommission eingesehenen Arbeiten diskutiert werden können.

Unsere eigenen Erfahrungen während der vergangenen gut 30 Jahre und dementsprechend auch unsere eigenen Empfehlungen sind allerdings andere.

Wir wissen ebenfalls um die Begrenztheit sog. "nicht-idealer" Tumormarker. Auch nach unserer Erfahrung erlauben sie keine Frühdiagnose im oben genannten Sinne, sie sind auch u. E. in der perioperativen Phase nur Prognoseparameter mit mehr oder weniger begrenzter Aussagekraft.

Aber die Tumormarker, insbesondere das CA 19-9, evtl. auch einmal das CEA, erlauben im Rahmen einer individuellen Betreuung von Pankreas-karzinom-Patienten vieles früher zu sehen, um im Verlauf eines Tumorerleidens mehrere Wochen und Monate an diagnostischen Verzögerungen, Inaktivitäten oder Behandlungen mit ineffektiven oder nicht mehr effektiven Therapiesequenzen einzusparen - Wochen und Monate, die für eine potentiell bessere und effektivere individuelle Betreuung und Behandlung, wohl auch im Sinne einer potentiellen Verbesserung der individuellen Lebensqualität und Verlängerung der individuellen Überlebenszeit genutzt werden könnten.

Auf den nachfolgenden Seiten dieser kleinen Broschüre möchte ich dem Leser ermöglichen, sich anhand einzelner ausgewählter, aber gleichzeitig auch repräsentativer Patientenakten/-verläufe ein eigenes Bild zu erarbeiten.^(x)

Fast alle im Nachfolgenden wiedergegebenen Daten und Verläufe entstammen eigenen Arbeiten bzw. sind von uns behandelte/ mitbehandelte Patienten.

Dieser Bezug auf eigene Daten und Krankheitsverläufe soll nicht heißen, dass wir allein oder dass wir überhaupt "Fundamentales" zu diesem Thema zu sagen haben bzw. dass nicht auch andere Gruppen gleichzeitig oder vor oder auch nach uns zu dem einen oder anderen Komplex Wesentliches oder auch "Besseres" geleistet, erarbeitet und geschrieben haben. Literaturrecherchen und Internetchfragen können hier bereits bei oberflächlichem Suchen weiterhelfen bzw. Klarheit schaffen.

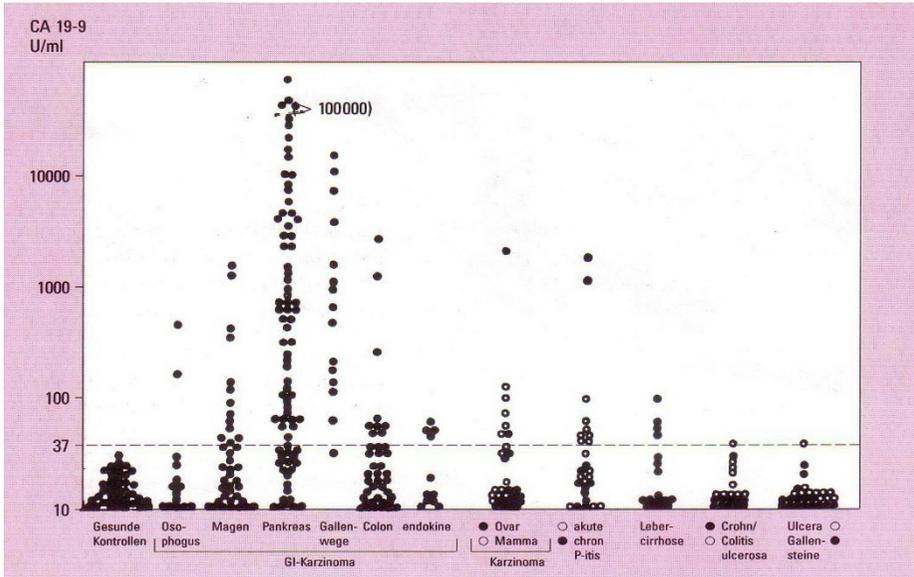
^(x) Diese Broschüre ist auch als Ergänzung des 2013 in 3. Auflage erschienenen Buches "Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse – Eine Einführung für Betroffene, ihre Ärzte und Betreuer" zu sehen (R. Klapdor, ISBN 978-3-00-043825-7, 327 S.). Auf dieses Buch sei auch bezüglich der Erklärung verschiedener Fachausdrücke verwiesen.

II) Allgemeines zum Thema CA 19-9 als "Tumormarker" für das exokrine (duktale) Pankreaskarzinom

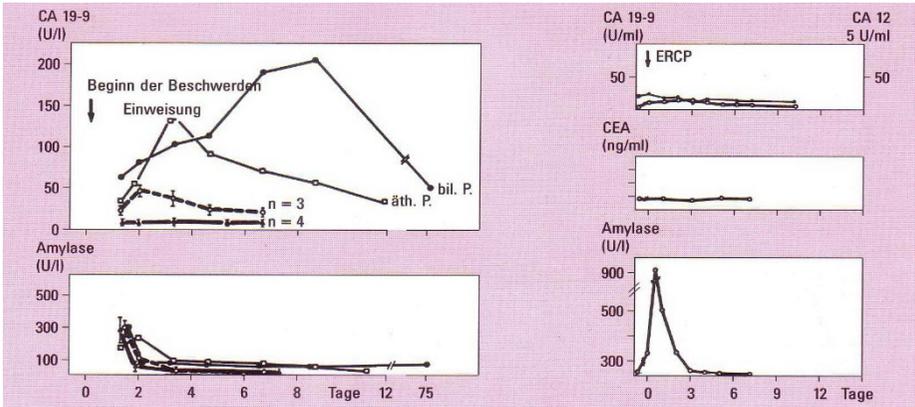
Sensitivität, Spezifität, Früherkennung

Anhand von tabellarischen Ergebnissen und Graphiken sowie 5 Kasuistiken wird in diesem Abschnitt aufgezeigt, dass das CA 19-9 keinen sog. "idealen Tumormarker" darstellt.

Das CA 19-9 findet sich im Serum nicht nur im Rahmen *einer* Tumorerkrankung in erhöhten Konzentrationen, sondern es kann bei verschiedenen Organtumoren erhöht sein. Es kann auch im Rahmen verschiedener gutartiger Erkrankungen im Serum erhöht sein, insbesondere im Rahmen von gutartigen (Begleit-)Erkrankungen des biliopankreatischen Systems. Diesbezüglich gilt es weiter zu beachten, dass z.B. im Rahmen einer Pankreatitis beobachtete transiente Anstiege des Serum CA 19-9 die Erhöhungen von Amylase und Lipase um Wochen überdauern können (vergl. Abbildung auf der Seite 13 oben).



CA 19-9 Serum-Konzentrationen bei verschiedenen gut- und bösartigen Erkrankungen (17, 1991).



Links: CA 19-9 Serumkonzentrationen bei 9 Patienten, die mit einer akuten Pankreatitis in ein Krankenhaus eingewiesen wurden (2, 1984).

Rechts: CA 19-9, CA 125 und CEA im Serum und Serum Amylase bei einem Patienten vor und nach diagnostischer ERCP (5, 1985).

Weiterhin sollte immer bedacht werden, daß die Abgabe von CA 19-9 in das Serum von Tumor zu Tumor und damit von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein kann und dass ca 5-10 % unserer Patienten kein CA 19-9 bilden.

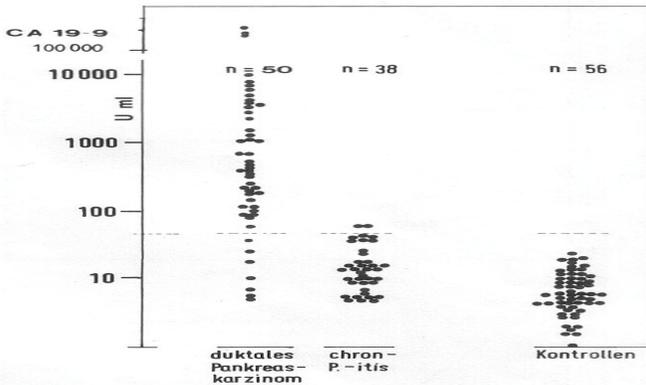
| Patienten | Patienten CA 19-9 (U/ml) | Xenotransplantate CA 19-9 (U/ml/100mg) |
|-----------|--------------------------------|--|
| W.H. | 16742 | 129 |
| I.S. | 8640 | 52 |
| E.P. | 1960 | 16 |
| R.G. | 1505 | 3,8 |
| E.L. | 429 | 4,9 |
| E.S. | 25 | 0,2 |
| I.Z. | 22 | 0,0 |

CA 19-9 im Serum von Nacktmäusen mit Xenotransplantaten von 7 verschiedenen humanen Pankreaskarzinomen im Vergleich zu den CA 19-9 Serumkonzentrationen bei den entsprechenden Patienten. Die unterschiedlichen Serumkonzentrationen bei den Patienten sind nicht nur das Ergebnis eines evtl. unterschiedlichen Tumorstadiums, sondern auch einer sehr unterschiedlichen CA 19-9 Abgabe/ Gewichtseinheit Tumorgewebe (16, 1990). Ein vergleichbares Verhalten fand sich auch für das CA 125 und das CEA.

Als Grenzwert zwischen "normalen" und "erhöhten" CA 19-9 Werten im Serum geben die meisten Assays einen CA 19-9 Wert im Serum von 37 U/ml

an. Dieser Wert errechnet sich auf der Basis einer 95%igen Spezifität (95 % der Messwerte liegen im Normalbereich, "richtig normal", in diesem Fall <37 U/ml)) für das übliche Patientenkollektiv, das nicht an einer bösartigen Erkrankung der Bauchspeicheldrüse leidet und nicht an akuten entzündlichen Erkrankungen des hepato-bilio-pankreatischen Systems.

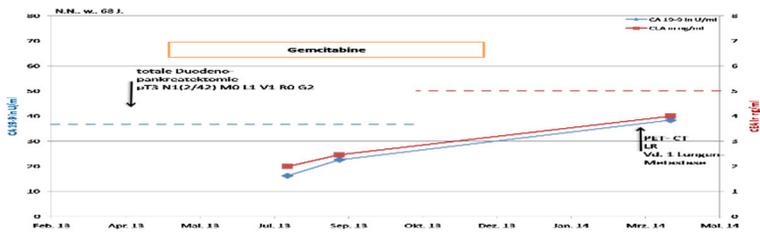
Ganz gesunde Kontrollgruppen zeigen dagegen niedrige Grenzwerte. In der nachfolgenden Abbildung z.B. liegt der Medianwert für die CA 19-9 Werte im Serum von gesunden Kontrollpersonen niedriger als der Medianwert für die Patienten mit chronisch inaktiver Pankreatitis.



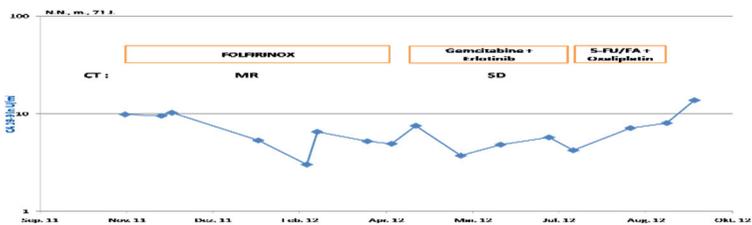
Erste eigene Untersuchungen zur Sensitivität des damals neuen Tumormarkers CA 19-9 bei Patienten mit duktalem Pankreaskarzinomen im Vergleich zu Patienten mit chronischer, inaktiver Pankreatitis und gesunden (!) Kontroll-Personen (2,1983).

Es kann also durchaus sinnvoll sein, auch auf Bewegungen innerhalb des üblicherweise anerkannten Normalbereiches bis 37 U/ml zu achten, und nicht nur danach zu sehen, ob ein CA 19-9 Wert im Serum >37 U/ml liegt oder über diesen "Grenzwert" ansteigt (vergl. auch die Abbildungen auf der nachfolgenden Seite oben).

So kann z.B. ein kontinuierlicher Anstieg des Serum CA 19-9 von z.B. 15 U/ml auf 40 U/ml Zeichen eines Rezidivs nach vorangegangener Tumor-resektion sein. Auch bei einem Ausgangswert von z. B. 20-30 U/ml CA 19-9 können im Rahmen einer Tumornachsorge Bewegungen beobachtet werden, die das Ansprechen/ Nicht-Ansprechen eines Pankreaskarzinoms auf eine Therapie mehr oder weniger gut widerspiegeln.



Beispiel eines Patienten, bei dem ein Anstieg des CA 19-9 und CEA im "Normbereich" als Ausdruck eines später im PET-CT bestätigten Rezidivs gewertet werden könnte.

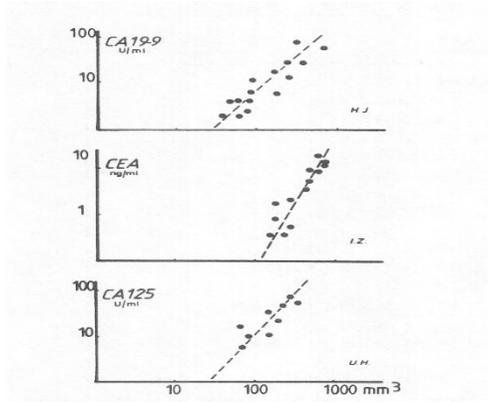


Beispiel eines Patienten, bei dem das CEA den relevanten Tumormarker für die Verlaufskontrolle des Tumorleidens (metastasiertes Pankreaskarzinom) darstellte. Trotzdem zeigt sich auch eine Bewegung im CA 19-9 Verlauf innerhalb des Normalbereiches (<37 U/ml).

Zweifelloos zeigte das CA 19-9 in den vergangenen Jahren eine im Vergleich zu anderen Organumoren besonders hohe Sensitivität für das duktales Pankreaskarzinom (Sensitivität um 80-90 % bei einer Spezifität von 95%). Dies dürfte aber nicht nur Ausdruck einer besonders hohen CA 19-9 Abgabe in das Serum von Pankreaskarzinom-Patienten sein, sondern zumindest zum Teil auch darauf, daß das duktales Pankreaskarzinom auch heute noch in der Regel erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird (13, 1989) – wie z.B. auch ein Vergleich mit den Dickdarmkarzinomen zeigt. Entsprechend hatten auch eigene erste Untersuchungen sehr früh gezeigt, dass die Sensitivität für noch kleinere Tumore (z.B. T2/3N0M0) deutlich niedriger liegt als für fortgeschrittenere Stadien (8, 1985). Haglung et al. berichteten z.B. von einer Sensitivität des CA 19-9 von 67% für das Stadium I, sowie 87% und 94% für die Stadien II-III und IV (22,1994). Wirkliche Frühkarzinome der Bauchspeicheldrüse, d.h. sehr kleine, noch auf die Pan-kreasgänge bzw. deren unmittelbare Umgebung begrenzte Tumorerläsionen, die in einem hohen Prozentsatz - z.B. analog den Frühkarzinomen des Dickdarms – noch eine kurative Operation erlauben, dürften nur in seltensten Fällen – ebenfalls z.B.

analog zu den Dickdarmkarzinomen - soviel CA 19-9 oder CEA in das Serum abgeben, dass die Serumkonzentration signifikant ansteigen.

Dafür sprachen auch unsere ersten Untersuchungen an Nacktmäusen mit Xenotransplantaten humaner Pankreaskarzinome. Das CA 19-9 stieg im Serum dieser Mäuse erst dann an, wenn das Wachstum der subkutanen Tumore auch palpatorisch fassbar war.



Korrelation der Serumkonzentrationen der Tumormarker CA 19-9, CEA und CA 125 zum Tumorvolumen bei Xenotransplantaten von drei humanen Pankreaskarzinomen auf der Nacktmaus. CA 19-9, CEA und CA 125 steigen erst im Serum an, wenn das Wachstum der Transplantate zu tasten ist (11, 1986).

Es ist aber durchaus möglich, dass das CA 19-9 bei einzelnen Patienten mit einem Frühkarzinom infolge einer Beleitpankreatitis, auch sekundär obstructiv, ansteigt und darüber zu einer noch rechtzeitigen Diagnostik führt (vergl. auch Kasuistik auf Seite 33/34).

Auch ist das CA 19-9 im Serum in den letzten Jahren zunehmend als wertvoller Parameter empfohlen worden, um praeoperativ und nicht-invasiv zwischen invasiven und benignen IPMN's zu differenzieren und darüber zur Entscheidungsfindung für/ gegen eine Operation beizutragen (z.B. S. Fritz et al.: Br J Surg 2011, 98, 104-110 oder B. Xu et al.: World J Gastroenterol 2013, 19, 1451-1457).

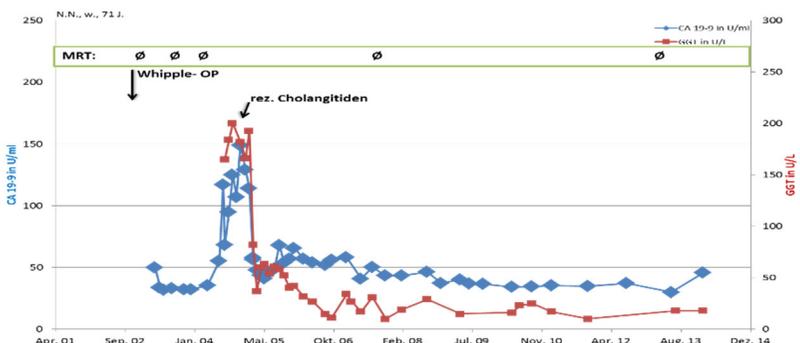
Ausgeschieden wird das Glycolipid CA 19-9 überwiegend über die Galle. Die HWZ wird in der Literatur mit 4-8 Tagen angegeben.

Wir selbst haben in den letzten Wochen bei einem Patienten beobachtet, wie das Serum CA 19-9 nach einer Segment 8-Resektion (R0) der Leber (einzige Tumorerkrankung nach Whipple-Operation Mitte 2009 nach zwischenzeitlichen 4

palliativen Chemotherapien mit jeweils CR/PR des Serum CA 19-9 (HWZ 31,30,41 Tage) mit einer initialen HWZ von ca. 30 Stunden von einem Serumwert von 4919 U/ml innerhalb von nicht mehr als 25 Tagen bis in den Normalbereich abgefallen ist.

4 Kasuistiken als Beispiele für nicht-maligne CA 19-9 Anstiege/ Erhöhungen im Serum

Eine heute **71-jährige Patientin** unterzog sich am 20.01.2003 einer Whipple-Operation zur Entfernung eines Adenokarzinoms des Pankreas. Der präoperativ erhöhte CA 19-9 Serumwert fiel nach der Operation auf 30 U/ml, d.h. in den Normbereich ab. Circa eineinhalb Jahre später kam es im Juni 2004 zu Oberbauchbeschwerden mit Anstieg der Leberwerte. Klinisch wurde eine rezidivierende Cholangitis diagnostiziert und über ca. 2 Monate behandelt. Die seit der Operation bis dahin durchgeführten MRT's des Oberbauches (März 2003, November 2003 und Juni 2004 im Rahmen der Nachsorge) hatten keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv ergeben. Am 01.08.2004 wurde dann ein CA 19-9 Wert im Serum von 117 U/ml gemessen. Auf Empfehlung stellte sich die Patientin zur Einholung einer Zweitmeinung vor. Es bestätigte sich ein erhöhter CA 19-9 Serumwert (65 U/ml, anderes Labor mit anderem Assay), der dann zeitlich etwas versetzt zu den Leberwerten (vergl. die gGT in der Abbildung) bis auf 150 U/ml Ende Dezember 2004 anstieg, um dann aber relativ schnell wieder zusammen mit den Leberwerten auf Werte etwas oberhalb des Grenzwertes abzufallen.

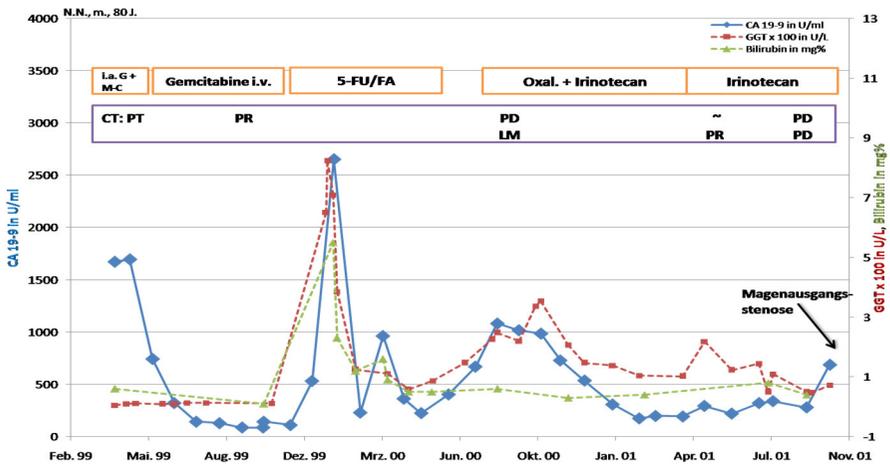


Über die nächsten 3 Jahre fielen die Blutwerte (CA 19-9 und die Leberwerte) weiter kontinuierlich und ohne weitere Schwankungen bis auf Werte unterhalb des Grenzwertes ab.

Bis heute liegen die CA 19-9 Werte im Normbereich, die weiteren regelmäßigen bildgebenden Kontrollen haben bis heute keinen Hinweis auf ein Rezidiv des Tumorleidens ergeben.

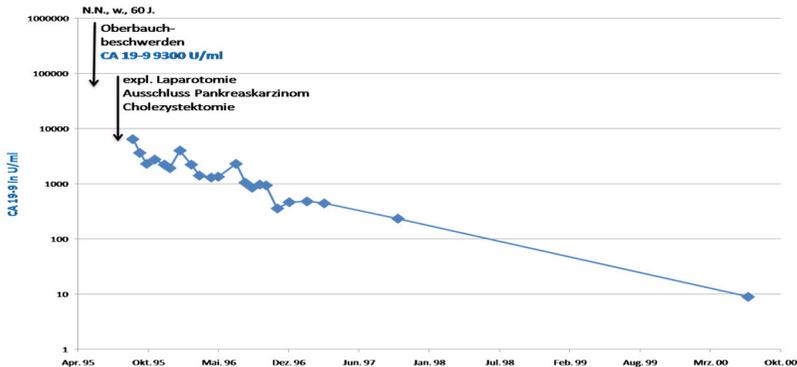
Ein heute **80-jähriger Patient** hatte seit vielen Jahren über "Magenbeschwerden" zu klagen. Seit November 1998 traten Schmerzen im Oberbauch hinzu, sowie ein bis zur Stellung der Diagnose zunehmender Körpergewichtsverlust von insgesamt 10 kg. Im März 1999 wurde mittels CT und Endosonographie ein lokal fortgeschrittenes und inoperables Pankreaskarzinom diagnostiziert. Unter 3maliger intraarterieller lokoregionaler Chemotherapie mit Gemcitabine+Mitomycin C mit nachfolgender intravenöser Gemcitabine-Monotherapie kam es zu einer partiellen Remission. Nach gut 6 Monaten stieg der CA 19-9 Wert wieder langsam an. Darauf wurde die Therapie auf 5FU/FA umgesetzt. Kurz danach kam es zu einem unerwartet steilen Anstieg des CA 19-9 auf ca. 2500 U/ml, der nach einer Cholangitis, einem Gallenwegsverschluß oder einer Pankreatitis suchen liess. Es fanden sich gleichzeitig deutlich erhöhte gGT-Werte und bei diesem Patienten auch erhöhte Bilirubinwerte infolge eines papillennahen Verschlusses der Gallenwege. Nach Stent-Einlage fiel das Bilirubin wieder in den Bereich der Ausgangswerte ab. Die gGT fiel zunächst ebenfalls schnell auf unter 100 U/ml ab, zeigte dann aber in der zweiten Hälfte des Jahres noch einmal einen vorübergehenden Anstieg, allerdings ohne gleichzeitigen Bilirubinanstieg. Das CA 19-9 fiel ebenfalls nach der Stentversorgung schnell bis auf Werte um 200 U/ml ab, aber ebenfalls nicht ganz bis in den Ausgangsbereich, und zwar infolge eines im CT Anfang September 2000 gesicherten erneuten Progresses. Der steile und hohe vorübergehende Anstieg des CA 19-9 im Dezember/Januar 2000 ist damit eindeutig auf den Verschlußikterus mit Begleitchoolangitis bis zur Stentversorgung zurückzuführen.

Unter der dann auf den erneuten Progress eingeleiteten Kombinationstherapie mit Oxaliplatin+Irinotecan kam es erfreulicherweise zu einem erneuten Ansprechen des Tumorleidens, so dass der Patient zum Zeitpunkt des erneuten Progresses Ende 2001 bereits 31 Monate die Diagnosestellung (lokal inoperables Pankreaskarzinom) überlebt hatte.



Ein weiteres Beispiel für hohe CA 19-9 Werte im Serum infolge eines Verschlüßikterus durch einen eingeklemmten papillennahen Gallengangsstein findet sich auf Seite 51.

Eine damals **57-jährige Patientin** wurde wegen über mehrere Wochen anhaltender Oberbauchbeschwerden im Juli 1995 in ein Krankenhaus eingewiesen. Unter Einsatz der damaligen bildgebenden Diagnostik, Endoskopie, Röntgen- und Labor- Untersuchungen, wurde keine Ursache gefunden. Allerdings fand sich ein CA 19-9 Wert im Serum von 9450 U/ml, auch in der Wiederholung. Bei der nachfolgenden Laparotomie - wegen Verdachts auf bzw. zum Ausschluß eines Pankreaskarzinoms - wurde kein pathologischer Befund im Abdomen gefunden. Der Eingriff wurde mit einer Cholecystektomie abgeschlossen. Die Suche nach HAMA's blieb erfolglos. Ebenso fand sich kein Hinweis auf eine rheumatische Erkrankung, anamnestisch auch kein Hinweis auf besondere alternative Therapien/ Kuren/ Maßnahmen. Die CEA, CA 125 und CA 15-3 Konzentrationen lagen im Normbereich, auch während des nachfolgend geschilderten weiteren Verlaufes. Für einige weitere Monate litt die Patientin noch unter leichten Oberbauchbeschwerden. Dann klangen diese ab. Überraschenderweise fielen auch die CA 19-9 Serumkonzentrationen kontinuierlich ohne weitere



therapeutische Maßnahmen langsam, aber eben kontinuierlich ab, bis in einer Kontrolle im Juli 2000 CA 19-9 Werte im Normbereich gemessen wurden (s. auch 25, 2003).

Letztlich bleibt damit die Ursache für den sehr hohen CA 19-9 Anstieg im Juli 1995 auch im Nachhinein ungeklärt. Eine bis heute über die vergangenen 30 Jahre für uns einzigartige Beobachtung.

Kurioserweise stellte sich der Ehemann der Patientin, damals 70 Jahre alt, Anfang 1997 wegen eines seit mehreren Wochen zunehmenden Durstgefühls und zunehmender Mundtrockenheit vor, ohne Angabe von Oberbauchbeschwerden. Im Labor fand sich ein therapiebedürftiger Diabetes mellitus. Das CA 19-9 lag im Serum < 3 U/ml, das CEA im Serum bei 1,3 ng/ml. Im gleichzeitig durchgeführten Oberbauchsonogramm fand sich ein ca 1,5 cm großes echoarmes Areal im Pankreaskorpus, das sich in der nachfolgenden weiteren bildgebenden Diagnostik und in der nachfolgenden Laparotomie als duktales Pankreaskarzinom herausstellte, und, evtl. auch angesichts der zügigen Diagnostik, noch in kurativer Intention reseziert werden konnte – wenn auch, langfristig gesehen, nicht kurativ.

Abschließend sei noch erwähnt, dass in sehr seltenen Einzelfällen auch leicht, aber auch über Jahre konstant erhöhte CA 19-9 Werte, z.B. zwischen 40 - 60 oder zwischen 70 - 100 U/ml, bei sonst gesunden Personen beobachtet wurden (ein Phänomen, das auch vom CEA bekannt ist).

Ein heute **63-jähriger Patient** litt seit Jahren an einer chronisch rezidivierenden Pankreatitis. In den Jahren 2011 und 2012 lagen die CA 19-9

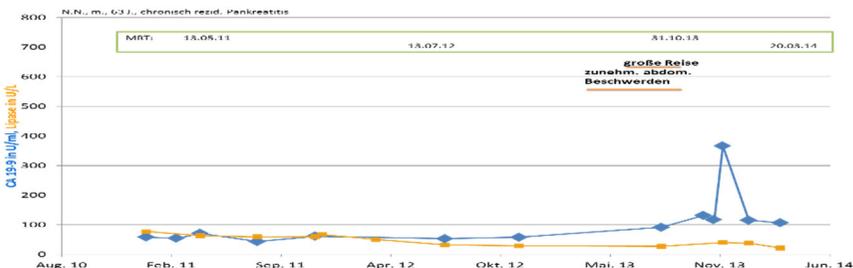
Werte im Serum zwischen 50 - 70 U/ml ohne Hinweis auf einen Tumor in der Bildgebung oder in der Endosonographie. Die jeweiligen CEA Werte lagen immer im Normbereich. Die Amylase- und Lipasewerte im Serum fielen über den gleichen Zeitraum von 68 auf 55 U/ml bzw. von 78 auf 30 U/ml kontinuierlich ab, wohl als Zeichen eines langsamen "Ausbrennens" der Pankreatitis.

Im August 2013 traten zunächst leichte Oberbauchbeschwerden auf, die sich während einer mehrwöchigen Reise vorübergehend verstärkten, um dann zum November/Dezember wieder abzuklingen.

Bei der Wiedervorstellung nach Ende der Reise war das CA 19-9 im Serum – ohne begleitende CEA Änderungen – auf 132, dann 117 bzw. 14 Tage später auf 366 U/ml angestiegen, bei gleichzeitigem erneuten leichten Anstieg der Serum-Lipase. Trotzdem wurden eine Kontroll-MRT und eine Kontroll-Endosonographie veranlasst.

Im MRT zeigten sich - seit Juli 2012 unverändert - ein langstreckig erweiterter Ductus wirsungianus, eine relevante Stenose im Pankreaskopf sowie peripankreatische Lymphknoten bis zu 7 mm. In der Endosonographie zeigten sich unverändert ein erweiterter Pankreasgang (8mm), eine Engstellung des Ductus wirsungianus im Kopfbereich über 1 cm mit Konkrementen im Gang. Der Pankreaskopf war homogen mit Verkalkungen durchsetzt. Kleine Pseudozyste zum Duodenum hin (1cm). FNP negativ. Keine Änderung zu den Vorbefunden. In den weiteren Kontrollen fielen das CA 19-9 und die Lipase wieder in den Bereich der Ausgangswerte bzw. in Richtung auf die Ausgangswerte ab.

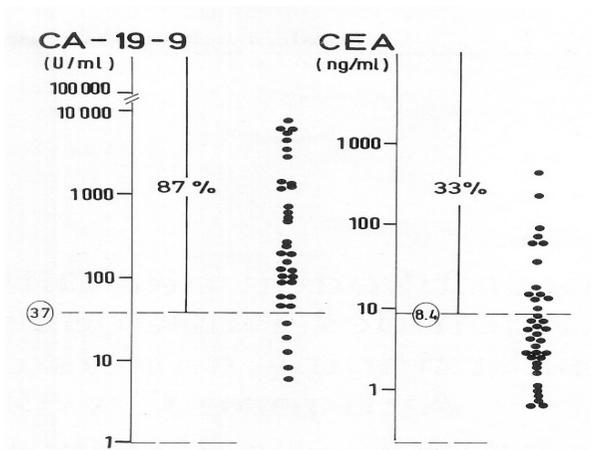
Der vorübergehende Anstieg des Serum CA 19-9 auf 366 U/ml kann damit nach dem bisherigen Verlauf zunächst als Folge eines Schubes der bekannten chronisch rezidivierenden Pankreatitis angesehen werden. Nach der Abbildung auf Seite 13 oben kann ein Anstieg des CA 19-9 im Rahmen einer entzündlichen Erkrankung der Bauchspeicheldrüse bekanntlich Wochen über die Normalisierung der Lipase und Amylase andauern.



CA 19-9 im Serum im Vergleich zum CEA

Die in diesem Abschnitt dargestellten Tabellen und Kasuistiken zeigen, dass das Serum CA 19-9 im Vergleich zum Serum CEA im allgemeinen den sensitiveren "Tumormarker" für das Pankreaskarzinom darstellt. Im Einzelfall kann jedoch auch einmal das CEA der einzige sensitive Tumormarker für die Verlaufskontrolle des duktales Pankreaskarzinoms sein.

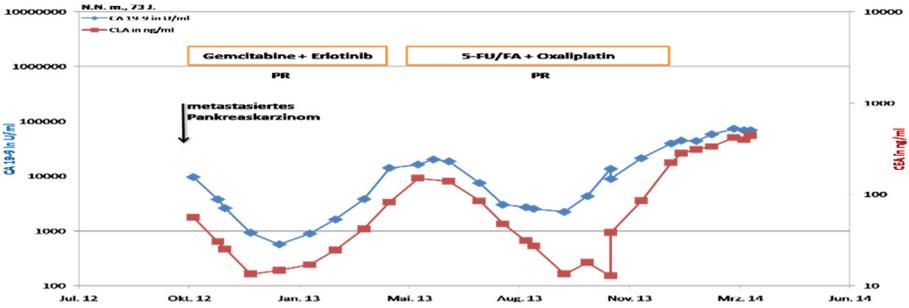
Im Allgemeinen ist zu empfehlen, initial beide Tumormarker simultan zu bestimmen. Die Sensitivität der Tumormarker im Rahmen der Diagnose eines duktales Pankreaskarzinoms erhöht sich dadurch um 5-10 % im Vergleich zur alleinigen CA 19-9 Bestimmung.



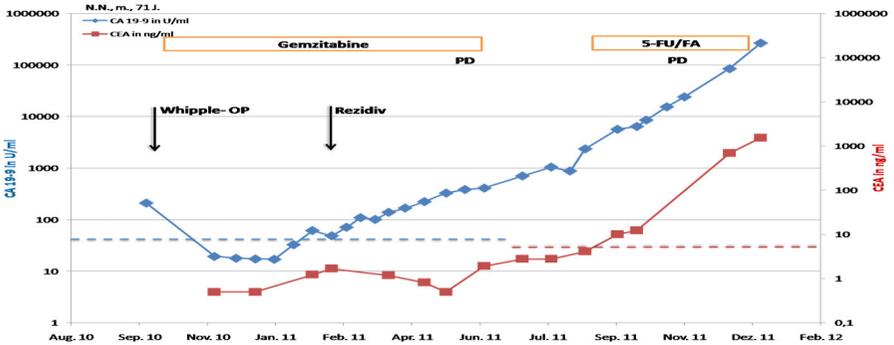
Erste eigene Untersuchungen zur Sensitivität des CA 19-9 im Serum im Vergleich zum Serum CEA bei Patienten mit exkretorischem Pankreaskarzinom (8,1985). Die eingetragenen Grenzwerte entsprechen der damaligen 95% Spezifität.

Insbesondere sollte das CEA aber bei all den Patienten gemessen werden, bei denen das CA 19-9 initial, praeoperativ oder vor dem Beginn einer adjuvanten/palliativen Tumorthherapie im Normbereich liegt.

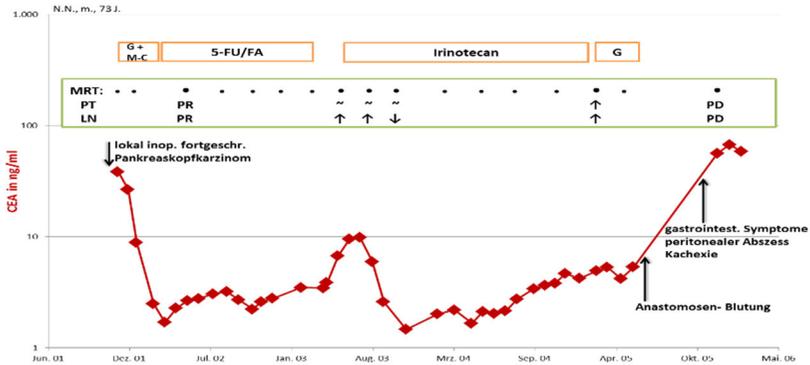
Die nachfolgenden 3 Kasuistiken zeigen beispielhaft einen Patienten mit einem übereinstimmenden Verlauf von CA 19-9 und CEA im Serum sowie jeweils einen Patienten, bei dem das CA 19-9 bzw. das CEA den führenden Tumormarker im Serum darstellen.



Beispiel eines nahezu gleichlaufenden Verhaltens von CA 19-9 und CEA im Serum eines Patienten mit fortgeschrittenem Pankreasschwanzkarzinom während einer palliativen Chemotherapie mit Gemcitabine + Erlotinib (PR) bzw. mit 5FU/Folinsäure + Oxaliplatin (PR).



Beispiel eines Patienten, bei dem das CA 19-9 den sensitiveren Tumormarker im Vergleich zum CEA darstellt. Das CA 19-9 zeigt das Tumorzidiv mehrere Monate früher an als der nachfolgende Anstieg des CEA im Serum.

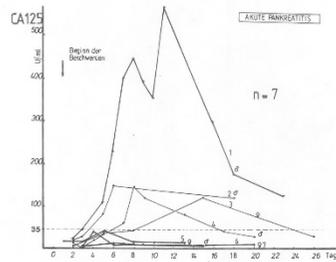
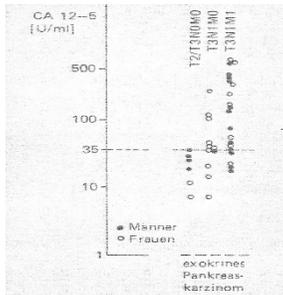


Beispiel eines Patienten mit einem lokal inoperablen Pankreaskarzinom, bei dem das CEA der führende Tumormarker für die Verlaufskontrolle war. Bei diesem Patienten mit einer Überlebenszeit von mehr als 4 Jahren seit Stellung der Diagnose Ende 2001 gab das CEA die Tumorantworten auf eine i.a. Chemotherapie mit Gemcitabine+Mitomycin C bzw. später auf die Therapie mit Irinotecan richtig wieder. Das CA 19-9 blieb dagegen über den gesamten Zeitraum der Nachsorge von mehr als 4 Jahren immer im Bereich zwischen 30-40 U/ml. Diesem Patienten war nach der explorativen Laparotomie Ende 2001 empfohlen worden, sich keiner Chemotherapie zu unterziehen, sondern die nach der Diagnosestellung angeblich noch zu erwartenden verbleibenden 3 bis 5 Monate seines Lebens soweit möglich mit Reisen etc. zu genießen. Dieser Patient kam damals über die Einholung einer Zweitmeinung zur Chemotherapie.

Noch ein Wort zu weiteren Tumormarkern:

CA 125: In der Abbildung auf Seite 16 unten ist auch ein Xenotransplantat eines humanen Pankreaskarzinoms auf der Nacktmaus gezeigt, das als führenden Tumormarker das CA 125 in das Serum abgegeben hat, einen Tumormarker, der gleichzeitig mit dem CA 19-9 1983 in die Klinik eingeführt wurde und auch heute noch den Tumormarker der ersten Wahl für das Ovarialkarzinom darstellt. Das CA 125 ist ebenso wenig wie das CA 19-9 ein "idealer" Tumormarker. Das CA 125 findet sich nicht nur bei Ovarialkarzinomen im Serum erhöht, sondern auch z.B. beim Pankreaskarzinom (siehe Abbildung auf nachfolgender Seite links (2, 1983)), ebenfalls können die CA 125 Werte im Rahmen gutartiger Erkrankungen erhöht sein

bzw. vorübergehend ansteigen, z.B. im Rahmen akuter Cholangitiden oder Pankreatitiden (siehe nachfolgende Abbildung rechts (2, 1983)).



CA 125 im Serum in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Patienten mit Pankreaskarzinomen (links) und im Verlauf von akuten Pankreatitiden (rechts)(vergl. auch CA 19-9 im Verlauf akuter Pankreatitiden auf S. 13).

Im Zweifelsfall kann es daher z. B. bei normalen Werten für das CA 19-9 und das CEA auch einmal sinnvoll sein, das CA 125 im Serum zu bestimmen, um einen serologischen Marker für ein Pankreaskarzinomleiden zu finden.

Unmittelbar postoperativ muß das CA 125 aber zurückhaltender interpretiert werden als z.B. das CA 19-9, da große abdominelle Operationen (wohl die anschließenden regenerativen Prozesse) vorübergehend zu einer Erhöhung der Serumspiegel des CA 125 führen können.

CA 50: Von einigen Autoren wird auch das CA 50 als weiterer Marker empfohlen, wenn die Serumwerte für das CA 19-9 und CEA im Normbereich liegen. Das CA 50 soll unabhängig vom Lewis-Blut-gruppen-system exprimiert und in das Serum abgegeben werden. Das CA 50, das ansonsten vergleichbare Werte zum CA 19-9 ergeben soll, soll daher auch bei einigen Patienten erhöht im Serum nachgewiesen werden können, bei denen das CA 19-9 nicht erhöht ist.

CA 72-4: Das ebenfalls zur Gruppe der Glykosphingolipidmarker gehörende CA 72-4, das beim Magenkarzinom neben dem CEA einen relevanten Tumormarker darstellt, spielt beim Pankreaskarzinom, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle.

TPS: In tierexperimentellen Untersuchungen an Nacktmäusen mit Xenotransplantaten humaner Pankreaskarzinome stellte sich das TPS als

nahezu idealer Tumormarker dar (19, 1992). Beim Menschen hat es sich jedoch wegen der niedrigen Spezifität nicht durchsetzen können.

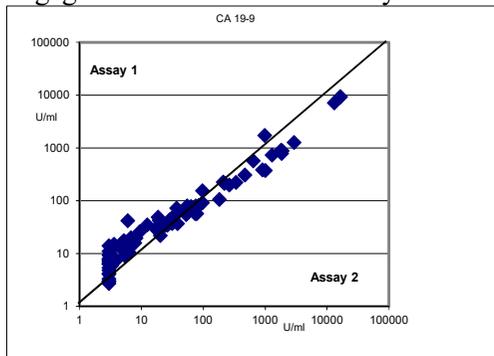
Nachweisverfahren

Heute werden von verschiedenen Herstellern Assay-Systeme zur Bestimmung des CA 19-9 im Serum angeboten, einschließlich der für das kleinere Labor oder für das Großlabor geeigneten Halbautomaten oder Vollautomaten.

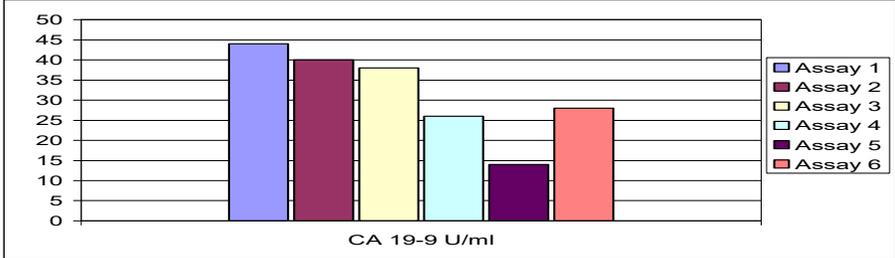
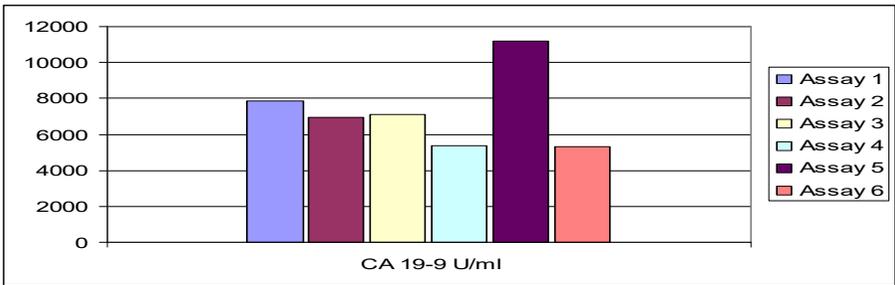
In der Regel erfüllen diese verschiedenen Halbautomaten oder Vollautomaten die methodischen Voraussetzungen und die Standardkriterien, die an die Durchführung derartiger Assays gestellt werden.

Die verschiedenen Geräte bzw. Assays der verschiedenen Hersteller können aber unterschiedlich hohe absolute Werte messen (siehe die Abbildungen auf der nachfolgenden Seite), da es für das CA 19-9 bisher keinen exakt definierten Standard gibt. Die verschiedenen Hersteller versuchen vielmehr, ihren Assay derart auszurichten, dass die Werte ihres Assays mit den Werten eines gewählten Standard-Assays soweit wie möglich vergleichbar sind.

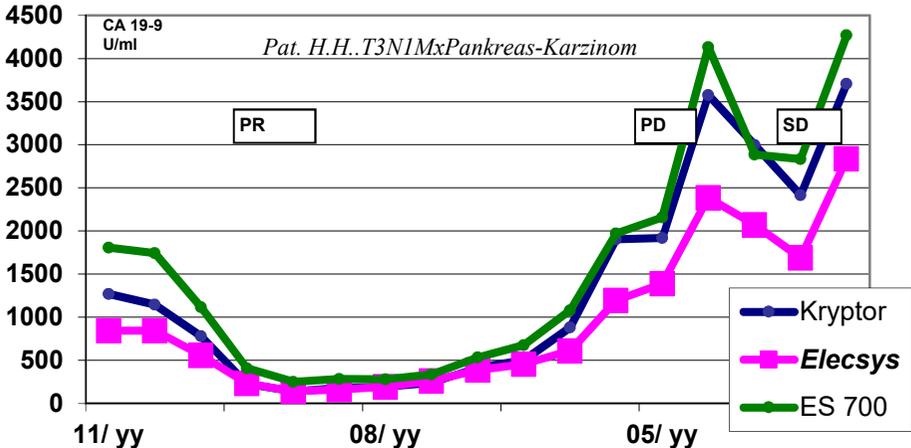
In der nachfolgenden Abbildung zeigt der Assay 2 z.B. im Vergleich zum Assay 1 unterhalb von CA 19-9 Werten von 70-80 U/ml die Tendenz zu niedrigeren CA 19-9 Werten im Vergleich zum Assay 1, um dann unterhalb von ca. 10 U/ml CA 19-9 die Werte nicht mehr zahlenmäßig, sondern nur noch mit $< ..$ U/ml anzugeben. Oberhalb von 100 U/ml liegen die CA 19-9 Werte des Assay's 2 dagegen über den mit dem Assay 1 ermittelten Werten.



Vergleich der mit 2 aktuell angebotenen Testsystemen verschiedener Hersteller gemessenen Serum CA 19-9 Werte.

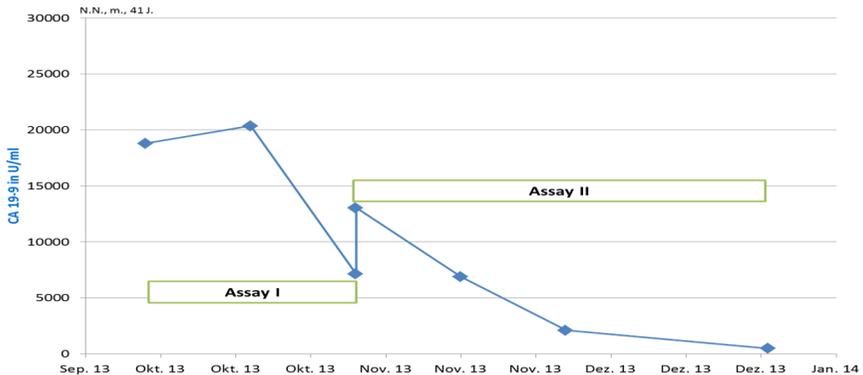


Ca 19-9 Werte in 2 Serumproben (CA 19-9-Konzentration ca. 25 U/ml (unten) bzw. ca. 6000 U/ml (oben)), bestimmt mit jeweils 6 verschiedenen Assays (29, 1. Auflage 2001)).



Verlauf des Serum CA 19-9 bei einem Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom vor und unter Effizienz Orientierter Sequentieller Poly-Chemotherapie (EOSPC), mit den Assays von 3 verschiedenen Herstellern gemessen: trotz quantitativ von einander abweichender Serumkonzentrationen geben alle drei den Verlauf über die Zeit in vergleichbarer Weise wieder (29, 1. Auflage 2001)).

Es kommt daher auch im Rahmen der Pankreas-Onkologie im allgemeinen nicht so sehr darauf an, mit welchem Assay das CA 19-9 im Serum gemessen wird. Wichtig ist vielmehr, dass immer mit dem gleichen Assay im Verlauf einer Tumorerkrankung gemessen wird. Denn bei einem Wechsel des Herstellers während eines Verlaufes können Sprünge im CA 19-9 Verlauf im Serum auftreten, sowohl nach oben als auch nach unten, die – ohne Kenntnis eines Methodenwechsels – zu Interpretationsproblemen führen könnten.



Beispiel für einen CA 19-9 Verlauf im Serum eines Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinomleiden, bei dem im Verlauf der Nachsorge vom Labor der Assay/ Hersteller gewechselt wurde.

Ein anderes aktuelles Beispiel ist ein heute **67-jähriger Patient**, bei dem seit Anfang 2014 ein Rezidiv eines Pankreaskarzinoms mit Gemcitabine + Oxaliplatin behandelt wird. Darunter fiel das CA 19-9 im Assay des Labors des damaligen Onkologen zwar von 187 U/ml (Januar 2014) auf heute (April 2014) 76 U/ml ab, blieb aber im pathologisch erhöhten Bereich; in einem Assay eines Referenzlabors fielen die Werte dagegen von 120 U/ml auf 18 U/ml, d.h. bis in den Normalbereich ab.

Lässt sich ein Wechsel des Herstellers oder eines Labors nicht vermeiden, sollten daher immer ein oder zwei Serumproben sowohl mit dem "alten" als auch mit dem "neuen" Assay-System gemessen werden, entweder prospektiv gleichzeitig, oder unter Zuhilfenahme früherer Proben aus einer sog. 2Serumbank“.

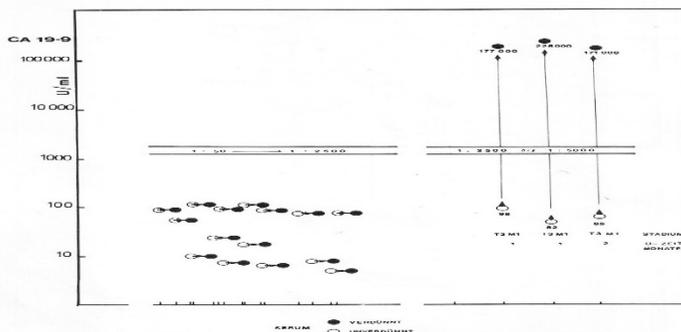
Um evtl. Fehlinterpretationen von Laborbefunden durch den Einsender zu vermeiden, wird seit Jahren empfohlen, dass die Laboratorien mit dem aktuellen Tumormarker-Wert auch immer das Gerät/den Hersteller im Befund angeben und mit jedem neuen Wert auch immer den bisherigen Verlauf tabellarisch oder als Graphik mitgeben.

Auch hier gibt es allerdings in seltenen Fällen Missgeschicke. So hat ein zertifiziertes Großlabor kürzlich über mehrere Wochen hinter die mitgeteilten CA 19-9 Werte eine falsche Angabe zum Gerät und damit auch zum Grenzwert mitgeteilt bzw. Ausdrucke der Verläufe mitgeschickt, die nicht alle Werte umfassten, und damit Anlaß zu Fehlinterpretationen eines mit dem jeweiligen Patientenverlauf nicht vertrauten Einsenders hätten geben können.

High Dose Hook Effekte / HAMA's

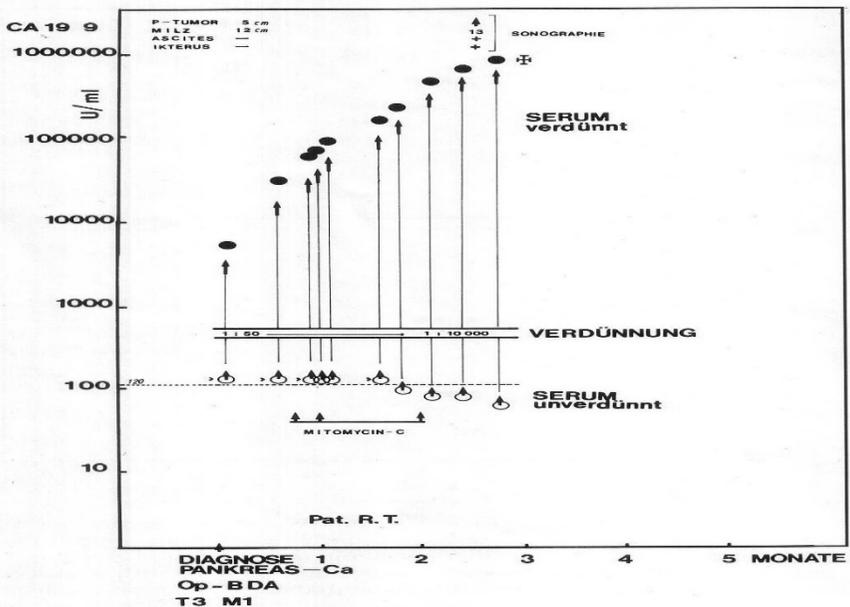
Von einem High Dose Hook Effekt spricht man, wenn – vom Hersteller zu Hersteller unterschiedlich – sehr hohe Serumkonzentrationen des CA 19-9 zu Störungen der Abläufe innerhalb eines Assay-Ansatzes führen können, die in sog. falsch niedrigen bzw. falsch normalen Werten resultieren.

Bei erheblicher Diskrepanz zwischen der Klinik und den CA 19-9 Werten im Serum kann es daher sinnvoll sein, die Messungen in verdünnten Serumproben zu wiederholen, da durch ausreichende Verdünnung evtl. Störeffekte durch sehr hohe CA 19-9 Konzentrationen im unverdünnten Serum ausgeglichen werden können.



Nachweis von High Dose Hook Effekten bei 3 von 18 Patienten mit weit fortgeschrittenen duktalem Pankreaskarzinomleiden, aber "normalem", d.h. falsch-normalem CA 19-9 in unverdünnt gemessenen Serumproben dieser Patienten (2, 1984). o=Werte vor Verdünnung

Die nachfolgende Abbildung auf dieser Seite zeigt unseren ersten Patienten mit einem High Dose Hook Phänomen im Verlauf seiner Tumorerkrankung (ausgedehntes hepatisch metastasiertes Pankreaskarzinom). Unter einer Therapie mit Mitomycin C fielen die im unverdünnten Serum mit > 120 U/ml angegebenen CA 19-9 Werte innerhalb weniger Wochen in den Bereich der damaligen Eichkurve (bis 120 U/ml) ab. (Damals gab es noch keine Halb- oder Vollautomaten mit automatischer Verdünnung; der CA 19-9 Assay war von Centacor/IDWCIS gerade eingeführt worden, es gab noch "Nachschubprobleme"). Da die bildgebenden Verfahren aber einen Progress der Leber-metastasierung zeigten, wurden dann doch alle Proben noch einmal nach entsprechender Verdünnung durchgemessen (Vorteile einer "Serumbank"). Es bestätigte sich ein High Dose Hook Phänomen. Die CA 19-9 Werte in den verdünnten Serumproben waren bereits initial sehr hoch und stiegen unter der Therapie kontinuierlich weiter an. Nach Verdünnung der Serumproben entsprach der Verlauf der CA 19-9 Werte im Serum damit dem klinischen Verlauf. Der Abfall der CA 19-9 Werte unter der laufenden Therapie in den Bereich der Eichkurve (< 120 U/ml) in den primär unverdünnt gemessenen Proben entsprach damit leider nicht einer günstigen Tumorantwort auf die Chemotherapie, sondern einem High Dose Hook Effekt. (2, 1984).



**III) Kasuistiken zum Thema:
CA 19-9 im Serum als Tumormarker**

Früherkennung

Wird die Frühdiagnose von Pankreaskarzinomen definiert als Diagnose eines duktales oder exokrinen Pankreaskarzinoms zu einem Zeitpunkt, zu dem – in Analogie zum Dickdarmkarzinom – ca. 80-90% der Patienten geheilt werden können, so sind wir davon derzeit noch weit entfernt.

Eine derartige Definition der "Frühdiagnose" dürfte wohl voraussetzen, dass intraduktale Tumore bzw. Tumore, die sich nur wenig über das Gangsystem in das umliegende Pankreasgewebe ausgebreitet haben, zuverlässig erkannt werden können (13, 1989).

Die damit verbundenen diagnostischen Probleme hat die moderne bildgebende Diagnostik, einschließlich der MRCP (Magnet Resonanz Cholangio-Pankreatikographie), bisher ebenso wenig lösen können, wie die Bestimmung sogenannter Tumormarker im Blut. Das CA 19-9 im Serum kann wohl auch einmal im Rahmen sehr kleiner Tumore über 37 U/ml erhöht sein, dann aber wohl eher infolge tumorbedingter prästenotischer Aufweitungen des Gangsystems mit mehr oder weniger umschriebener Begleitpankreatitis als infolge einer erhöhten CA 19-9 Abgabe in das Serum durch die Tumorerläsionen.

Möglicherweise kann die Rate der Entdeckung derartiger Frühstadien durch intensiviertere Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik im Rahmen heute anerkannter Vorstufen des duktales Pankreaskarzinoms (IPMN vom Hauptstamm, muzinöse zystische Neoplasie) verbessert werden. Informationen sind hier möglicherweise von Vorsorge-Studien z.B. für Personen mit familiärer Pankreas-Krebsbelastung, wie an der Universität Marburg, zu erwarten (s. auch unter 29, 2013, Seite 199-291).

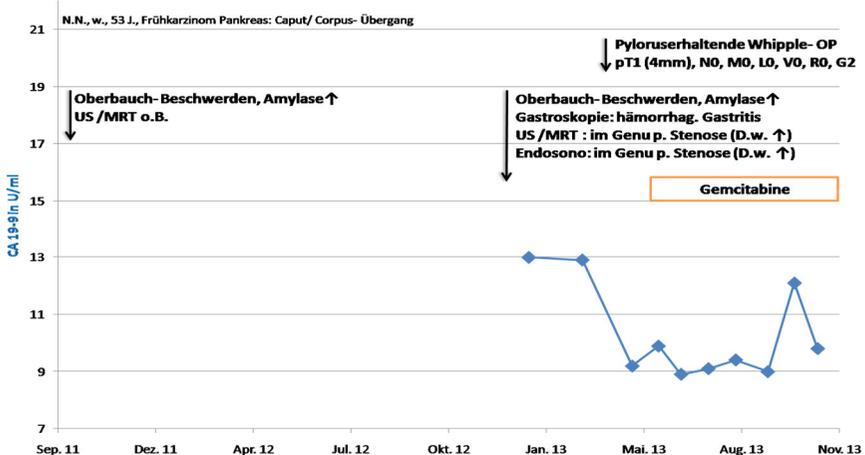
Die Problematik der Frühdiagnostik des duktales Pankreaskarzinoms sei anhand der beiden nachfolgenden Kasuistiken angedeutet.

Eine **51-jährige Patientin**, bei der im Januar 2014 ein Frühkarzinom des Pankreas kurativ reseziert werden konnte, war Ende 2011 in ärztlicher Behandlung wegen Oberbauchbeschwerden. Die Amylase- und Lipasewerte

waren erhöht. US und MRT ergaben einen unauffälligen Pankreasbefund (auch retrospektiv), die Tumormarker CA 19-9 und CEA lagen im Normbereich. Gastroskopisch wurde eine Gastritis festgestellt und behandelt.

Im November 2012 traten erneut Oberbauchbeschwerden auf. Gastroskopisch wurde eine hämorrhagische Gastritis festgestellt und behandelt. Mitte Dezember war erneut die Amylase im Serum erhöht (231 U/ml). CEA und CA 19-9 lagen erneut im Normbereich. In der Sonographie, im CT und in der MRT fand sich jetzt - bei bekanntem Pankreas divisum - eine kurzstreckige Einengung des Pankreashauptganges im Übergang Kopf/ Corpus, mit Erweiterung des praestenotischen Gangsystems auf ca. 6 mm. Die Endosonographie vom 11.01.2013 bestätigte die Einengung bei sonst glattem Gangsystem. Zusätzlich wurde in der Endosonographie eine fragliche Strukturunregelmäßigkeit im Bereich des Kalibersprunges gesehen. Da der Befund in einer kurzfristigen Kontroll-Sonographie konstant blieb, wurde von den Chirurgen ergänzend eine ERCP mit Bürstenzytologie veranlasst. Die ERCP bestätigte den Kalibersprung mit praestenotischer Erweiterung des Ductus wirsungianus bei sonst glattem Gangsystem, die Bürstenzytologie ergab einen PAP V - Befund eines Adenokarzinoms.

Die anschließende Laparotomie mit einer den Pylorus erhaltenden Whipple-Operation ergab ein Frühkarzinom des Pankreas: pT1(überwiegend pTis), L0, V0, PN0(0/29), G2, T0) mit PanIN-Läsionen 2 bis 3 bis zur invasiven Komponente, 4mm im Durchmesser. Zusätzlich fanden sich peripankreatische kryptische Fettgewebsnekrosen und periductale Fibrosen auch im praestenotischen Ductus wirsungianus.



Bei der Patientin wurde trotz des Frühstadiums eine adjuvante Chemo-therapie mit Gemcitabine in der üblichen, allgemein empfohlenen Dosierung durchgeführt. Die Patientin ist bis heute rezidivfrei. Auch im weiteren Verlauf kam es zu keinen nennenswerten Bewegungen im Verlauf der Tumormarker im Serum.

Ein damals **46-jähriger Patient** wurde im Dezember 2009 mit dem Bild einer akuten Pankreatitis, am ehesten wohl alkoholbedingt, in ein Krankenhaus überwiesen. Einige Jahre zuvor war er schon einmal wegen einer alkoholinduzierten Pankreatitis in stationärer Behandlung. Amylase und Lipase im Serum waren jetzt im Dezember 2009 erneut erhöht, das CA 19-9 und/oder CEA wurden zunächst wohl nicht gemessen. Im Sonogramm war eine verwertbare Beurteilung der Bauchspeicheldrüse wegen Luftüberlagerung nicht möglich.

In der daraufhin veranlassten MRCP vom 13.01.2010 wurde eine Stenose des Pankreasganges im mittleren Drittel mit praestenotischer Gangerweiterung beschrieben. Zusätzlich fand sich eine Verplumpung von Corpus und Cauda wie bei abgelaufener Pankreatitis. Kein Hinweis auf eine solide Raumforderung. Das Bild passe zur postentzündlichen Strikturen, sollte jedoch kontrolliert werden.

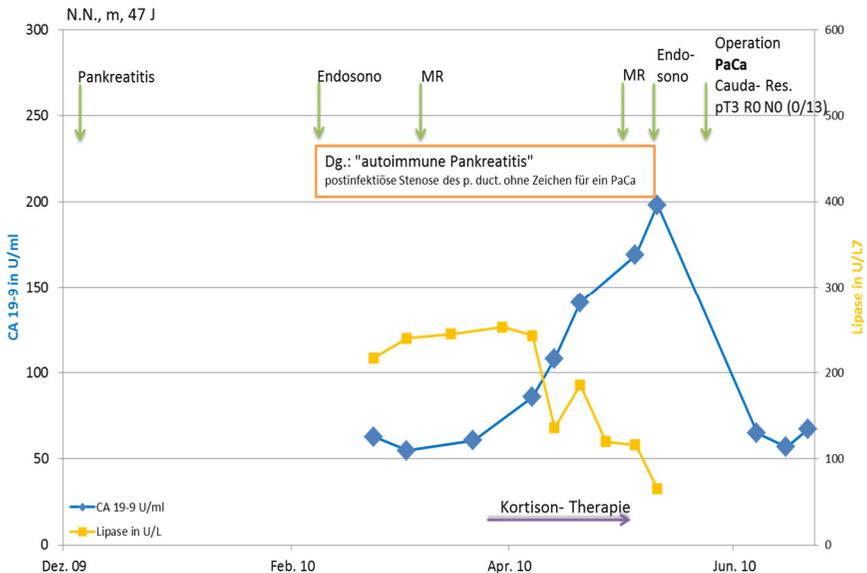
Nach Entlassung wird der Patient im Verlauf des Januars 2010 dann erneut mit Oberbauchbeschwerden und mit erhöhten Amylase- und Lipasewerten eingewiesen. In der jetzt ergänzend durchgeführten Endosonographie wird ein unregelmäßig konturierter Ductus wirsungianus im Corpus über einen Bereich von 2,5 mm beschrieben. Keine Verkalkungen. Intra- und periduktal keine echodichten Reflexe. Das übrige Pankreas zeige eine Struktur, die typisch sei für eine Autoimmunpankreatitis. An dieser Diagnose gebe es keine Zweifel.

Nach Überweisung zur Cortisontherapie Anfang März 2010 wurde die Diagnose überprüft: Amylase und Lipase erneut erhöht, in der Kontroll-MRCP vom 09.03.2010 unverändertes Bild gegenüber der Voruntersuchung. Das am 23.02.2010 erstmalig gemessene CA 19-9 im Serum war mit 63 U/ml zunächst zwar leicht erhöht, schien in der Kontrolle am 05.03.2010 aber eine leicht abfallende Tendenz (54 U/ml) zu zeigen. Das CEA war in allen Bestimmungen, auch im weiteren Verlauf im Normbereich, ebenso die Leberwerte gGT, SGOT und SGPT. Daraufhin wurde eine Cortisontherapie in üblicher Dosierung eingeleitet. Die Amylase- und Lipase-Werte zeigten darunter eine Normalisierungstendenz, das Ca 19-9 dagegen überraschen-derweise einen Anstieg bis auf 200 U/ml Anfang Mai. Dieser Anstieg des CA 19-9 hatte Ende

April eine kurzzeitige Kontrolle von MRT und Endosono-graphie veranlaßt. Die MRCP zeigte jetzt - erneut ohne Hinweis auf einen umschriebenen Parenchymbefund - eine progrediente Erweiterung des Gangsystems distal der Einengung. Es wurde ein intraduktaler Tumor dis-kutiert. In der Kontroll-Endosonographie wurde ein jetzt 1cm langes Areal beschrieben, in dem, echogleich zur Umgebung, kein Gangsystem darstellbar war, gleichzeitig aber eine Zunahme des Aufstaus.

Daraufhin wurde der Entschluß zur Laparotomie gefasst. Es wurde eine Pan-kreasschwanzresektion mit Splenektomie durchgeführt. Der Pathologe fand ein 2 cm im Durchmesser messendes derbes Areal, das histologisch einem mäßig differenzierten Adenokarzinom entsprach: pT3, R0, N0 (0/13), Mx. Im Pankreasgewebe außerhalb des Tumorbereiches fanden sich zusätzlich ausgeprägte Fibrosen.

Die adjuvant eingeleitete Gemcitabine-Therapie musste nach wenigen Monaten wegen der Diagnose eines Rezidivs auch in der bildgebenden Diagnostik umgesetzt werden. Da das CA 19-9 trotz R0-Resektion nicht in den Normalbereich abgefallen war, war allerdings schon in der postoperativen Phase anzunehmen, dass die Resektion nicht kurativ hatte durchgeführt werden können (vergl. auch die Ausführungen auf Seite 58 ff.)



Frühzeitigere Diagnose

Im Gegensatz zur eigentlichen Frühdiagnostik scheint eine frühzeitigere Diagnostik von duktalem Pankreaskarzinomen bereits heute häufiger möglich.

Auch heute werden Pankreaskarzinome noch zu über 50% erst im metastasierten Stadium diagnostiziert. Entweder werden die Beschwerden vom Patienten Wochen oder Monate nicht ernst genommen oder überspielt, oder Ärzte denken an bzw. behandeln zunächst über Wochen und Monate auf Erkrankungen des Magens, der Gallenwege/-blase oder der Wirbelsäule, bevor sie an Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse denken.

Dem kommt entgegen, dass die Erst-Symptome eines Pankreaskarzinoms in der Regel - abgesehen von einer Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten (Ikterus) infolge einer tumorbedingten Abflussbehinderung der Galle – unspezifisch sind, wie z.B.

- ein ungewollter Körpergewichtsverlust (z.B. infolge der exkretorischen Pankreasinsuffizienz) mit oder ohne Änderung des Stuhlverhaltens, und/oder
- ein Appetitmangel, und/ oder
- Oberbauchbeschwerden und/ oder Rückenbeschwerden, jeweils allein oder auch simultan, oder
- eine sich neu manifestierende oder verschlechternde diabetische Stoffwechsellage, oder auch einmal
- eine paraneoplastische Thrombose/Embolie.

Diese Erst-Symptome sind unspezifisch, nicht pathognomonisch für ein Pankreaskarzinom, sie entwickeln sich meist schleichend – sie sind keine Früh-symptome im früher bereits definierten Sinne.

Hier scheint zur Zeit Abhilfe nur dadurch möglich, dass - zumindest bei Patienten in einem Alter von über 40-50 Jahren - möglichst immer auch gleich zu Beginn von Oberbauch- oder/ und Rückenbeschwerden an die Möglichkeit einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse gedacht wird – oder wie wir es seit Jahren/ Jahrzehnten formulieren und empfehlen, zumindest bei Beschwerden,

die sich nicht innerhalb von 4 Wochen eindeutig klären und/ oder beheben lassen.

Es tut immer wieder irgendwie weh, wenn ein Patient zunächst ein halbes oder auch ein Jahr auf "den Magen" hin oder auf ein "Wirbelsäulenleiden" hin behandelt wird, oft auch nach anfänglich gastrokopisch gesicherter Diagnose einer Gastritis, ohne dass an eine Ultraschalluntersuchung des Oberbauches oder eine Bestimmung von CA 19-9 und CEA im Serum gedacht wird bzw. ohne dass die Patienten über die evtl. differential-diagnostischen oder diagnostischen Möglichkeiten aufgeklärt oder informiert werden – evtl. auch über die Kosten einer derartigen Untersuchung als Selbstzahler: diese liegen bekanntlich bei Abrechnung nach dem 1-fachen Satz der GOÄ bei nicht mehr als 20 € für die sonographische Untersuchung der Bauchspeicheldrüse und bei nicht mehr als 15-20 € für eine Bestimmung des CA 19-9.

Abschließend an dieser Stelle noch ein Wort zu Vorsorgeuntersuchungen auf Krebserkrankungen der Bauchspeicheldrüse.

Es gibt keine von Gremien oder Gesellschaften empfohlene Vorsorge für die allgemeine Bevölkerung. Sie wird sogar nicht empfohlen, da es keine diesbezüglichen Studien gebe. Die aktuelle S3-Leitlinie rät darüber hinaus auch zur Zeit noch zu keiner gegenüber den Normalpersonen abweichenden Vorsorge bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren, wie z.B. der hereditären Pankreatitis etc.. Personen mit hohem Krebsrisiko bei nachweisbarer familiärer Krebsbelastung wird zwar seit einigen Jahren an der Universitätsklinik Marburg eine prospektive Vorsorge angeboten. Zusammenfassende Ergebnisse stehen zur Zeit aber noch aus.

Trotzdem stellen sich natürlich für jeden Einzelnen die Fragen:

-ist es es wert, eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse eher früher als später zu erkennen, und

-wenn ja, wie kann man mit vertretbarem Aufwand eine Erkrankung zumindest relativ früh erkennen?

Eine frühzeitigere Erkennung wäre die Voraussetzung, um die auch heute noch mit 20-25 % unverändert niedrige Resektionsrate dieser Tumore zu erhöhen, damit natürlich auch die Chance, evtl. doch durch eine kurative Resektion geheilt zu werden. Eine frühzeitigere Erkennung und Operation dürfte auch die Ergebnisse der seit einigen Jahren empfohlenen adjuvanten Therapiemaßnahmen verbessern.

Eine frühzeitigere Erkennung könnte aber auch die Rate an Pankreas-karzinompatienten senken, bei denen gleichzeitig mit der Diagnose eines Pankreaskarzinoms eine Lebermetastasierung festgestellt wird, und das sind heute, wie schon weiter oben ausgeführt, noch > 50 % der Patienten. Auch dies dürfte dem Pankreaspatienten Vorteile bringen. Denn die frühzeitigere Diagnostik eines nicht mehr operablen Tumors könnte dem Patienten und seinen Ärzten die Möglichkeit bieten, die vorhandenen "palliativen" Therapiemaßnahmen vielfältiger, besser und effektiver für eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Lebenserwartung einzusetzen.

Es gibt sicher zur Zeit keine anerkannten Richtlinien/ Empfehlungen für eine frühzeitigere Diagnostik des exkretorischen Pankreaskarzinoms.

Es spricht aber sehr viel dafür, dass z.B. eine halbjährliche Sonographie, eine jährliche MRT und/ oder eine 6-monatige Bestimmung der Tumormarker ein Weg in die richtige Richtung sein dürfte, zumindest ab einem Alter, in dem das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, deutlich zunimmt, oder zumindest für Personen mit einer erheblichen familiären Krebsbelastung. (Sonographie und MRT könnten dabei gleichzeitig auch als Vorsorge für Lebertumoren oder Nierentumoren angesehen/durchgeführt werden.)

Ob sog. Kosten-Nutzen-Analysen ein derartiges Vorgehen, auch wenn es sich für Einzelpersonen als wirksam erweisen sollte, für den Gesetzgeber oder für die Krankenkassen attraktiv erscheinen lassen, erscheint fraglich angesichts der niedrigen Inzidenz von Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse.

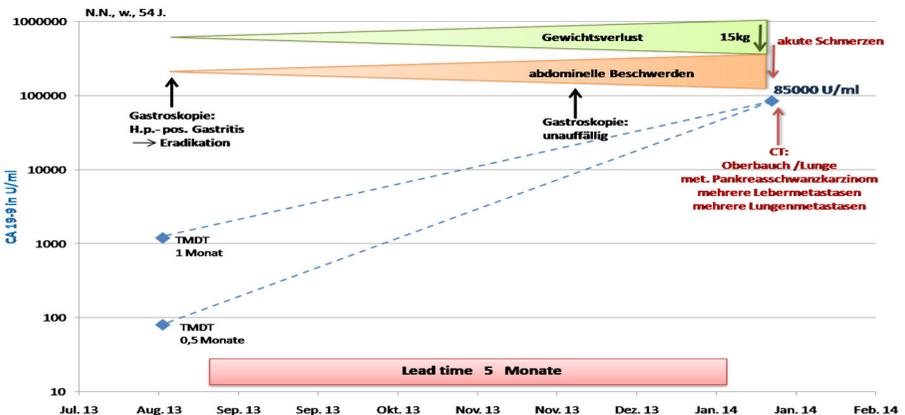
Daher seien im folgenden noch einmal die aktuellen Selbstkosten (1-facher Satz der GOÄ) für die genannten Untersuchungen genannt, und zwar für Personen, die für sich selbst so sicher wie möglich gehen wollen und die die dazu notwendigen Mittel aufbringen können: eine Sonographie der Bauchspeicheldrüse kostet z. Zt. nicht mehr als 20 €, eine jährliche MRT ca. 500 € und eine Bestimmung der Tumormarker nicht mehr als 15-20 €.

Inwieweit heute Pankreaskarzinome grundsätzlich früher diagnostiziert werden könnten, wenn die Patienten nur frühzeitiger den Arzt aufsuchen würden und/oder wenn der Arzt frühzeitiger auch an eine Erkrankung des Pankreas denken und die entsprechende Diagnostik einleiten würde, mögen die nachfolgenden Kasuistiken aufzeigen.

Die 4 nachfolgenden Kasuistiken - auch aus neuester Zeit - unterstreichen diese "Probleme".

Eine heute **54-jährige Patientin** begab sich im August 2013 wegen rezidivierender Oberbauchbeschwerden und wegen zunehmender Blähungen in ärztliche Behandlung. Eine Gastroskopie ergab eine HP-positive Gastritis. Anschließend Eradikationsbehandlung und unauffällige Kontrollgastroskopie im Dezember, aber keine Beschwerdefreiheit. Eine Sonographie ließ im August 2013 eine Beurteilung der Bauchspeicheldrüse wegen Luftüberlagerungen nicht zu, in der Leber wurden aber keine Auffälligkeiten beschrieben. Eine CT oder eine MRT wurden nicht veranlasst. Ein seit August 2013 zunehmender Gewichtsverlust wurde nicht weiter beachtet. Im Januar 2014, also 5 Monate später, Einweisung in ein Krankenhaus wegen akuter abdomineller Schmerzen. CEA im Serum auf 117 ng/ml, CA 19-9 im Serum auf 85.000 U/ml erhöht. Im Ultraschall Nachweis von Lebermetastasen, Pankreasregion wegen Luftüberlagerungen erneut nicht verwertbar beurteilbar. Im CT Leber- und Lungenmetastasen und Bild eines Pankreasschwanzkarzinoms. Histologisch (Feinnadelbiopsie): mittelgradig differenziertes Adenokarzinom. Im Gegensatz zum August 2013, wo nach den vorliegenden Untersuchungen (im US noch keine Lebermetastasen) evtl. noch in kurativer Intention hätte reseziert werden können, blieb jetzt im Januar 2014 'nur' eine palliative Chemotherapie.

Unter Annahme schneller bzw. mäßig schneller Tumormarkerverdopplungszeiten (TMVZ von 2-4 Wochen) lässt sich durch rückwärtige Extrapolation vermuten, dass bereits im August 2013, also 5 Monate vor der Diagnosestellung, ein erhöhter CA 19-9 Wert hätte gemessen werden können. Mit einem finanziellen Aufwand von 15-20 € hätte damit bereits 5 Monate früher mit einer adäquaten Tumorthherapie begonnen werden können.



Eine Alternative oder Ergänzung, vielleicht sogar ein "Muß", wäre bereits im August 2013 auch eine bildgebende Untersuchung gewesen, deren Aussage durch Darmluft nicht beeinträchtigt wird, also ein Oberbauch (Abdomen) - CT oder eine MRT des Oberbauches (Abdomens).

Im Jahre 2006 stellte sich ein damals **67-jähriger Patient** zur Abklärung rezidivierenden Sodbrennens vor. Im Routinelabor einschließlich der Tumormarker CEA und CA 19-9 sowie in einer Gastroskopie, Coloskopie, einer Sonographie und in einem CT des Oberbauches ergab sich kein relevanter pathologischer Befund.

Im Januar 2010 stellte sich der Patient erstmals wieder an gleicher Stelle vor, mit dem Wunsch nach einer erneuten Gastroskopie und Coloskopie zur Abklärung von in letzter Zeit aufgetretenen zunehmenden Oberbauchbeschwerden. Zusätzlich wurde ein Körpergewichtsverlust von 6 kg (ungewollt!) in den vorangehenden 2 Monaten angegeben, sowie ein in den vorangehenden Wochen zunehmend trockener Mund.

Die 2 Tage später durchgeführte Gastroskopie und Coloskopie ergaben keine Erklärung für die Beschwerden. Die Sonographie ließ bei schlechten Schallbedingungen zumindest einen leicht erweiterten Pankreasgang erkennen. In der Laborchemie fiel ein CA 19-9 im Serum von 262 U/ml auf bei normalem Serum CEA. Gleichzeitig waren aber auch die gGT auf 509 U/ml, die GOT auf 18 U/ml, die GPT auf 75 U/ml, sowie die Amylase auf 113 U/ml und die Lipase auf 509 U/ml erhöht. Das HbA1c zeigte mit 9,1 einen pathologischen Wert als Hinweis auf einen manifesten Diabetes mellitus.

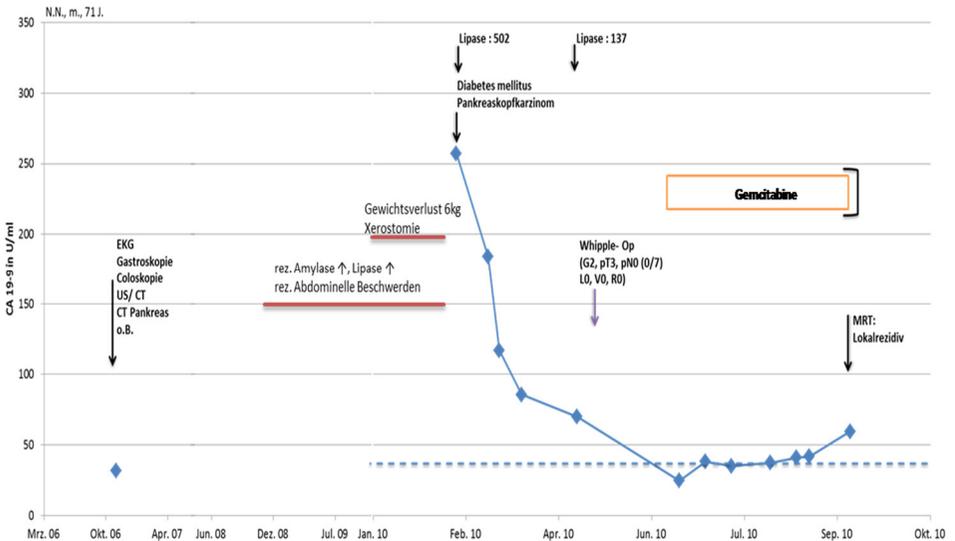
Auf spätere Nachfrage gab der Patient an, dass sein Hausarzt in den vergangenen 1,5 bis 2 Jahren gelegentlich leicht erhöhte Amylase- und Lipasewerte festgestellt hatte, die aber nicht weiter durch bildgebende Untersuchungen oder die Bestimmung von Tumormarkern abgeklärt wurden.

Trotz eines Abfalls des CA 19-9 im Serum während des Januars 2010 bei gleichzeitiger Normalisierungstendenz der Leber- und Pankreaswerte und trotz fehlender eindeutiger Tumordiagnose im Pankreaskopf bei angedeutet erweitertem Pankreasgang im MRT wurde eine Endosonographie mit Feinnadelpunktion veranlasst. Der Befund in der Endosonographie favorisierte eine chronische Pankreatitis, die Feinnadelpunktion (FNP) ergab keinen Tumorbefund.

Angesichts des insgesamt zwar weiter abfallenden, aber nach ca. 6 Wochen noch bei Werten um 70 U/ml liegenden CA 19-9 Wertes wurde eine erneute Endosonographie mit FNP veranlasst. Bei makroskopisch gleicher Beurteilung fand sich jetzt in der FNP die Karzinomdiagnose: ein mittelgradig differenziertes Adenokarzinom.

Nach der Operation (klassische Whipple-Operation, pT3, pN0 (0/7), L0, V0, R0, G2) fiel das CA 19-9 bis in den Normalbereich (25 U/ml) ab. Ein postoperatives Kontroll-CT ergab keinen Hinweis auf ein Rezidiv. Daher wurde mit einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabine begonnen.

Kurze Zeit später stieg das CA 19-9 bei noch unauffälliger bildgebender Untersuchung aber wieder kontinuierlich an. Nach 4 Monaten bestätigte das MR ein Lokalrezidiv. Die adjuvante Chemotherapie wurde nach Erhalt des MR-Befundes, d.h. vor dem Ablauf der üblicherweise auf 6 Monate angesetzten adjuvanten Therapie abgebrochen.



2 Aspekte seien im Hinblick auf diese Kasuistik noch einmal hervorgehoben:

-Praeoperative Phase: Der praeoperative Abfall des Serum CA 19-9 von 262 U/ml auf Werte um 70-80 U/ml unter alleinigen konservativen

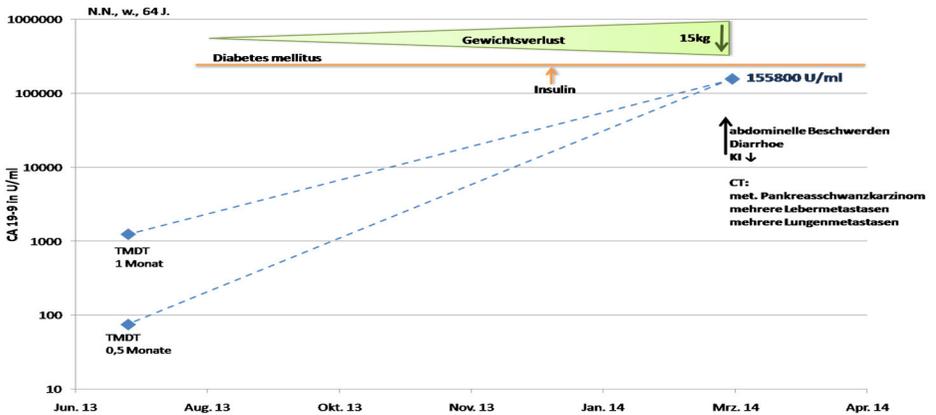
Maßnahmen spricht dafür, dass zumindest ein Teil des CA 19-9 Wertes von 262 U/ml nicht direkt über den Pankreaskopftumor zu erklären ist, sondern unspezifisch über einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis mit Begleitchoolangitis oder über eine vorübergehende sekundär obstruktive Pankreatitis/ Cholangitis. Es wäre also durchaus möglich, dass auch im Rahmen der früheren vom Hausarzt beobachteten transienten Erhöhungen der Amylase und Lipase auch ein erhöhtes CA 19-9 im Serum hätte gemessen werden können, das dann bereits Monate (vielleicht auch 1 Jahr) früher bei intensiver Suche die Diagnose eines Pankreaskarzinoms hätte ergeben können. 1 Jahr früher hätte der Patient möglicherweise die Chance auf eine evtl. auch langfristig kurative Resektion gehabt.

-Postoperative Phase: Auch dieser Verlauf zeigt (vergl. Seite 65 ff.), dass kurzfristig während einer - wie üblich für 6 Monate angesetzten - adjuvanten Chemotherapie kontrollierte CA 19-9 (oder auch CEA) Werte dazu beitragen können, einen Patienten durch frühzeitigere Diagnostik eines Rezidivs vor einer Fortführung einer ineffektiven adjuvanten Chemotherapie zu schützen.

Bei einer **64-jährigen Patientin** (s. nachfolgende Abbildung) kam es Anfang August 2013 zu einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage, die eine Modifikation der medikamentösen Diabetes-Therapie erforderte. Im November 2013 wurde die Umstellung auf Insulin erforderlich. Gleichzeitig kam es seit dem August 2013 zu einem kontinuierlichen Körpergewichtsverlust, bis zu 15 kg im Januar 2014, bei Angabe von 2-3 breiigen Stühlen seit Anfang 2013. Im Januar traten dann stärkere abdominelle Beschwerden auf.

Beim Hausarzt Feststellung erhöhter Leberwerte, am 9. Januar erstmalig ein CT des Abdomens. Diagnose eines Pankreasschwanzkarzinoms mit multiplen Lebermetastasen. Zusätzlich im Lungen-CT auch multiple Lungenmetastasen. Im Krankenhaus CA 19-9 im Serum 202.140 U/ml, am 19. 02. 2014 beim Hausarzt 126.988 U/m, am 27.02.2014 bei uns 155.800 U/ml (wohl unterschiedliche Assay-Systeme).

Auch unter Annahme einer schnellen bzw. mittelschnellen Tumormarker-Verdopplungszeit von 2-4 Wochen hätte eine frühzeitigere CA 19-9 Bestimmung das Karzinom wahrscheinlich mindestens 6 Monate früher erkennen lassen, ebenso natürlich wohl auch eine "gute" Sonographie und/oder ein CT oder eine MRT-Untersuchung. Alle diese Möglichkeiten wurden aber bis zum Januar 2014 nicht eingesetzt.



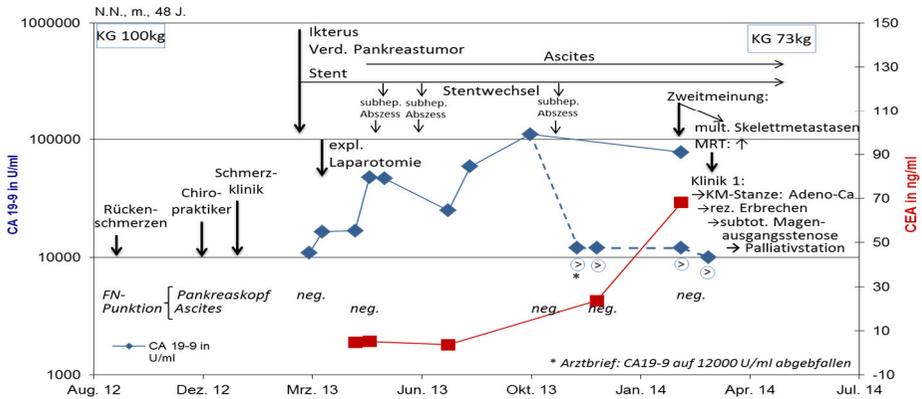
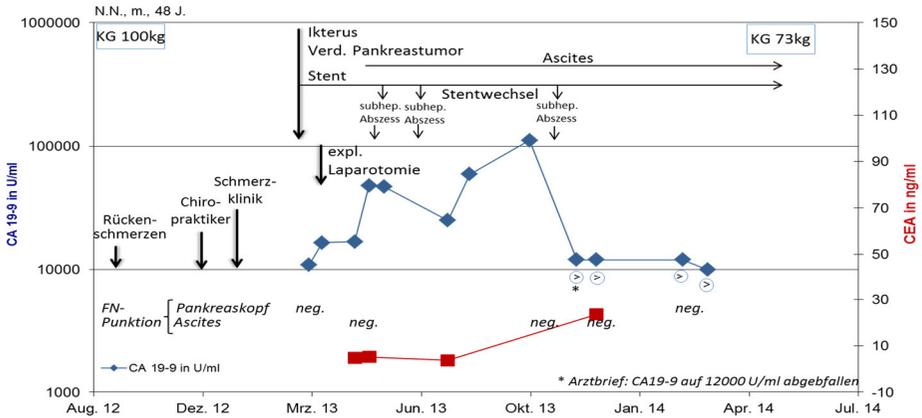
Ein **51-jähriger Patient** (siehe nachfolgende Graphik) klagte seit August 2000 über zunehmende Rückenbeschwerden, die ihn sich im Januar 2001 bei einem Orthopäden hatten vorstellen lassen. Über das Jahr 2001 nahmen die Beschwerden zu, seit Mitte 2001 kam ein zunehmender Körpergewichtsverlust hinzu. Wegen der therapieresistenten Beschwerden und häufigen Krankschreibungen wurde der Patient zum Psychiater überwiesen. Eine Depression wurde auch vom MDK festgestellt und eine Behandlung bei einem Psychiater vorgeschlagen. Erst Ende Dezember 2001 stellte sich der Patient einem Internisten vor, der infolge deutlich erhöhter Tumormarker im Blut über eine Computertomographie die Diagnose eines Pankreaskarzinoms stellte (29, 1. Auflage 2003).

Pat. N.N. 51J.

| | Aug 00 | Jan 01 | Mai 01 | Juli 01 | Aug 01 | Okt.01 | Dez01 | Jan 02 | |
|----------------------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|------------------|-------------|--|
| Rücken- schmerzen | (+) | + | ++ | ++ | ++ | | ++ | ++ | |
| KG | 75 | 79 | 77 | 66 | | | 63 | 62 | |
| Orthopäde | | + | + | Kur | | | | + | |
| Psychiater | | | | | + | + | Depression | | |
| MDK | | | | | | | → Psychotherapie | + | |
| Internist | | - | | - | | | | + | |
| CA 19-9 U/ml | | | | | | | | 1004 | |
| CEA | | | | | | | | 91 | |
| CT | | | | | | | | PaCa | |

Ein **47-jähriger Patient** suchte im September 2012 wegen rezidivierender Rückenbeschwerden einen Orthopäden auf. Es wurden Schmerzmittel und eine manuelle Therapie verschrieben. Seit Dezember 2012 zusätzlich in Behandlung bei einem Chiropraktiker. Im Januar 2013 für 4 Wochen Bewegungstherapie und Schmerztherapie in einer Tagesklinik. Die Rückenschmerzen blieben, Bauchschmerzen kamen hinzu. Anfang März auf Drängen der Angehörigen Oberbauchsonographie, nach leichter Gelbfärbung der Skleren. Darauf Oberbauch-CT und MRT, anschließend Einweisung. Dort Stentversorgung, CA 19-9 16.500 U/ml. Darauf – sehr hoher CA 19-9 Wert ohne Nachweis von Fernmetastasen - diagnostische Laparoskopie und Ausschluß einer Peritonealcarcinose. Daraufhin Ende März explorative Laparotomie, in der Absicht, eine Whipple-Operation durchzuführen. Wegen erheblicher Blutungsgefahr wegen eines Umgehungskreislaufes und "steinharter" Verwachsungen, so dass der "Tumorbefund" nicht von den großen Arterien gelöst werden konnte, Abschluß des Eingriffs als explorative Laparotomie. Mehrfache Zytologien während der Operation zeigten erneut keinen Tumorbefund. Seit Mai kam zunehmend ein Ascites hinzu, der mehrfach punktiert wurde und ebenfalls niemals Tumorzellen nachweisen ließ. Das CA 19-9 war im Mai aber auf 46.729 U/ml angestiegen, das CEA lag dagegen noch bei 5,2 ng/ml. Diskutiert wurde als Ursache des CA 19-9 Anstieges neben dem Verdacht auf ein Pankreaskopfkarcinom auch ein postoperativ aufgetretener und vorübergehend behandlungspflichtiger subhepatischer Abszeß mit längerem Aufenthalt auf einer Intensivstation. Nach einem erneuten Stentwechsel mit nachfolgendem subhepatischem Abszeß zeigte ein Kontroll-CT von Anfang November 2013 einen großenbetonten Pankreaskopf mit Umscheidung der großen Viszeralarterien. Weiterhin Ascites, aber keine Lebermetastasen. Das CA 19-9 war laut Arztbrief nach Behandlung des Abszesses auf 12.000 U/ml abgefallen. Der Patient schien sich in den nächsten Wochen, trotz insgesamt noch deutlich herabgesetztem Allgemein- und Ernährungszustand, langsam zu erholen. Eine CA 19-9 Kontrolle vom Januar 2014 bestätigte einen Wert von 12.000, der CA 19-9 Wert sei daher nicht wieder angestiegen. Der Patient suchte dann eine Zweitmeinung. Zwischenzeitlich waren leichte HWS-Beschwerden hinzugekommen. Die Bestimmung der Tumormarker ergab die folgenden Werte: CA 19-9 78.180 U/ml, das CEA 68 ng/ml war auf 68 ng/ml angestiegen. Eine Kontroll-MRT zeigte im Vergleich zu einem Vorbefund vom März 2013 eine zunehmende Gewebevermehrung mit Infiltration der großen Viszeralgefäße und Verschuß der v. portae im Sinne eines Pankreaskopfkarcinoms. Zunehmend Bild der zunehmenden Magenausgangstenose.

Eine nachträgliche vergleichende Auswertung der Tumormarker-Ergebnisse ergab, dass die seit dem November 2013 im Arztbrief genannten CA 19-9 Werte von angeblich 12.000 U/ml möglicherweise nicht den jeweiligen realen Werten entsprachen, denn die korrekten Angaben lauteten jeweils "> 12 000 U/ml". Damit war letztlich wohl doch über den Zeitraum des letzten Jahres von einem mehr oder weniger kontinuierlichen Anstieg des CA 19-9 auszugehen, und wohl auch von einem Anstieg des CEA.



Krankheitsverlauf eines Patienten bis zum Februar 2014 (oben, mit während der letzten Monate nicht austitrierten CA 19-9 Werten) und dann bis Ende März 2014 (unten, mit im Februar 2014 dann wieder korrekt austitrierten CA 19-9 Werten (aber anderer CA 19-9 Assay) und daraus gezogenen Konsequenzen.

Da ein CA 19-9 Wert von ca. 80.000 U/ml bisher bei unseren Patienten immer Ausdruck eines Tumorleidens war, wurde die Diagnostik ausgedehnt: im CT der Wirbelsäule fanden sich – bestätigt im Knochenszintigramm – multiple Metastasen in der HWS und in der BWS.

Ein Abdomen-CT bestätigte den MRT- Befund mit zahlreichen Lymph-knoten und großem, flüssigkeitsgefüllten ektatischen Magen.

Es wurde eine ergänzende Coloskopie vorgeschlagen, um anschließend nach erwartetem Ausschluß eines Dickdarmkarzinoms über einen noch zulegenden Port eine palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinomleidens zu starten.

Am Heimatort wurde aber zunächst eine Feinnadelpunktion der Pankreas-kopffregion wiederholt. Da das Ergebnis erneut negativ ausfiel, wurde Ende März eine Stanze aus einem befallenen Wirbelkörper entnommen. Diese bestätigte die Metastase eines Adenokarzinoms. Wegen zwischenzeitlicher weiterer Verschlechterung und Ausbildung einer nahezu kompletten Magen-ausgangstenose wurde dann aber eine Chemotherapie zurückgestellt und die Verlegung auf eine Palliativstation veranlasst.

Primärdiagnose/ praeoperative Untersuchungen/Staging

Zweifellos zeigen stark erhöhte CA 19-9 Werte im Mittel häufiger ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinomleiden an als normale oder nur gering erhöhte CA 19-9 Werte. Normale oder evtl. nur gering erhöhte CA 19-9 Serumkonzentrationen schließen aber im Einzelfall kein Pankreaskarzinom aus, auch kein fortgeschrittenes Tumorleiden.

Dies wurde bereits in den ersten Arbeiten über klinische Erfahrungen mit dem CA 19-9 berichtet, so auch in unseren ersten Erfahrungsberichten.

Der praeoperative Wert braucht nicht mit dem Stadium der Tumorerkrankung in der Bildgebung zu korrelieren, u.a.

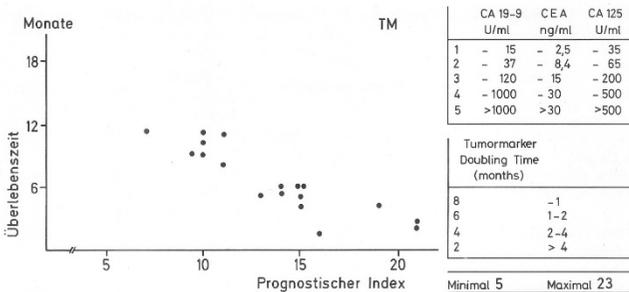
- weil ca. 5-10 % der Pankreaskarzinome kein CA 19-9 bilden und damit auch nicht in das Serum abgeben können,

- weil z.B. in Tierexperimenten überzeugend nachweisbar ist, dass die verschiedenen Pankreaskarzinome sehr heterogen CA 19-9/ Gewichtseinheit Tumorgewebe in das Serum abgeben können (s. auch Seite 13), und

- weil eine Begleitcholeangitis, ein Verschlußikterus und/oder eine Begleitpankreatitis die CA 19-9 Werte im Serum in die Höhe treiben können, wie u.a. auch an teilweise deutlichen Abfällen der CA 19-9 Konzentrationen nach erfolgreicher Stent-Versorgung zu sehen ist.

Auch die Bemühungen, aus den CA 19-9 Werten auf die weitere Prognose zu schließen, ergaben bisher widersprüchliche Ergebnisse und konnten bisher nicht überzeugen. Rückschlüsse auf die weitere Prognose aus praeoperativen CA 19-9 Werten sind vielleicht für einzelne Patienten möglich, solange keine weitere Therapie durchgeführt oder nur 1 Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht. Mit zunehmender Tendenz zu einer Effizienz orientierten sequentiellen Poly-Chemotherapie (EOSPC) oder multimodalen Therapie oder zu individualisierten oder personalisierten Therapiekonzepten werden derartige Hoffnungen aber zunehmend schwinden (24, 2000; 26, 2003; 27, 2005, 28, 2007). Abgesehen von einem zu Beginn der CA 19-9 Ära vor-geschlagenen

prognostischen Index, errechnet aus den initialen CA 19-9 Werten und der Tumormarkerverdopplungszeit des führenden Tumormarkers, und einer Orientierung an der Höhe der initialen CA 19-9 Werte in dem Sinne, dass im Mittel fortgeschrittene Tumorstadien tendenziell mit höheren CA 19-9 Werten einhergehen als kleinere Stadien und daß Werte >1 000 U/ml eigentlich immer mit einem positiven Lymphknotenstatus einhergehen sowie Werte > 10 000 U/ml nahezu immer mit einer Fernmetastasierung, haben wir dem diagnostischen Aussagewert praeoperativer Werte mit zunehmenden Umsetzen des EOSPC-Konzeptes keine größere prognostische Bedeutung zugemessen.



Beispiel eines prognostischen Index aus den Serumkonzentrationen der Tumormarker CA 19-9, CEA, CA 125 und der Tumormarkerverdopplungszeit des führenden Tumormarkers (9,1985).

Weiter muß bei Vergleichen von funktionellen Bioparametern und Tumorgößen in der Bildgebung u.a. bedacht werden, dass die Angabe einer Tumorgöße nicht immer zuverlässig zwischen vitalem und mehr oder weniger avitalem Tumorgewebe unterscheiden kann. Weiterhin zeigen die bildgebenden Verfahren auch heute noch eine untere Nachweisgrenze von wenigen Millimetern. Das kann z. B. erklären, dass eine miliare Aussaat von Tumorzellen im Peritonealbereich bereits zu einem Anstieg des CA 19-9 im Serum führen kann, auch wenn die Peritonealkarzinose in der Bildgebung noch nicht gesehen wird. Insbesondere bei der Beurteilung der Tumorgöße in der Bauchspeicheldrüse kann die Differenzierung zwischen Tumorgewebe und Stromareaktion bzw. Veränderungen im Rahmen einer fokalen chronisch-rezidivierenden Pankreatitis erhebliche Probleme bereiten, wie z.B. auch operative Eingriffe nach neoadjuvanter kombinierter Strahlen-/ Chemotherapie gezeigt haben. Auch ist es gut vorstellbar, dass das Wachstum einer

Metastase von z.B. 4 cm Durchmesser um 1mm nach allen Seiten im Befund eines Routine-CT oder einer Routine-MRT nicht zum Ausdruck kommt, wohl aber bereits in einem Anstieg eines sensitiven Tumormarkers.

Trotzdem sollten das CA 19-9 und das CEA unseres Erachtens praeoperativ bzw. vor Einleitung einer palliativen Therapie bei jedem Patienten bestimmt werden.

- Einmal können deutlich erhöhte Werte für ein fortgeschrittenes Stadium sprechen, als es von den bildgebenden Verfahren her zu erwarten ist. Ein im Vergleich zu den bildgebenden Verfahren sehr hoher CA 19-9 Wert kann, wie auch in den Leitlinien aufgeführt, auch einmal Anlaß für eine praeoperative Laparoskopie zur Erkennung bzw. zum Ausschluß einer Peritonealkarzinose oder miliaren Lebermetastasierung sein.

- Die praeoperative Bestimmung des CA 19-9 kann auch einmal zur Differentialdiagnose beitragen. Z.B. haben wir bisher keine relevant erhöhten CA 19-9 Werte bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas gesehen. Bei Patienten mit ausgedehntem Tumorleiden, aber noch relativ gutem Allgemeinzustand, evtl. auch ohne Gewichtsverlust, sollte im Falle einer normalen CA 19-9 Konzentration im Serum immer primär auch an ein endokrines Tumorleiden der Bauchspeicheldrüse gedacht werden.

Die Hauptindikation zur praeoperativen bzw. praetherapeutischen Bestimmung des CA 19-9 liegt u. E. aber zweifellos darin, den Ausgangswert für die weitere Verlaufskontrolle postoperativ, für die Verlaufskontrolle unter adjuvanten Therapiestrategien bzw. insbesondere für die Verlaufskontrolle unter palliativen Therapiemaßnahmen zu erhalten.

Ergänzend sei noch angefügt, dass - falls sich die praeoperativen oder die praetherapeutischen Phase über z.B. 2 bis 4 Wochen erstrecken und keine "Störfaktoren" den CA 19-9 Wert beeinflussen sollten - diese Zeit für 2 Bestimmungen des CA 19-9 genutzt werden sollte,

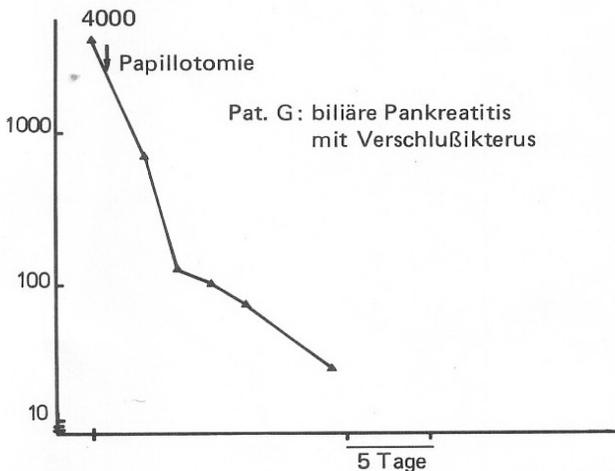
- einmal um über die Anstiegssteilheit zumindest bei einzelnen Patienten orientierende Informationen über die Proliferationskinetik des individuellen Tumorleidens zu erhalten,
- zum anderen, um einen nach Einleitung einer palliativen Therapie gemessenen, nicht signifikant ansteigenden Verlauf eines Tumormarkers im Blut zuverlässiger als einen therapieinduzierten stabilen Verlauf (praetherapeutischer Anstieg, unter Therapie dann stabiler Verlauf) einzustufen und damit zuverlässiger von einem pseudostabilen

Verlauf infolge sehr langsamer Tumorproliferation differenzieren zu können (vergl. auch z.B. Abb. auf Seite 80).

Nachfolgend seien ergänzend einzelne Beispiele/ Kasuistiken aufgeführt, die mögliche Diskrepanzen zwischen den CA 19-9 Werten und dem Tumorstadium bzw. den bildgebenden Verfahren beleuchten.

a) *Unspezifisch erhöhte CA 19-9 Werte infolge von Ikterus/ Cholangitis/ Pankreatitis*

Die nachfolgende Abbildung soll noch einmal frühere Ausführungen dahingehend bestätigen, dass es im Rahmen verschiedener gutartiger Erkrankungen des biliopankreatischen Systems zu passageren Erhöhungen der CA 19-9 Serumkonzentrationen kommen kann, die unter entsprechender Behandlung (z.B. Steinextraktion, Antibiotika, Stentversorgung bei Tumorkompression etc.) wieder bis in den Normalbereich abfallen können (2, 1984).



b) *Fortgeschrittenes Tumorstadium ohne Erhöhung des CA 19-9 im Serum*

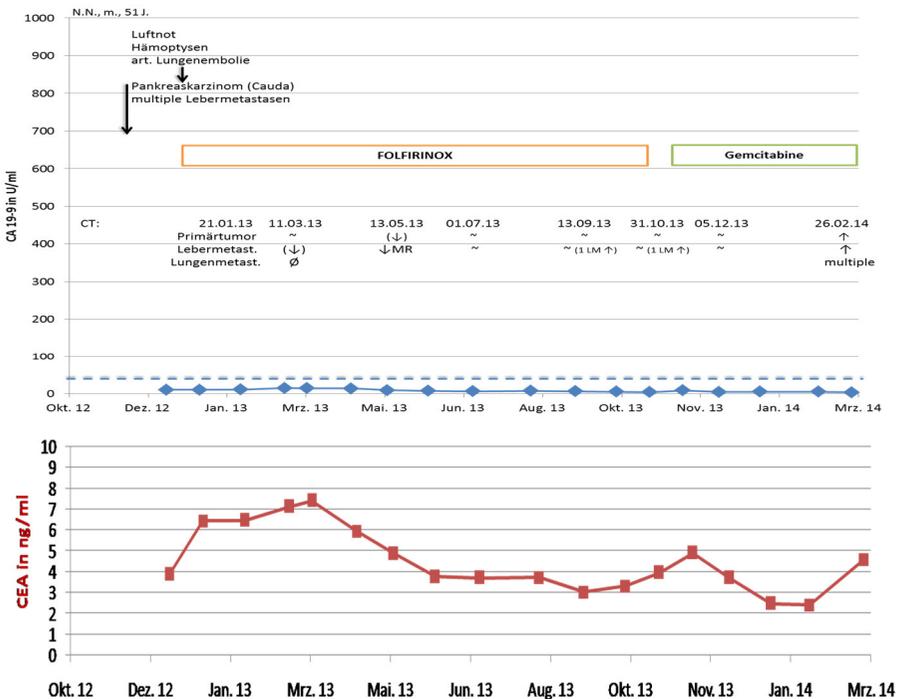
Ein **49-jähriger Patient** stellte sich im Dezember 2012 mit akut aufgetretenen Schmerzen im Thoraxbereich, mit Hämoptysen und Dyspnoe vor. Es fand sich eine Pulmonalarterienembolie als Folge einer tiefen Beinvenenthrombose. Die weitere Untersuchung mit der Frage nach einer sog. paraneoplastischen Embolie ergab ein ausgedehnt hepatisch metastasiertes Pankreasschwanzkarzinom.

Das CA 19-9 im Serum lag bei 10 U/ml, das CEA bei 6,9 ng/ml.

Ein High-Dose-Hook-Effekt wurde durch Nachbestimmung in verdünnten Serumproben ausgeschlossen.

Auch im weiteren Verlauf über jetzt ca. 15 Monate blieb das CA 19-9 im Serum im Normbereich. Möglicherweise gehört der Patient zu den 5-10% der Bevölkerung, die Lewis α negativ sind und damit kein CA 19-9 in das Serum abgeben.

Im Vergleich zum CA 19-9 spiegelten dagegen die wenn auch nur leicht erhöhten CEA Werte (Pat. ist Nicht-Raucher) den Verlauf der antitumoralen Therapie in den bildgebenden Verfahren wieder.



c) *Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom als Fehldiagnose bei einem Patienten mit einem metastasierten Kolonkarzinom*

Ein **47-jähriger Patient** wurde Anfang Februar 2013 stationär aufgenommen zur Abklärung einer wenige Tage zuvor bemerkten Gelbfärbung von Haut und Skleren. Seit 2 Monaten klagte er bereits über ein zunehmendes Druckgefühl im Oberbauch, über Leistungsminderung und Müdigkeit sowie gelegentliche Übelkeit und gelegentliches Erbrechen. Eine Abnahme des Körpergewichts wurde verneint. Kein Diabetes mellitus. Keine auffallenden Stuhlunregelmäßigkeiten.

In einer großen Klinik wurde eine Einengung des distalen 2/3 des Ductus choledochus festgestellt und endoskopisch ein Stent zum Abfluß der Galle in den Dünndarm gelegt. Danach fiel der Bilirubin-Wert im Serum auf ca 6 mg% ab. Im Ultraschall wurde der Verdacht auf ein Pankreaskopfkarzinom geäußert. Weiter wurden zahlreiche große Lymphknoten peripankreatisch gesehen, wobei zwischen Lymphknoten und Primärtumor nicht sicher unterschieden werden konnte. Zusätzlich fand sich eine ausgedehnte Leber-metastasierung bei handbreit vergrößerter Leber bei der klinischen Untersuchung bei wohl wechselndem Alkoholkonsum. In der Endosonographie war ebenfalls keine sichere Differenzierung zwischen den Lymphknoten und einem Primärtumor möglich. Der CA 19-9 Wert im Serum wurde mit ca. 89.000 U/ml gemessen. Daraufhin wurde der Patient mit der Diagnose eines metastasierten Pankreaskarzinoms zur ambulanten Chemotherapie entlassen.

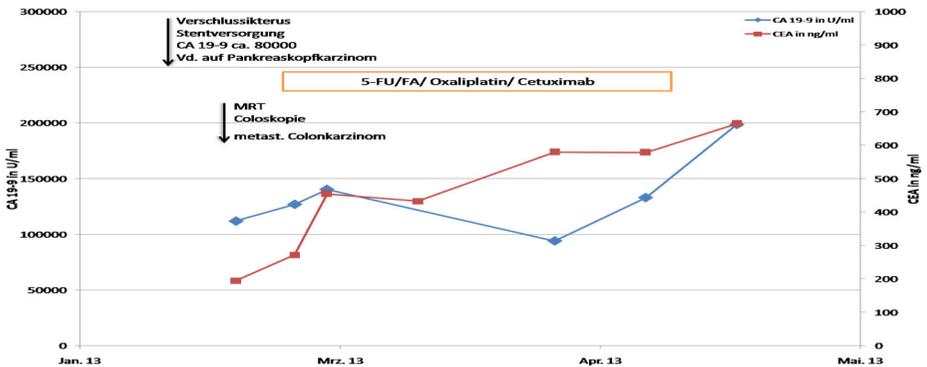
Von anderer Seite wurde die Diagnostik wenige Tage später ergänzt:

-Zusätzlich zum CA 19-9 war das CEA ebenfalls deutlich erhöht (195 ng/ml).

-In der MRT- Untersuchung fanden sich multiple bis zu 5 cm große Lymphknoten peripankreatisch und im Leberhilus, auf den Gallengang drückend, aber auch paravertebral und paraaortal. Das Pankreas zeigte selbst keinen umschriebenen Befund, der Pankreasgang war zart durch das ganze Pankreas bis zur Papille zu verfolgen.

-In einer totalen Coloskopie fand sich ein polypös wachsendes Adenokarzinom des Dickdarms.

Die Diagnose mußte daher geändert werden: anstelle eines metastasierten Pankreaskarzinoms handelte es sich um ein metastasiertes Dickdarm-



karzinom. Entsprechend wurde eine palliative Chemotherapie mit einer Kombi-nation aus 5-FU/FA/ Oxaliplatin (auch beim Pankreaskarzinom wirksam)+Cetuximab begonnen (unter Berücksichtigung des Serumbilirubins von ca. 6 mg%), die aber leider nur zu einer kurzzeitigen Wachstumsverzögerung führte.

d) *Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom als Fehldiagnose bei einem Patienten mit einem Non-Hodgkin Lymphom*

Ein **50-jähriger Patient** bemühte sich vor wenigen Jahren sozusagen um eine Viert-Meinung. Von 3 verschiedenen Institutionen (ein-schließlich Ausland) war zuvor ein fortgeschritten metastasiertes Pankreasschwanzkarzinom diagnostiziert und eine entsprechende palliative Chemotherapie vorgeschlagen worden.

Da CA 19-9 und CEA im Normbereich lagen und die Metastasierung in "Milzmetastasen" bestand, wurde die Diagnostik wiederholt: Blutuntersuchungen, Tumormarker im Serum, US, MRT und Endosonographie mit Feinnadelpunktion. Es fand sich - bei normalen CA 19-9 und CEA Werten - kein Pankreaskarzinom, sondern ein malignes Lymphom. Unter entsprechender fachärztlicher Therapie konnte eine komplette Remission erreicht werden.

e) *Falsch "normale" CA 19-9 Werte im Serum als Folge eines High Dose Hook Effekts*

Bei einer **76-jährigen Patientin** wurde am 09.09.2008 im Rahmen einer explorativen Laparotomie ein lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom im

Pankreaskopf festgestellt. Der Eingriff wurde mit einer Gastroentero-stomie und einer biliodigestiven Anastomose abgeschlossen. Anschließend wurde eine Chemotherapie mit Gemcitabine begonnen und bis zum April 2009 durchgeführt. Darunter fiel der CA 19-9 Wert von postoperativ 634 U/ml auf 68 U/ml im Februar 2009 ab. Eine Kontrolle aus dem April 2009 liegt nicht vor. Der CEA Wert lag im Februar bei 2,1 ng/ml, im April ebenfalls bei 2,1 ng/ml.

Im August 2009 erfolgte eine Kontrolluntersuchung. Im Ultraschall war der Pankreaskopf nicht gut einsehbar wegen der Luftüberlagerung, ein CT wurde vorgeschlagen, aber von der Patientin nicht wahrgenommen. Das CA 19-9 war auf 1200 U/ml erhöht, das CEA auf 22,7 ng/ml. Laut Arztbrief hatte die Patientin eine erneute Chemotherapie nicht gewünscht, die Tochter gab später an, dass sie die Gespräche im August so verstanden hätte, dass sich gegenüber dem April nichts verändert habe.

Am 29.12.2009 stellte sich die Patientin erstmals anderweitig vor. Im Vordergrund standen klinisch Müdigkeit, Leistungsminderung, Appetitlosigkeit, Körpergewichtsverlust und zunehmende Oberbauchbeschwerden, mehr als Spannungs- und Druckgefühl, bei deutlich (!) vergrößert tastbarer Leber. Das CA 19-9 im Serum betrug 8,5 U/ml, das CEA dagegen 1903 ng/ml. Im Ultraschall fand sich – neu im Vergleich zu den Vorbefunden im August 2009 - eine diffus mit Metastasen durchsetzte Leber.

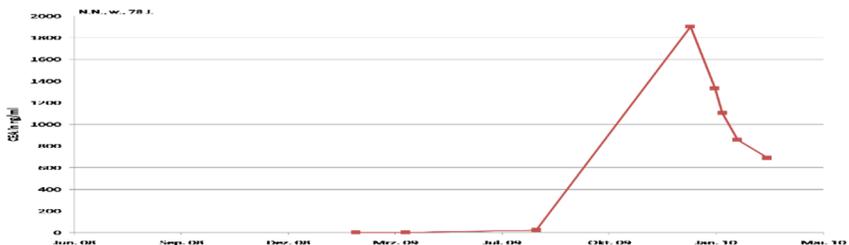
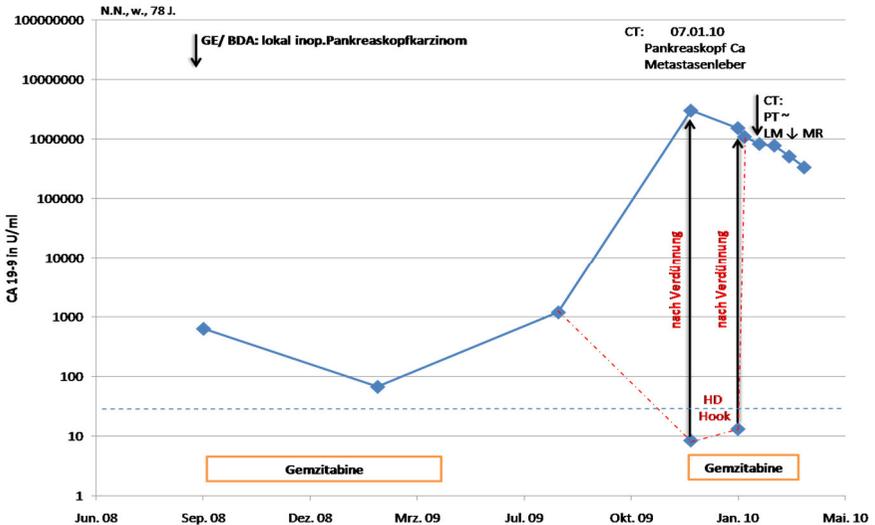
Am 21.01.2010 - unter inzwischen eingeleiteter Therapie mit Gemcitabine - war das CEA auf 1334 ng/ml abgefallen, das CA 19-9 lag dagegen erneut im Normbereich, bei 13 U/ml.

Zum 28.01.2010 fiel das CEA weiter auf 1060 ng/ml ab, die CA 19-9 Bestimmung ergab dagegen überraschenderweise einen Wert von 1.116.000 U/ml. Im weiteren Verlauf fielen beide Tumormarker dann vergleichbar weiter ab, ein Kontroll-CT am 11.2. 2010 ergab eine Minor Response (MR) der Lebermetastasen.

In Unkenntnis der früheren, im 2. Absatz dieser Seite beschriebenen Tumormarkerwerte wurde zunächst von der Situation ausgegangen, dass der Tumor der Patientin wohl das CEA in das Serum abgibt, aber kein CA 19-9.

Der CA 19-9 Sprung am 28.01.2010 ließ dagegen sofort an einen sog. High Dose Hook-Effekt denken.

Deswegen wurde das CA 19-9 in den Serumproben vom 29.12.2009 und vom 21.01.2010 noch einmal bestimmt, unter Ansatz einer Verdünnungsreihe.



Diese neuen Bestimmungen in verdünnten Seren ergaben jetzt die realen Werte von 3.022.000 U/ml am 29.12.2013 und von 1.519.000 U/ml am 29.12.2009 - im Gegensatz zu den durch High Dose Hook-Effekte verfälschten und damit falsch normalen Werten von 8,5 und 13 U/ml.

Die CA 19-9 Bestimmungen in den verdünnten Proben stimmen im Verlauf dann auch mit dem Verlauf des CEA im Serum überein.

Möglicherweise hätte der Nachweis eines weiteren Anstiegs der Tumormarker über eine zwischenzeitliche Messung z.B. im Oktober evtl. Missverständnisse aufklären bzw. die Patientin bewegen können, nicht erst im weitestgehend metastasierten Stadium mit einer neuen Chemotherapie zu beginnen.

Postoperative CA 19-9 Bestimmungen

Auch über die potentielle prognostische Bedeutung des postoperativen Abfalles eines praeoperativ erhöhten CA 19-9 Wertes im Serum sind zahlreiche Arbeiten erschienen. Z.B. wird eine bessere Prognose für Patienten mit einem Abfall des Serum CA 19-9 auf Werte unterhalb von 180 U/ml beschrieben als für Patienten ohne einen entsprechenden Abfall.

Auch hier dürften Einwände gelten, wie wir sie schon im vorangehenden Abschnitt aufgeführt haben. Die weitere Prognose eines resezierten Patienten hängt nicht nur von dem Ausmaß des postoperativen Abfalles eines praeoperativ erhöhten Tumormarkers ab, sondern auch von anderen Faktoren, wie von der Entscheidung zu einer adjuvanten Therapie, der Wahl der adjuvanten Therapiemaßnahme, von dem Konzept der weiteren Therapiestrategien nach Auftreten eines Rezidivs, oder auch von der Einstellung der Ärzte bzw. Betreuer und Patienten zum Einsatz supportiver palliativer Maßnahmen etc.

Unseres Erachtens ist die postoperative Kontrolle praeoperativer Werte des CA 19-9 oder des CEA vielmehr aus den folgenden 2 Gründen wichtig:

-Einmal haben wir bisher keinen Patienten gesehen, der rezidivfrei geblieben ist, wenn ein praeoperativ erhöhter CA 19-9 Wert postoperativ nicht bis in den Normalbereich, also <37 U/ml, innerhalb von in der Regel 4-6 Wochen, abgefallen ist. D. h. dass bei Patienten mit einem CA 19-9 Abfall nur auf Werte >37 U/ml primär zunächst immer von einer nicht-kurativen Resektion ausgegangen werden sollte.

Das heißt aber nicht, dass ein postoperativer Abfall des CA 19-9 < 37 U/ml mit einer kurativen Resektion gleichzusetzen ist. Ein Abfall < 37 U/ml heißt nur, dass diese Patienten zumindest die Chance auf eine kurative Resektion haben.

-Zum anderen sollte ein nach einer Tumorsektion nicht in den Normbereich abfallender CA 19-9 Wert, insbesondere wenn er in einer kurzfristigen Kontrolle wieder eine ansteigende Tendenz zeigt, immer Anlaß geben, vor Beginn einer adjuvanten/ additiven Chemotherapie ein Re-Staging mit bildgebenden Verfahren durchzuführen - um den Patienten nicht unberechtigt in adjuvante Therapiestudien aufnehmen zu lassen und um den Patienten

korrekt über den jeweiligen Stand seiner Tumorerkrankung informieren und entsprechend adäquat behandeln zu können.

Bei nicht wenigen Patienten ergibt ein Re-Staging vor Beginn einer adjuvanten Therapie bereits wieder nachweisbare Tumorläsionen, insbesondere angesichts in den letzten Jahren zunehmend "aggressiverer" und radikalerer Operationsstrategien.

Abgesehen von der Bedeutung eines derartigen Re-Stagings für den einzelnen Patienten könnte dadurch vielleicht auch die Zahl der für eine adjuvante Therapiestudie notwendigen Patienten reduziert werden, was wiederum den Patienten zugute kommen könnte, da mit kleineren, aber besser definierten Patientengruppen vielleicht schneller mehrere wichtige Fragestellungen in prospektiven Studien bearbeitet/ beantwortet werden könnten.

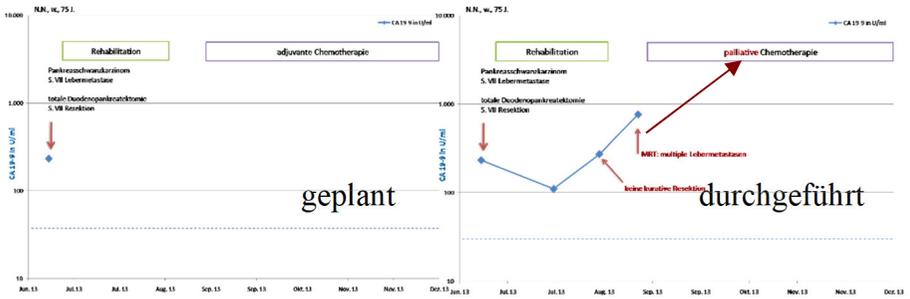
Die nachfolgenden Kasuistiken unterstreichen diese Überlegungen/ Empfehlungen.

Eine **75-jährige Patientin** klagte seit Mitte 2010 über rezidivierende Oberbauchbeschwerden. Diagnose: Verdacht auf chronische Pankreatitis. Ende 2012 zunehmende Oberbauchbeschwerden. Im Mai 2013 dann MRT des Oberbauches mit Diagnose eines Pankreaskorpuskarzinoms mit Verdacht auf 1 Lebermetastase. Kein Ikterus, keine erhöhten Leberwerte. Amylase und Lipase im Normbereich. CA 19-9 im Serum 272 U/ml, CEA im Serum im Normbereich.

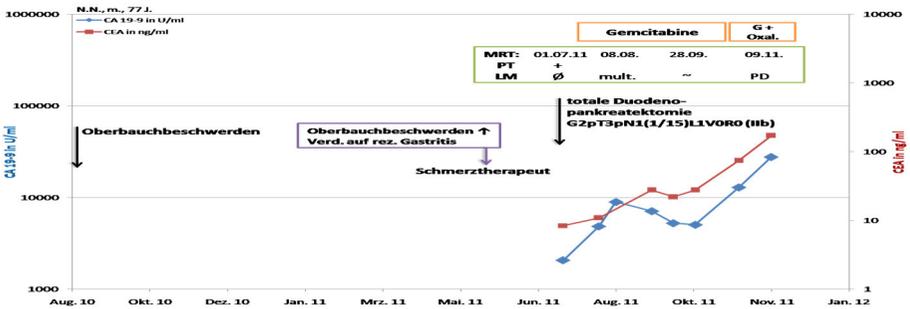
Nach subtotaler Splenopankreatektomie (pT3, N0 (0/25), M1 (1 LM, die reseziert werden konnte), L1, V1, Pn1, G2, R0) wurde der Patientin geraten, sich nach einer bereits vom Krankenhaus angemeldeten Anschluß-Reha einer adjuvanten/ additiven Chemotherapie zu unterziehen (siehe Abb. auf der nachfolgenden Seite oben links).

Die postoperative CA 19-9 Kontrolle 14 Tage nach subtotaler Splenopankreatektomie zeigte einen Abfall des CA 19-9, aber keine Normalisierung (Abfall nicht <37 U/ml, sondern nur auf 106 U/ml). Eine CA 19-9 Kontrolle nach weiteren 3 Wochen zeigte keinen weiteren Abfall, sondern einen erneuten Anstieg auf 272 U/ml. Damit war eine kurative Resektion unwahrscheinlich geworden, da nach dem Labor und dem klinischen Befund kein Hinweis auf eine unspezifische Erhöhung des CA 19-9 zu finden war. Nach

dem Ende der Reha wurde daher vor Einleitung einer Chemotherapie eine MRT Kontrolle durchgeführt. Diese zeigte im Gegensatz zur praeoperativen MRT multiple Lebermetastasen, bis zu 2 cm Durchmesser. Gleichzeitig war das CA 19-9 auf Werte über 700 U/ml im Serum angestiegen (siehe auch nachfolgende Abbildung rechts).



Ein **74-jähriger Patient** litt seit Jahren unter Oberbauchbeschwerden, die als Gastritis aufgefasst und behandelt wurden. Seit Anfang 2010 nahmen die Beschwerden zu. Es wurde weiter auf Gastritis behandelt und im Mai zusätzlich ein Schmerztherapeut aufgesucht. Am 01.07.2011 wurde eine MRT veranlasst. Die Diagnose lautete: fortgeschrittenes Adenokarzinom des Pankreas. CA 19-9 im Serum praeoperativ 2064 U/ml, CEA 8,4 ng/ml. Am 13.07.2011 folgte eine totale Duodenopankreatektomie. pT3, N1(1/15), L0, V0, G2, R0 (UICC Stadium IIb).



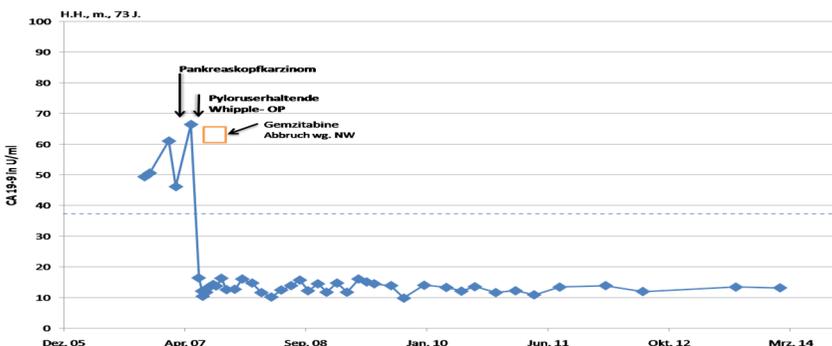
Anschließend Überweisung zur adjuvanten Chemotherapie. Am 04.08.2011, d.h. ca. 4 Wochen postoperativ, waren das CA 19-9 und das CEA aber nicht in den Normbereich abgefallen, sondern sie lagen mit 4861 U/ml bzw. 11,9 ng/ml

sogar noch höher als präoperativ. Die ergänzend durchgeführte MRT-Kontrolle ergab jetzt bereits im Vergleich zur präoperativen Untersuchung multiple neue Lebermetastasen!

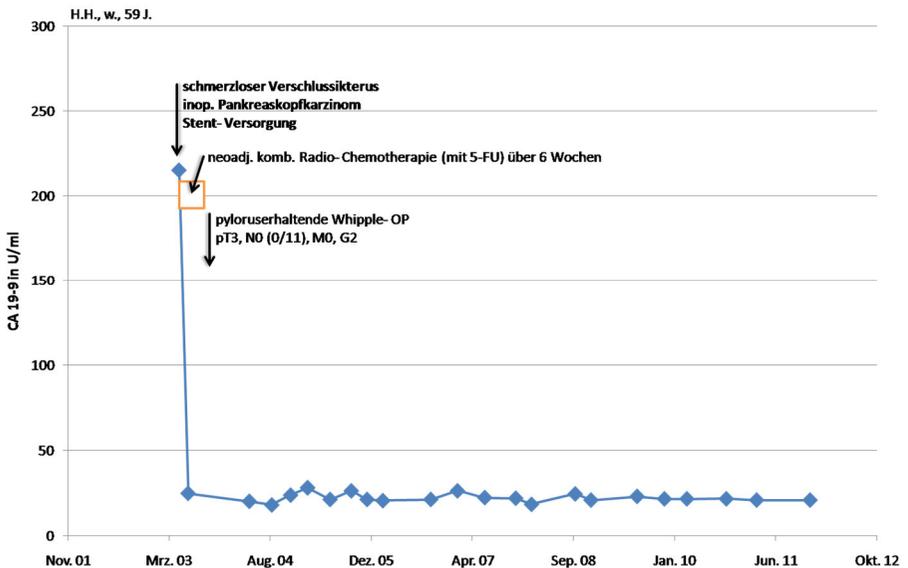
Die anschließende Chemotherapie wurde daher - wie auch im Falle der vorangehend geschilderten Patientin - nicht als adjuvante, sondern als palliative Chemotherapie begonnen.

Die nachfolgenden zwei Kasuistiken zeigen dagegen ein **Langzeit-Überleben nach Primärtherapie** eines lokal resektablen Pankreaskarzinoms mit postoperativem Abfall des CA 19-9 bis in den Normalbereich.

Ein zum Zeitpunkt der Diagnose **66-jähriger Patient** litt zuvor seit einer Pneumonie im Jahre 2006 für etwa 1 Jahr über Schwächegefühl und Appetitlosigkeit, später kamen weichere Stühle und ein diätetisch eingestellter Diabetes mellitus hinzu (Körpergewicht zum Zeitpunkt der Diagnose 84 kg, Körpergröße 178 cm). Ein gering erhöhter CA 19-9 Wert im Serum führte Anfang 2007 zu einer weiteren Diagnostik. Im CT fand sich ein mehrere Zentimeter im Durchmesser messender Pankreaskopftumor. Nach endosonographischer Bestätigung der Raumforderung mit Nachweis eines mäßiggradig differenzierten Adenokarzinoms in der Feinnadelpunktion wurde am 31.05.2008 eine den Pylorus erhaltende Whipple-Operation durchgeführt. Das CA 19-9 fiel von erhöhten präoperativen Werten postoperativ in den Normalbereich ab. Nach einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabine liegt das CA 19-9 bis heute (über jetzt bald 6 Jahre) im Normbereich zwischen 10-15 U/ml (Medianbereich von Kontrollkollektiven aus gesunden Personen, ohne andere benigne Erkrankungen/ Begleit-erkrankungen). Bis heute haben auch die bildgebenden Kontrollen keinen Hinweis auf ein Rezidiv finden lassen.



Eine **50-jährige Patientin** wurde mit einem schmerzlosen Verschlussikterus im Mai 2004 in ein Krankenhaus eingewiesen. Das CA 19-9 war mit 215 U/ml erhöht, bei mit 3,6 ng/ml normalem CEA. CT und Endosonographie fanden ein lokal nicht-resektables Pankreaskopfkarzinom. Nach Stentversorgung wurde eine 6-wöchige kombinierte Strahlen-Chemotherapie (mit 5FU) im Rahmen einer neoadjuvanten Konzeption durchgeführt. Darunter fiel das CA 19-9 bis in den Normalbereich ab (21 U/ml). Anschließend konnte der Tumor operativ entfernt werden (Pylorus erhaltende Whipple-Operation, pT3, N0 (0/11), Mx, R0, G2). Nach der Resektion blieb der Tumormarker im Normbereich zwischen 20 – 30 U/ml über die nachfolgende Beobachtungszeit von mehr als 8 Jahren. Auch in der bildgebenden Diagnostik fand sich bis heute kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv bei dieser Patientin.



Beide Beispiele zeigen gleichzeitig, dass das CA 19-9 im Serum über viele Jahre nach einer Operation, wenn keine Rezidive und/ oder keine anderweitigen Erkrankungen auftreten, sehr stabile Werte zeigt.

CA 19-9 Bestimmungen unter adjuvanter Chemotherapie

Seit 2006 wird auch von der "S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom" eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, unabhängig vom Alter und unabhängig vom R-Status. Sie wird für 6 Monate empfohlen. Als Standard gilt zur Zeit die Behandlung mit Gemcitabine als Monosubstanz, in üblicher Dosierung.

Die Kontrolle der Wirksamkeit/ Unwirksamkeit einer adjuvanten Therapie wird möglicherweise von Arbeitsgruppe zu Arbeitsgruppe unterschiedlich gehandhabt. Empfehlungen oder Vorschriften seitens der S3-Leitlinie gibt es nicht.

Gerade kürzlich wurde uns von einem Vertreter einer überregionalen Arbeitsgruppe mitgeteilt, dass unmittelbar vor Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie zwar das CA 19-9 im Serum kontrolliert würde, es würde aber keine bildgebende Kontrolle durchgeführt. Anschließend würde die Therapie über die empfohlenen 6 Monate ohne weitere Kontrollen durchgezogen.

Wir selbst schlagen ein anderes Vorgehen vor, angesichts unserer langjährigen Erfahrungen mit zahlreichen Verlaufsbeobachtungen.

Denn nicht selten lässt sich über die Verlaufskontrolle der Tumormarker, insbesondere des CA 19-9, noch während der halbjährlichen Therapie ein signifikanter Anstieg der Tumormarker nachweisen, vielfach mit Nachweis eines Progresses in dazu vorgezogenen bildgebenden Verfahren, d.h. vor Ablauf der vorgeschlagenen 6-monatigen Behandlungsdauer.

Wir empfehlen eine regelmäßige Kontrolle des CA 19-9 (und/ oder CEA) in zumindest 4-wöchigen Abständen und eine Kontrolle mit den bildgebenden Verfahren im Abstand von 2 Monaten.

Es sei hier noch einmal eine Kosten-Nutzen-Analyse, soweit überhaupt statthaft, gestattet. Eine Gemcitabine-Therapie für eine Woche kostet bereits, laut Roter Liste, soviel wie 1,5 Oberbauch-CT's zum Selbstzahlerpreis (1-fach GOÄ) bzw. 1 Oberbauch-MRT zum Selbstzahlerpreis (1-fach GOÄ), bzw. soviel wie ca. 20 - 25 CA 19-9 Bestimmungen im Serum.

Wenn durch die von uns praktizierte/ vorgeschlagene Verlaufskontrolle nur 3 Gemcitabine-Gaben (ca. 400-500 €/ Woche Therapie) wegen nachgewiesener Ineffektivität eingespart würden, dann würden dadurch die Kosten der

engmaschigen Verlaufskontrolle mehr als einspart - einmal unabhängig von dem potentiellen Nutzen für den Patienten:

- möglicherweise weniger Nebenwirkungen durch Reduktion der Zahl letztlich ineffektiver Therapieapplikationen, und
- möglicherweise Gewinn an Überlebenszeit und Lebensqualität durch frühzeitigeren Start von potentiell effektiveren palliativen Therapie-sequenzen.

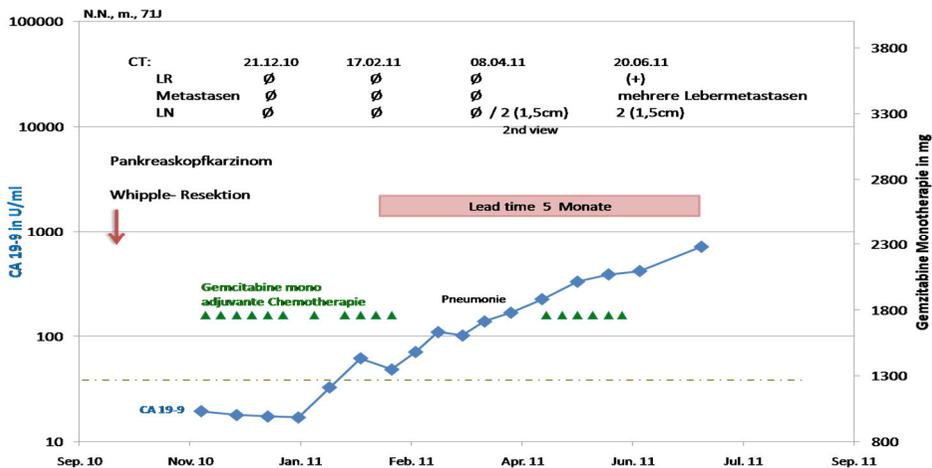
Kasuistik:

Ein **70-jähriger Patient** bemerkte im Juli 2010 im rechten Ober-bauch eine Resistenz, die Hausärztin stellte im Ultraschall einen Gallenblasenhydrops fest. Gleichzeitig bemerkte der Patient eine dunklere Farbe des Urins, eine hellere Farbe des Stuhls und eine Gelbfärbung der Augen. Die Diagnostik ergab einen Pankreaskopftumor im Ultraschall und im CT, das CA 19-9 im Serum lag bei 212 U/ml bei gleichzeitiger Erhöhung des Serumbilirubins (7,9 mg%) und der gGT (1335 U/ml) sowie leichter Erhöhung der GOT und GPT. Die Whipple-Operation am 18.10.2010 zeigte einen resektablen Tumor: pT3, pN1 (7/9), M0 Tumor, G3, L1, V1, Pn 1,R1, HER2 negativ.

Nach der Whipple-Operation fiel das CA 19-9 im Serum in den Normbereich (<37 U/ml) ab, gleichzeitig normalisierten sich die Leberwerte nach der Operation. Im postoperativem CT fand sich kein Hinweis auf ein Rezidiv.

Darauf Beginn einer adjuvanten/additiven Chemotherapie mit Gemcitabine. Einschließlich einer Unterbrechung infolge einer Pneumonie/Pneumonitis wurde die adjuvante Chemotherapie über ca. 8 Monate durchgeführt (6 Monate plus Unterbrechung durch die Pneumonie). Im Gegensatz zu den zwischenzeitlichen CT's ergab sich in der abschließenden Kontrolle im Juni 2011 ein Rezidiv mit multiplen Lebermetastasen, Lymphknotenmetastasen und dem Verdacht auf ein Lokalrezidiv.

Das CA 19-9 im Serum zeigte dagegen bereits gut 2 Monate nach Beginn der adjuvanten Chemotherapie einen erneuten kontinuierlichen Anstieg, der bereits nach weiteren 2 Monaten 25% und 50 % der Ausgangswerte überstieg und damit eigentlich als sicheres Kriterium für ein Rezidiv gewertet werden konnte. Für diese Interpretation des CA 19-9 Verlaufes sprach später auch die Nachauswertung der CT's, die retrospektiv bereits im CT vom April eine erneute Größenzunahme von Lymphknoten erkennen ließ.



Die "adjuvante" Gemcitabine-Therapie der Monate April bis Juni ist damit retrospektiv als Fortsetzung einer ineffektiven Chemotherapie anzusehen. Diese hätte zugunsten eines frühzeitigeren Beginns einer anschließenden potentiell wirksameren Zweit-Linien-Therapie vermieden werden können – wenn die Fachgesellschaften und Leitlinien sich endlich dazu entschließen könnten, das Ansprechen bzw. die Wirksamkeit einer Chemotherapie nicht nur über bildgebende Verfahren, sondern über eine sinnvolle Kombination von bildgebenden Verfahren und sensitiven Tumormarkern zu definieren.

Übrigens, die Kosten für die alleinige 6-malige, letztlich ineffektive Gemcitabine-Therapie in den Monaten April bis Juni (laut Roter Liste 2011 6 x 403 €) beliefen sich auf ca. 2418,00 €. Dies war das Mehrfache der Kosten für alle CA 19-9 Bestimmungen im Serum bei diesem Patienten bis zur Bestätigung des Rezidivs im CT (nur 17 x ca 20 € = ca. 340.00 €!).

Diese Kasuistik betont gleichzeitig auch die Forderung nach sehr sorgfältigen und genauen Auswertungen der bildgebenden Untersuchungen auch in der Routine, unter Heranziehung der jeweils früheren Untersuchungen, um die einzelnen Patienten möglichst individuell und optimal behandeln/ betreuen zu können.

Notizen:

CA 19-9 Bestimmungen unter palliativer Therapie

-Vorbemerkungen

-Frühzeitigere Erfassung

- eines Ansprechens auf eine Chemotherapie sowie**
- eines initialen oder erneuten Progresses unter laufender Chemotherapie**

Vorbemerkungen:

Eine prospektive klinische Studie zur antitumoralen Wirkung einer intra-arteriellen Chemotherapie mit Gemcitabine+Mitomycin C auf fortgeschrittene Pankreaskarzinome Ende der 90iger Jahre des vorigen Jahrhunderts zeigte uns eine hohe Ansprechrate (23, 1999). In gut 50 % fanden wir ein Ansprechen (MR/PR/CR) in den bildgebenden Verfahren (siehe obere der beiden nachfolgenden Tabellen). Damit bot sich eine gute Möglichkeit, die Therapiewirkung in den bildgebenden Verfahren mit derjenigen im Tumormarkerverlauf zu vergleichen (siehe untere der beiden nachfolgenden Tabellen).

| | CA 19-9 | CT/MRT |
|-----------|----------------|---------------|
| CR | 18 % | 2,5 % |
| PR | 67 % | 40 % |
| MR | 5 % | 15 % |
| SD | 5 % | 35 % |
| PD | 5 % | 7,5 % |

Häufigkeit einer CR, PR, MR, SD, PD im CT/MRT bzw. im CA 19-9 Verlauf im Serum unter i.a. palliativer Chemotherapie bei 40 Pat. mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

| | TM Monate median | CT Monate median |
|---|---|---|
| Abfall < 50% des Ausgangswertes | 1,6 | 3,5 |
| Nadir der Antwort | 3,5 | 4,5 |
| Progressionsfreies Intervall | 5,4 | 7,0 |

Parameter einer Tumorantwort in CT/MRT und im CA 19-9 Verlauf im Serum nach Einleitung einer i.a. palliativen Chemotherapie bei 24 Pat. mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom und einer MR, PR und/ oder CR in den bildgebenden Verfahren (29, 1. Auflage, 2003, S. 27).

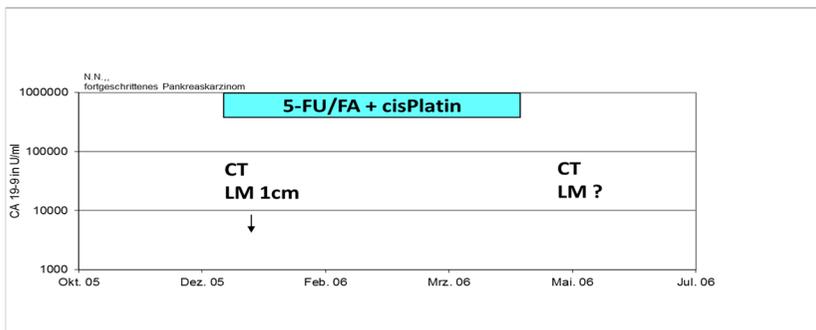
Vergleichend wiedergegeben sind die Zeit, in der die Tumorgößen in CT/MRT bzw. die Tumormarker therapieinduziert auf Werte <50% der Ausgangswerte abgefallen sind, das Erreichen des Nadirs der Therapieantwort sowie die Dauer des progressionsfreien Intervalls (Zeitangaben in Monaten).

Diese Ergebnisse bestätigten bereits vor ca. 15 Jahren die klinischen Erfahrungen, dass eine Tumorantwort durch die ergänzenden Bestimmungen des CA 19-9 (CEA) um Wochen bis Monate schneller ersehen werden kann als mit alle 2 Monate durchgeführten bildgebenden Untersuchungen allein.

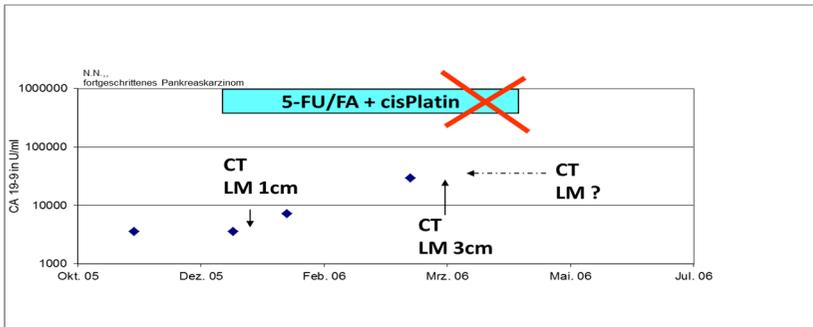
Dies gilt einerseits für das Ansprechen auf die Einleitung einer palliativen Therapie (häufiger MR, PR oder CT im Tumormarkerverlauf, schnellerer Abfall auf <50% der Ausgangswerte, schnelleres Erreichen des Nadirs). Insbesondere gilt dies aber auch für die Erkennung eines erneuten Progresses nach initial wirksamer Chemotherapie. Dadurch können unnötige, da nur noch ineffektive Chemotherapiephasen reduziert werden, andererseits kann dadurch für den individuellen Patienten Zeit gewonnen werden, um durch eine weitere oder weitere Therapielinien zu versuchen, sein Tumorleiden günstig zu beeinflussen.

Sollte der potentielle, über die simultane Kontrolle eines Tumorleidens durch Tumormarker + bildgebende Verfahren ermöglichte Zeitgewinn evtl. nicht voll genutzt werden können, da von Fachgesellschaften und Leitlinien heute allgemein noch allein das Verhalten der Tumorgößen in der Bildgebung für die Beurteilung der Wirkung einer Therapie gefordert wird, dann kann häufig zumindest ein Teil der primär ineffektiven oder ineffektiv gewordenen Chemotherapiephasen dadurch eingespart bzw. vermieden werden, dass die Bildgebung, angestoßen durch einen erneuten Anstieg eines sensitiven Tumormarkers, vorgezogen wird.

Die nachfolgende Abbildung zeigt vereinfacht zunächst den ursprünglichen Therapieplan bei einem Patienten mit einem inoperablem Pankreaskarzinom.



In Ergänzung zu den Aktivitäten/ Plänen in der ihn behandelnden Einheit ließ der Patient aber zusätzlich den Tumormarker CA 19-9 bestimmen. Die Ergebnisse und die Konsequenzen für die nachfolgende Therapie zeigt die nachfolgende Abbildung.



Danach zeigte das CA 19-9 von Beginn der Therapie an einen Anstieg, so dass der Patient bald darauf drängte, das CT vorzuziehen. In Übereinstimmung mit dem Tumormarkerverlauf bestätigte das vorgezogene CT den Progress, so dass die Therapie - früher als ursprünglich geplant - abgebrochen wurde, um mit einer zweiten Therapielinie die Behandlung fortzuführen.

Als funktioneller Parameter zeigt der Tumormarkerverlauf vielfach auch ausgeprägtere Therapieantworten als die Tumorgrößen in den bildgebenden Verfahren. So kann ein stabiler Verlauf (SD) im Tumormarkerverlauf einen stabilen Verlauf seitens der Tumorläsionen bedeuten, evtl. aber auch "nur" eine Wachstumsverzögerung. Eine Minor Response (MR) oder Partielle Remission (PR) der Tumormarker muß nicht unbedingt eine MR oder PR in der Bildgebung bedeuten. MR und PR der Tumormarker können auch einmal "nur" mit einem stabilen Verlauf in der Bildgebung einhergehen (vergl. auch Seite 80 ff).

Im Folgenden werden einige Kasuistiken dargestellt, die über potentielle Vorteile einer simultanen Verlaufskontrolle mit CA 19-9 + bildgebenden Verfahren für eine frühzeitigere Erfassung eines Ansprechens (A1-3) bzw. eines erneuten Progresses (B1) unter palliativer Therapie des Pankreaskarzinoms informieren – und zwar über potentielle Vorteile im Vergleich zur alleinigen Verlaufskontrolle mittels der bildgebenden Verfahren.

CA 19-9 Bestimmungen zur frühzeitigeren Erfassung eines Ansprechens auf eine palliative Chemotherapie

a1)

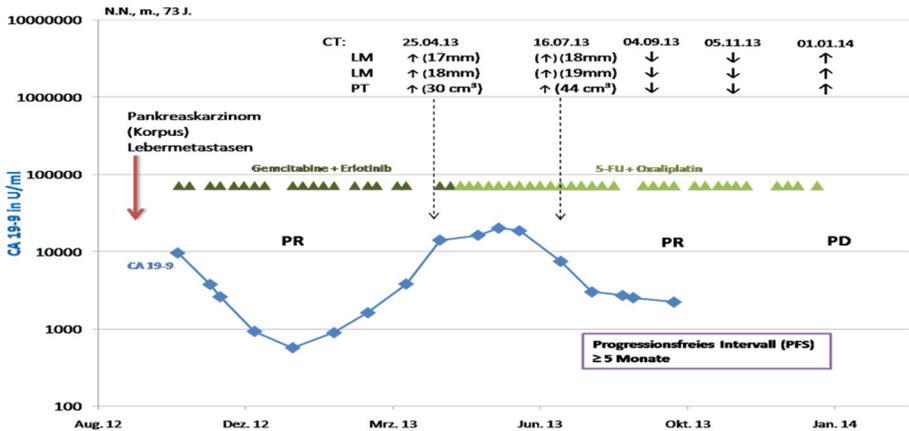
Ein **71-jähriger Patient** klagte über 3 Monate über zunehmende Inappetenz und einen Körpergewichtsverlust von ca 10 kg, ohne dass Symptome einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz vom Patienten bemerkt wurden. Schmerzen berichtete der Patient auch nicht. Schließlich wurde ein CT veranlasst. Im CT vom 11.10.2010 fand sich dann ein Pankreasschwanzkarzinom mit multiplen Leber- und Lymphknotenmetastasen, in der Feinnadelpunktion im Rahmen einer Endosonographie am 16.10.2010 der Nachweis eines Adenokarzinoms. Am 22.10.2010 lag das CA 19-9 im Serum bei 9697 U/ml, das CEA bei 56,5 ng/ml, d.h. es kann angenommen werden, dass das CA 19-9 im Serum auch 3 Monate früher schon eindeutig im pathologischen Bereich gelegen hätte, wenn es bestimmt worden wäre; wahrscheinlich aber auch schon ein halbes oder auch ein Jahr früher, d.h. einige Wochen/ Monate bevor der Patient Beschwerden wahrgenommen hatte. Wahrscheinlich hätte eine frühzeitigere Untersuchung mittels Ultraschall und/ oder CT/MRT, wenn nur durchgeführt, eine vergleichbare frühzeitige Diagnose dieses Tumorleidens ergeben.

Mit Abschluß der Diagnostik wurde eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabine+Erlotinib begonnen, die sowohl nach dem Verlauf der Tumormarker als auch nach den bildgebenden Verfahren zu einer vorübergehenden partiellen Remission (PR) des Tumorleidens führte.

Nach Nachweis eines erneuten Progresses durch erneuten Anstieg des CA 19-9 als auch durch signifikante Größenzunahme der Läsionen im CT wurde eine Zweit-Linien-Therapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure + Oxaliplatin begonnen. In der ersten bildgebenden Kontrolle nach 2,5 Monaten fand sich eine diskrete Größenzunahme der Lebermetastasen und eine Größenzunahme des Primärtumors um mehr als 25 %. Angesichts einer zunächst nicht ganz nebenwirkungsfreien Zweit-Linien-Therapie war die Überlegung, ob es sinnvoll sei, die Therapie fortzusetzen oder auf eine Dritt-Linien-Therapie überzugehen.

Zur Entscheidung über das weitere Vorgehen wurde der CA 19-9 Verlauf der ersten Monate unter der Zweit-Linien-Therapie herangezogen.

Dieser zeigte zum Zeitpunkt des Kontroll-CT's bereits einen signifikanten Abfall. Dieser wurde als Ansprechen des Tumorleidens gewertet. Nach entsprechender Beratung mit dem Patienten wurde die Therapie dann fortgesetzt. Die Entscheidung erwies sich als richtig. Sie führte zu einer erneuten partiellen Remission in der Bildgebung und im Tumormarkerverlauf, mit einem progressionsfreien Intervall (PFS) in der Bildgebung von mehr als 8 Monaten.



Angemerkt sei an dieser Stelle, dass ein zunächst noch kurzzeitiger weiterer Anstieg des CA 19-9 nach Einleitung einer neuen Chemotherapie nichts Außergewöhnliches darstellt. Er kann sich über 2-4 Wochen, evtl. auch einmal wie in der hier dargestellten Kasuistik über 6- oder auch mal über 8 Wochen erstrecken. In der Regel zeigt der Verlauf nach Beginn der Chemotherapie aber sehr schnell einen deutlich langsameren Anstieg als in dem Zeitraum vor Beginn der Chemotherapie.

a2)

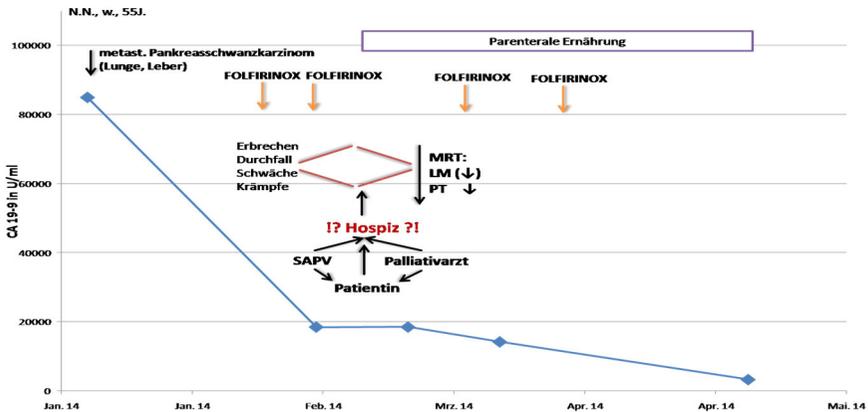
Bei der auf Seite 40 aufgeführten **54-jährigen Patientin** wurde nach Stellung der Diagnose eines weit fortgeschrittenen hepatisch und pulmonal metastasierten Pankreaskarzinoms am 29.01.2014 eine palliative Chemotherapie mit FOLFIRINOX begonnen und diese am 12.02.2014 mit dem zweiten Zyklus fortgesetzt. Diese beiden ersten Behandlungen wurden stationär durchgeführt, um evtl. Nebenwirkungen schneller erkennen und

effektiver behandeln zu können. Seit dem 19.02.2014 verschlechterte sich zunehmend das Befinden der Patientin. Übelkeit, gelegentliche Durchfälle, wiederholtes Erbrechen sowie Leistungsschwäche und Abnahme des Körpergewichts ließen die Patientin zunehmend verzweifeln, so dass sie und ihr Ehemann am 24.02.2014 keine weitere Therapie, sondern die umgehende Verlegung in ein Hospiz wünschten. Die Patientin war bettlägerig geworden, konnte ohne Hilfe nicht mehr in das Badezimmer gehen. Eine drei Tage zuvor angesprochene parenterale Ernährung über ein bereits liegendes Port-System wollte sie nicht mehr beginnen. Es bringe doch nichts mehr.

Inzwischen war aber das CA 19-9 von 83.000 U/ml auf 14.250 U/ml abgefallen, das CEA im Serum von 134 ng/ml auf 86 ng/ml. Eine vor Beginn der Chemotherapie durchgeführte Gastroskopie hatte darüber hinaus keine mechanische Behinderung der Nahrungsaufnahme ergeben. Auch wird eine FOLFIRINOX-Therapie ja eigentlich nur bei Patienten empfohlen, die eine zumindest noch mehrmonatige Lebenserwartung haben.

Es gelang, mit diesen Überlegungen den Ehemann und die Patientin zum Beginn einer parenteralen Heimernährung noch am gleichen Tage zu bewegen.

Kurze Zeit nach dem Telefonat mit Ehemann und Patientin erfolgten in kurzem zeitlichen Abstand Anrufe der Krankenschwester eines noch vom Krankenhaus eingeschalteten SAPV Dienstes (spezialisiertes ambulantes



palliatives Versorgungsteam) und - etwas später - einer Palliativ-Ärztin mit dem Hinweis, dass sie der Patientin zum Hospiz auch angesichts der Gesamtsituation und des weit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomleidens geraten haben und dass für den nächsten Tag bereits ein Hospizplatz zugesagt

sei, der doch wahrgenommen werden sollte. Die Patientin ließ sich aber nicht mehr umstimmen. Bereits 2-3 Tage nach Beginn der parenteralen Heimernährung fühlte sich diese Patientin wie ausgewechselt, die Kräfte kamen zurück, sie wollte wieder leben; von dem Wunsch, möglichst bald in ein Hospiz aufgenommen zu werden, war keine Rede mehr.

Eine kurze Zeit später durchgeführtes MRT zeigt in Übereinstimmung mit dem Verlauf der Tumormarker ein erstes Ansprechen der Lebermetastasen. Der 3. FOLFIRINOX-Zyklus konnte bei anhaltender Besserung mit 75% der normalen Dosierung am 12.03.2014 ambulant durchgeführt werden. Ein etwas später wegen des Verdachts auf eine Lungenembolie durchgeführtes Thorax-CT zeigte keine Lungenmetastasen mehr. Inzwischen konnte auch der 4. Zyklus durchgeführt werden. Die Patientin ist inzwischen wieder aktiv, kann sich frei bewegen und selbst versorgen.

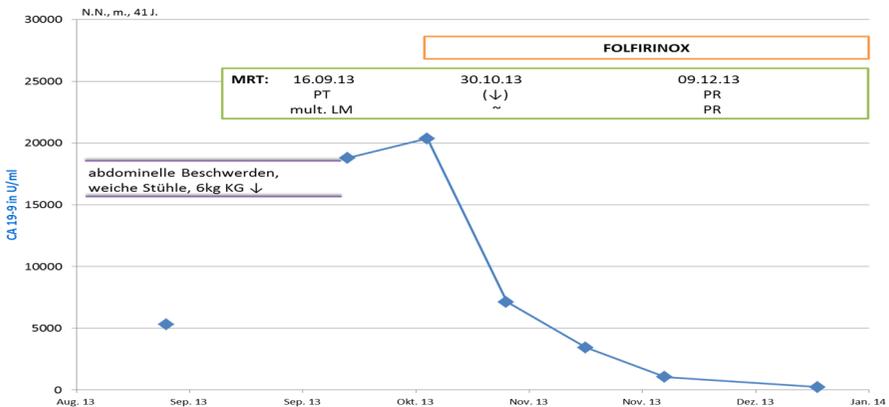
a3)

Ein **41-jähriger Patient** klagte über ca. 6 Monate über leichte abdominelle Beschwerden, zunehmend weichere Stühle und einen Körpergewichtsverlust von 6 kg, bevor nach unauffälliger Gastroskopie im November 2013 mittels Ultraschall und MRT ein metastasiertes Pankreasschwanzkarzinom diagnostiziert und endosonographisch über eine FN-Punktion als Adenokarzinom des Pankreas gesichert wurde. Das CA 19-9 im Serum lag bei 5310 U/ml (vergl. Abb. auf der nachfolgenden Seite).

Nach Einholung einer Zweit-Meinung wurde dort eine palliative Chemotherapie mit FOLFIRINOX begonnen. Die MRT zeigte 14 Tage nach Einleitung der Chemotherapie im Vergleich zum Vorbefund (ca. 4 Wochen vor Beginn der Chemotherapie) einen stabilen Verlauf der Lebermetastasen und eine grenzwertige Verkleinerung des Primärtumors. Das CA 19-9 im Serum zeigte dagegen bereits 14 Tage nach Einleitung der Chemotherapie einen hochsignifikanten Abfall.

Erst in der Nachfolge-MRT Mitte Dezember zeigte sich dann auch in der Bildgebung eine partielle Response von Lebermetastasen und Primärtumor. Zum gleichen Zeitpunkt war das CA 19-9 bereits auf 445 U/ml abgefallen, das CEA von initial 22 ng/ml bis in den Normbereich (2,5 ng/ml).

Zur MRT 14 Tage nach Beginn der Chemotherapie sei noch angefügt, dass wir in der Regel eine bildgebende Kontrolle erst 6-8 Wochen nach Beginn einer Chemotherapie durchführen. Da bei diesem Patienten die Vor-MRT aber bereits 4 Wochen vor Beginn der Chemotherapie durchgeführt worden war, andererseits die praetherapeutischen CA 19-9 Werte für einen eher schnell wachsenden Tumor sprachen, und weiterhin das Tumorleiden sehr weit fortgeschritten war, so dass die Wirksamkeit der palliativen Chemo-therapie möglichst schnell und zuverlässig beurteilt werden sollte, um keine



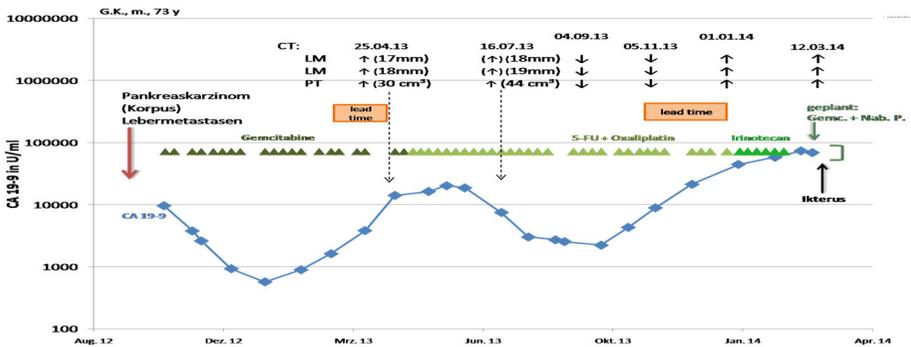
Anmerkung: der auswärts gemessene CA 19-9 Wert von 5310 wurde nicht mit den nachfolgenden Werten in der vorliegenden Graphik verbunden, weil der Wert von 5310 U/ml mit einem anderen Assay eines anderen Herstellers gemessen wurde.

unnötige und eventuell wertvolle Zeit mit einer evtl. ineffektiven Therapie zu verlieren, hatten wir uns zu einer derart frühen Kontrolle entschlossen, einer Kontrolle, die eigentlich gleichzeitig auch als aktuelle Ausgangsuntersuchung für die weitere Kontrollen gedacht war.

CA 19-9 Bestimmungen zur frühzeitigeren Erfassung eines initialen oder erneuten Progresses unter einer palliativen Chemotherapie

Im Folgenden wird der Verlauf bei dem **71-jährigen Patienten** von Seite 71 fortgeführt.

Nach der auf Seite 71 geschilderten erneuten Partiellen Remission (PR) unter der Zweit-Linien-Therapie mit 5FU/FA+Oxaliplatin kam es im Oktober 2013 zu einem erneuten Anstieg des CA 19-9 im Serum, der sich dann kontinuierlich über die nächsten Monate fortsetzte, bei zunächst noch anhaltender Remission in der MRT. Erst in der Anfang Januar 2014 durchgeführten MRT-Kontrolle bestätigte sich ein Progreß des Primärtumors und der Lebermetastasen in den bildgebenden Verfahren. Darauf wurde eine Dritt-Linien-Therapie mit Irinotecan begonnen, die den Progreß nicht stoppen konnte. Anschließend sollte nach Zulassung der Kombination von Gemcitabine+nabPaclitaxel für die Erst-Linien-Therapie des Pankreaskarzinoms (Januar 2014) und dem eigenen guten Ergebnis einer Sechst-Linien-Therapie (vergl. Seite 78) im Januar 2014 mit einer Viert-Linien-Therapie mit dieser Kombination begonnen werden. Dazu kam es aber nicht mehr, da sich in der Woche zuvor ein Ikterus entwickelte, der relativ schnell zu einem Bilirubinanstieg im Serum auf $> 5 \text{ mg\%}$ und dann $>10 \text{ mg\%}$ führte und der durch eine endoskopische Stenteinlage nicht mehr nachhaltig günstig beeinflusst werden konnte.



Betrachtet man den gesamten Krankheitsverlauf dieses Patienten, dann hätte:

- 1) die Diagnose 3 Monate früher gestellt werden können, wenn mit Beginn der Beschwerden eine gute Ultraschalluntersuchung oder einfach auch nur eine CA 19-9 Bestimmung im Blut durchgeführt worden wären (vergl. Seite 70);
- 2) die Zweit-Linien-Therapie mit 5FU/FA+Oxaliplatin 4 Wochen früher gestartet werden können, wenn der signifikante Anstieg des CA 19-9 im Serum über 3 Werte (bereits nach 1,5 Monaten um mehr als 100% des Ausgangswertes) bereits als erneuter Progress nach zwischenzeitlich effektiver Erst-Linien-Therapie gewertet worden wäre, und nicht erst auf einen Progress in den bildgebenden Verfahren gewartet worden wäre; und
- 3) die Dritt-Linien-Therapie mit Irinotecan bereits 4 Wochen früher begonnen werden können, wenn der signifikante CA 19-9 Anstieg im Serum über 3 Werte (bereits nach 2 Monaten um mehr als 100% des Ausgangswertes) bereits als Progress gewertet worden wäre.

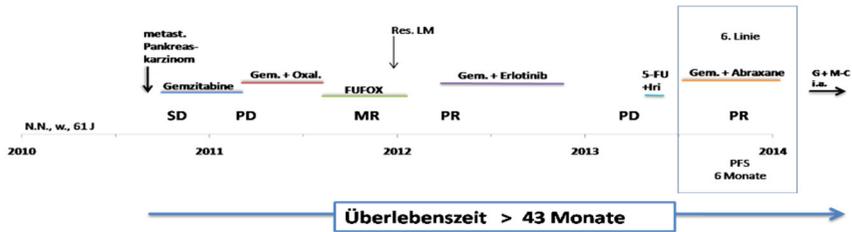
Bei diesem Patienten wurde das CA 19-9 im Serum in den genannten Phasen in der Regel alle 4 Wochen bestimmt. Bestimmungen alle 14 Tage hätten erneut gut 4-6 Wochen an - letztlich ineffektiver - Chemotherapie einsparen können.

Wären auch nur die Hälfte der aufgeführten "Zeitverluste" eingespart worden, dann hätte die ursprünglich geplante Viert-Linien-Therapie sicherlich noch begonnen werden können - und zwar bei noch über mehrere Wochen ungestörter Leberfunktion.

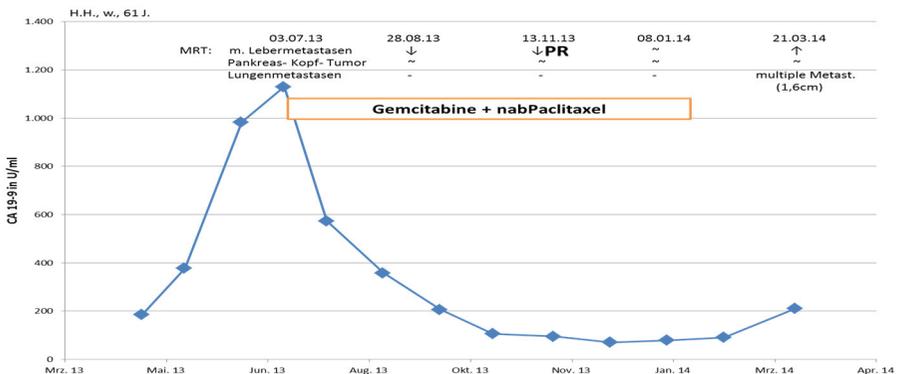
Auf die durch Vermeidung/ Verkürzung unnötig langer ineffektiver Chemotherapien mögliche Reduktion unsinniger Kosten, auf die dadurch mögliche Reduktion von potentiellen Nebenwirkungen von Chemotherapien und die mögliche Reduktion evtl. unnötiger Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten sei hier nur noch einmal erneut hingewiesen, ohne an dieser Stelle erneut näher darauf einzugehen.

Daß auch eine Induktion einer erneuten partiellen Remission eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms durch eine sechste Therapielinie mit einer Kombination von Gemcitabine + nabPaclitaxel möglich ist, zeigt die nachfolgende Kasuistik. Die Gesamtüberlebenszeit der heute 61-jährigen Patientin

liegt zur Zeit bei >43 Monaten. Nach erneutem Progress, der zum Absetzen der Gemcitabine+nabPaclitaxel Therapie geführt hat, bestand die Patientin jetzt auf einem erneuten Therapievorschlag, der z.Zt. mit einer Kombination von Gemcitabine + Mitomycin-C durchgeführt wird.



Schematische Darstellung der bisherigen Effizienz Orientierten Sequenziellen Poly-Chemotherapie (EOSPC) bei einer Patientin mit einem 2010 diagnostiziertem hepatisch metastasierten Pankreaskopfkarzinom.



Verlauf der CA 19-9 Konzentrationen im Serum und Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen (MR) unter der 6. Therapielinie bei der oben genannten Patientin mit einem metastasierten Pankreaskarzinom.

Einige ergänzende Hinweise/ Beispiele zum Vergleich der Tumorantwort auf eine palliative Chemotherapie in den bildgebenden Verfahren mit derjenigen in den Tumormarkerverläufen

a) "Pseudostabiler" Verlauf in den bildgebenden Verfahren

a1) "Pseudostabiler" Verlauf in den bildgebenden Verfahren infolge des Größenvergleichs mit der jeweils nur unmittelbar vorangehenden Untersuchung

Wie an dem nachfolgenden Beispiel exemplarisch gezeigt, kann die Diagnose eines stabilen Verlaufes jeweils auf der Basis von zwei aufeinander folgenden Untersuchungen den Verlauf einer Tumorerkrankung über einen längeren Zeitraum falsch wiedergeben. Mehrere "SD"-Verläufe über jeweils 2 Monate können eine über 3 oder 4 Monate langsam progrediente Tumorerkrankung übersehen.

| | 1. CT 0 Monate | 2. CT 2 Monate | 3. CT 4 Monate | 4. CT 6 Monate |
|---|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Tumorgröße | 3x3cm =9cm ² | 3,25x3,25cm = 10,5cm ² | 3,5x3,5cm = 12,25 cm ² | 3,75x3,75cm =14,1cm ² |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 20%; margin: 0 auto;"/> <p>17% = SD</p> </div> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 20%; margin: 0 auto;"/> <p>16% = SD</p> </div> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 20%; margin: 0 auto;"/> <p>15% = SD</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 40%; margin: 0 auto;"/> <p>36 % = PD</p> </div> <div style="text-align: center;"> <hr style="width: 40%; margin: 0 auto;"/> <p>57% = PD</p> </div> </div> | | | | |

a2) "Pseudostabiler" Verlauf in den bildgebenden Verfahren bei Progress im Tumormarkerverlauf

Von einem "pseudostabilen Verlauf" sprechen wir auch, wenn die bildgebenden Verfahren einen "stabilen" Verlauf anzeigen, d.h. eine Größenzunahme von nicht mehr als +25 %, die Tumormarker aber gleichzeitig signifikant über 25% ansteigen. In nahezu allen Fällen hat die nachfolgende

bildgebende Untersuchung dann die aus dem Tumormarker-Verlauf diagnostizierte Progression bestätigt.

Dies gilt auch z.B. für colorektale Karzinome. In einer früheren Zusammenstellung hatten wir z. B. 2001 gezeigt, dass von 13 Patienten mit der Diagnose eines über gut 2 Monate stabilen Verlaufes in den bildgebenden Verfahren 6 Patienten von Anfang an einen kontinuierlichen Anstieg des relevanten Tumormarkers als Ausdruck eines kontinuierlich progredienten Tumorleidens zeigten (15, 1990).

b) Beispiele für eine deutlichere Therapieantwort in den Tumormarker-verläufen im Vergleich zu den bildgebenden Verfahren

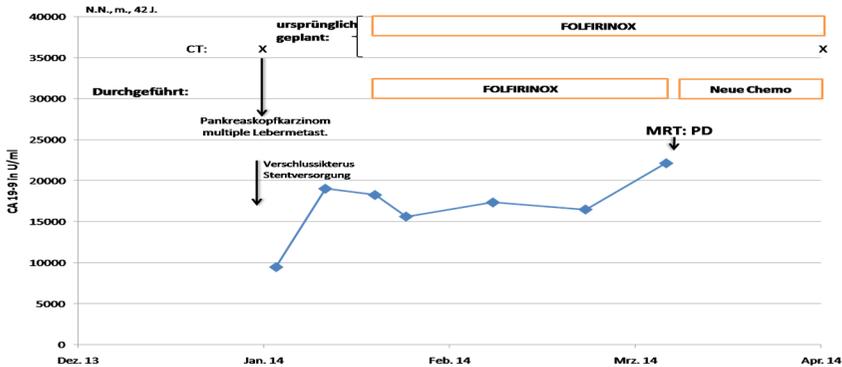
b1) Stabiler Verlauf(SD) oder Minor Response(MR) oder Partielle Response(PR) eines Tumormarkers im Serum und Progress in der Bildgebung

Ein **42-jähriger Patient** klagte seit Anfang Dezember 2013 über Oberbauchbeschwerden. Es wurde eine Gastritis angenommen und über 3 Wochen behandelt. Nach Auftreten eines Ikterus zeigte das CT einen metastasierten Pankreaskopftumor (in der FN-Punktion Adenokarzinom). Der Ikterus klang nach Stenteinlage ab. Das CA 19-9 im Serum passte mit 9495 U/ml zur Diagnose eines duktales Pankreaskarzinoms, das CEA im Serum lag bei 12 ng/ml.

Ende Januar wurde eine palliative Chemotherapie mit FOLFIRINOX begonnen. Es war geplant, die Therapie bis nach Ostern (20.04.2014) durch-zuführen, um dann die Wirkung durch ein Kontroll-CT zu kontrollieren.

Die Tumormarker wurden dagegen alle 2 Wochen bestimmt.

Bis zum Beginn der Chemotherapie stieg das CA 19-9 im Serum noch steil weiter an. Mit Beginn der Chemotherapie kam es zu keinem weiteren Anstieg mehr.



Beim näheren Hinsehen könnte man sogar eine diskrete, vorübergehend abfallende Tendenz der Tumormarkerwerte diskutieren, mit nachfolgendem erneuten leichten Anstieg.

Ein derartiger stabiler Verlauf der Tumormarker im Serum ist nach klinischer und tierexperimenteller Erfahrung Ausdruck einer antitumoralen Wirkung der Chemotherapie, aber nur einer geringen, also mehr Ausdruck einer Wachstumsverzögerung als einer Tumorverkleinerung. Im Falle eines derartigen Tumormarkerverlaufes können Tumorerläsionen noch weiter progredient bleiben, auch wenn sie in ihrer Wachstumsgeschwindigkeit mehr oder weniger deutlich gehemmt werden. Daher raten wir in derartigen Fällen, die Wirkung der Chemotherapie frühzeitig auch mit den bildgebenden Verfahren zu kontrollieren.

Entsprechend habe wir dem Patienten geraten, nicht erst einen weiteren Monat die Therapie fortzusetzen, sondern bereits vor Ostern das Tumor-stadium bildgebend zu kontrollieren.

Das CT vom 25. März ergab dann auch einen progressiven Verlauf mit Größenzunahme der Lebermetastasen um mehr als 25 %.

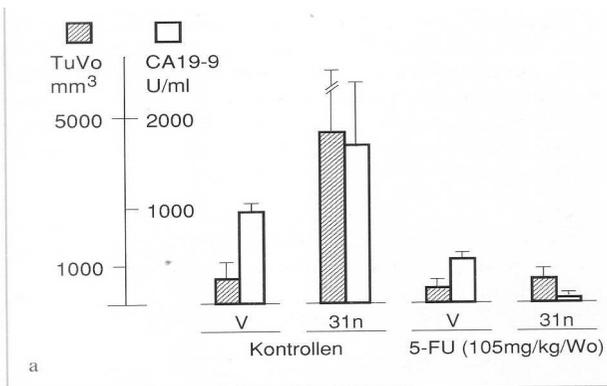
Entsprechend wurde die anfangs geplante Chemotherapie bereits Ende März abgebrochen und mit einem neuen Schema fortgesetzt.

Ergänzend sei noch erwähnt, dass der CEA-Verlauf bei diesem Patienten mit dem Verlauf des Serum CA 19-9 übereinstimmte.

Die Möglichkeit, dass auch bei einem Abfall der Tumormarker die Bildung einen Progress wiedergeben kann, zeigt das folgende Tierexperiment.

Die nachfolgende Abbildung zeigt z.B. das Wachstumsverhalten von Xenotransplantaten humaner Pankreaskarzinome auf der Nacktmaus von Kontrolltieren ohne Chemotherapie über 31 Tage und von Tieren unter einer intra-peritonealen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil über einen gleichen Zeitraum. Die behandelten Tiere zeigen einen signifikanten Abfall des CA 19-9 im Serum, die Tumorgöße zeigt ebenfalls eine erhebliche therapie-induzierte Wachstumsverlangsamung im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen, aber immer noch ein Wachstum von > 25 % der Ausgangswerte. Das Wachstum der Tumore der behandelten Tiere zeigt damit trotz des deutlichen Abfalles des Serum-CA 19-9 und trotz der signifikanten therapie-induzierten Wachstumsverzögerung immer noch eine Größenzunahme der Tumore über den Behandlungszeitraum um gut 50% der Ausgangswerte (12, 1988; 18, 1991).

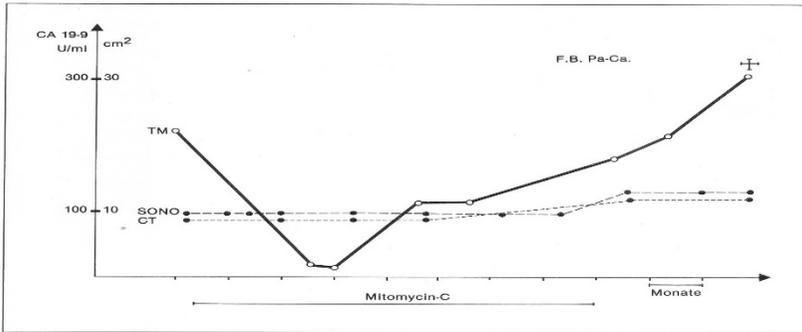
Übertragen auf einen Patienten wäre das Therapieergebnis ein Progress in der Bildgebung (die Wachstumsverzögerung wäre ohne eine entsprechende vorangehende Beobachtungsphase ohne Therapie nicht zu erkennen) bei partieller Remission (PR) der Tumormarker. Bei alleiniger Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie bei Patienten auf der Basis der Größe der Tumorkläsionen – in der Regel ohne längere therapiefreie Vorphase – wäre die Chemotherapie damit fälschlicherweise als ineffektiv eingestuft worden.



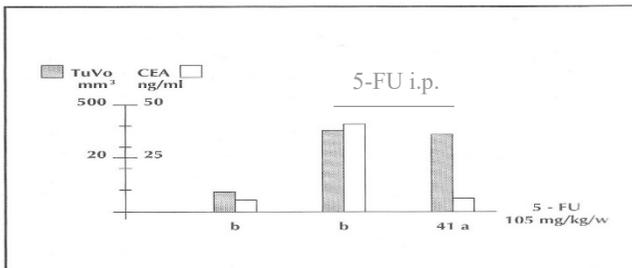
b2) Partielle Remission(PR) der Tumormarker und stabiler Verlauf (SD) in der Bildgebung

Die nachfolgende Abbildung zeigt das Ergebnis einer Mitomycin-C Therapie bei einem Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom aus den 80-iger Jahren des vorigen Jahrhunderts (10, 1985).

Trotz eines signifikanten Abfalls des Serum CA 19-9 war in der bildgebenden Verlaufskontrolle "nur" ein stabiler Verlauf (SD) zu erreichen (1985).



Eine vergleichbare Situation zeigt die nachfolgende Abbildung im Tier-modell. Unter intraperitonealer Chemotherapie mit 5FU von Xenotransplantaten eines humanen Pankreaskarzinoms auf der Nacktmaus kam es zu einem signifikanten Abfall des sensitiven Tumormarkers (in diesem Fall des CEA) als sozusagen funktionellem Parameter. Der Verlauf der TumorgroÙe zeigte dagegen "nur" einen stabilen Verlauf der TumorgroÙe der Xenotransplantate. Es handelte sich aber um einen "wahren", durch die Chemotherapie induzierten stabilen Verlauf, da die TumorgroÙe vor Einleitung der Chemotherapie signifikant zunahm, um dann unter der Chemotherapie in einen stabilen Verlauf überzugehen (16, 1990; 18, 1991).

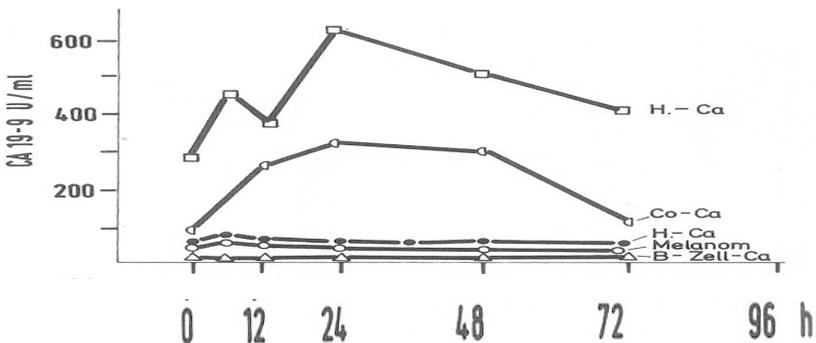
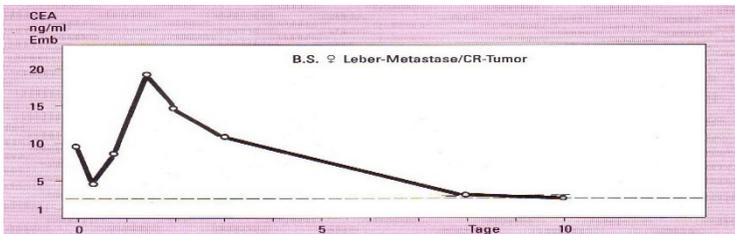


b=Wachstum u. Tumormarker im Serum vor , und a= nach Therapie mit 5-FU über 41 Tage

Unsere ersten derartigen vergleichenden Auswertungen der Therapieantworten in den bildgebenden Verfahren und in den Tumormarker-Verläufen an Patienten mit Pankreaskarzinomen hatten bereits früh gezeigt, dass stabile Verläufe in den bildgebenden Verfahren insbesondere dann als Therapieansprechen zu werten waren, wenn gleichzeitig der sensitive Tumormarker eine abfallende Tendenz (MR/PR oder CR) gezeigt hatte. Insbesondere bei diesen Patienten ging der Stabile Verlauf in der Bildgebung auch mit einer Verbesserung der Klinik einher. Bei der Beurteilung der Klinik wurden dabei die folgenden drei Parameter berücksichtigt: das Körpergewicht, der Schmerz und der Aktivitätsindex (12, 1988; 21, 1994).

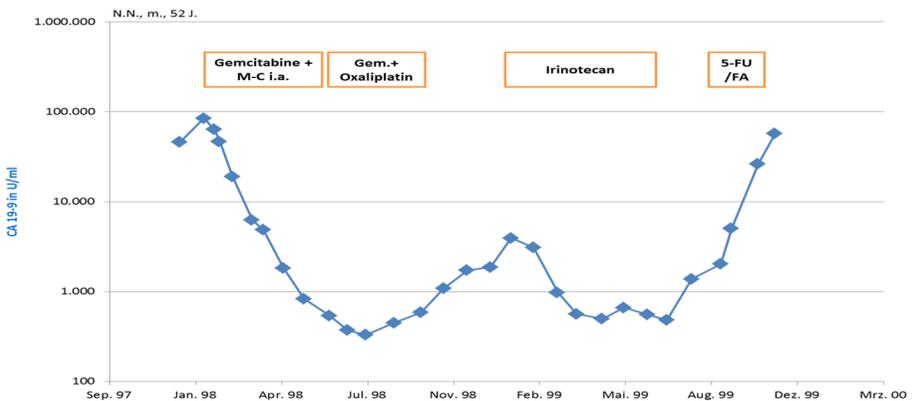
c) Kurzzeitiger Anstieg der Tumormarker nach Chemoembolisation

Einen kurzzeitigen Anstieg und in wenigen Stunden/ Tagen wieder abfallenden Verlauf eines Tumormarkers im Serum als Ausdruck eines "starken" Therapieeffektes haben wir bisher nur nach Leberembolisationen gesehen, wie in der nachfolgenden Abbildung nach Chemoembolisation von Lebermetastasen eines colorectalen Karzinoms (oben) (17, 1991)) bzw. nach Chemoembolisation von Lebermetastasen eines CA 19-9 exprimierenden Pankreas- und eines CA 19-9 exprimierenden Colonkarzinoms (unten)(6, 1985).

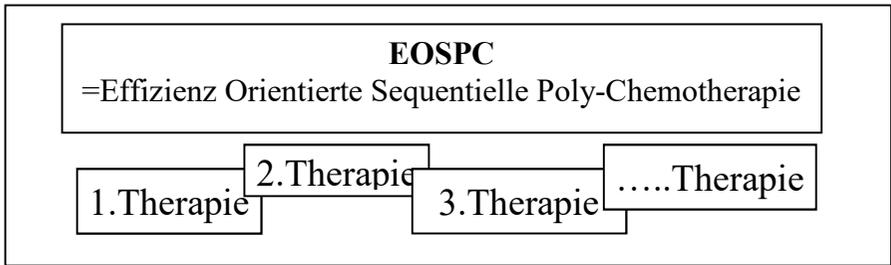


IV) Prognose/Überlebenszeit von Patienten mit exokrinen Pankreaskarzinomen unter simultaner Verlaufskontrolle mit Tumormarkern + bildgebenden Verfahren

Angestoßen durch frühe Versuche (siehe Abbildung unten), unter Einsatz von bildgebenden Verfahren und Tumormarkern das Schicksal von Patienten mit exokrinen Pankreaskarzinomen durch Nutzung der verfügbaren Zytostatika für aufeinander folgende Therapiesequenzen zu verbessern, haben wir seit Ende der 90iger Jahre des vergangenen Jahrhunderts versucht, anstelle der in den damaligen prospektiven randomisierten Studien angegebenen Ein-Linien-Therapiekonzepte mit Überlebenszeiten von 6-8 Monaten das Konzept einer, wie wir es nennen, Effizienz Orientierten Sequentiellen Poly-Chemotherapie (EOSPC) oder auch Effizienz Orientierten Sequentiellen Multi-Modalen Therapie (EOSMMT) zu verfolgen.



Beispiel für eine Effizienz Orientierte Sequentielle Poly-Chemotherapie eines Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom Ende der 90-iger Jahre (i.a. Gemcitabine+Mitomycin C, gefolgt von i.v. Gemcitabine+Oxaliplatin bzw. i.v. Irinotecan-Monotherapie) (Gesamt-Überleben >20 Mon.).



Unsere bisherigen Ergebnisse (bisher publiziert unter 25, 2000; 27, 2003; 29, 2005; 28, 2007) sind in den nachfolgenden 3 Tabellen kurz zusammengefasst.

Zum Vergleich sind die entsprechenden Daten aus den beiden neuen aktuellen prospektiven randomisierten Studien zur klinischen Einführung des FOLFIRINOX bzw. zur klinischen Einführung und Zulassung der Kombination von Gemcitabine+nabPaclitaxel für das Pankreaskarzinom aufgeführt.

Die Ergebnisse zeigen – bei aller eventuellen Problematik eines Vergleiches von nicht-randomisierten mit randomisierten Studien - **in unserem Patientengut**

- signifikant häufiger Zweit- und Dritt- und Viert- Linien-Therapien,

| | 2004 (n=69) | 2012-2013 (n=36) | <i>FOLFIRINOX</i> 2013 | <i>G+nab Paclitaxel</i> 2013 |
|----------|----------------|---------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| 2nd line | 73 % | 78 % | 47 % | 38 % |
| 3rd line | 68 % | 45 % | | |
| 4th line | 22 % | 25 % | | |
| 5th line | | 11 % | | |
| | Klapdor et al. | | Conroy et al. | Hopff et al. |

Zweit-, Dritt- und Viert-Linien-Therapien bei Patienten mit Pankreaskarzinom.

- ein längeres Überleben nach 6 und 12 Monaten

Überleben nach 6, 12 und 24 Monaten nach Beginn der palliativen Chemotherapie bei Patienten mit Pankreaskarzinomen.

| Überlebenszeit(%) | 1998-2002 (n=69) | | 2012-2013 (n=36) | 2013 Gem /Folfi- rinox | | 2013 Gem / nab-P. | |
|-------------------|---------------------|-------|---------------------|------------------------------|--------|----------------------|--------|
| | alle | M1 | | | | | |
| > 6 Monate | 85 % | (82%) | 88 % | | | 55 % | / 67 % |
| >12 Monate | 56 % | (45%) | 56 % | 22 % | / 48 % | 22 % | / 35 % |
| >24 Monate | 16 % | (12%) | 22 % | | | 9 % | / 4 % |
| | Klapdor et al. | | | Conroy et al. | | Hopff et al. | |

und

- **deutlich längere Überlebenszeiten**, insbesondere im Vergleich zu den Patienten der Gemcitabine-Kontrollgruppen der FOLFIRINOX- und der nabPaclitaxel-Studien

| | 1998-1999 (n=69) | | 1998-2002 (n=129) | | 2004 (n=69) | | 2012-2013 (n=36) | | 2013 Gem. FOLFI- RINOX | | 2013 Gem. Nab-P. | |
|----------|----------------------|----|----------------------|----|----------------|-----|---------------------|--|------------------------------|------|---------------------|-----|
| | | | | | | | | | | | | |
| Alle | 13 | | 14 | | 16 | | 14 | | 6,8 | 11,1 | 6,7 | 8,5 |
| Eff. Ch. | | | | | | | | | | | | |
| | M0/M1 | | M0/M1 | | M0 + M1 | | M0 + M1 | | | | | |
| 0 | 7 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | | | | | | |
| 1 | 11 | 8 | 13 | 9 | 9 | 9,5 | | | | | | |
| >1 | 20 | 14 | 22 | 15 | 23 | 15 | | | | | | |
| | Klapdor et al. EOSPC | | | | | | Conroy et al. | | Hopff et al. | | | |

Medianes Überleben (Monate) von Pankreaskarzinom-Patienten im eigenen Patientengut der vergangenen 15 Jahre (EOSPC-Konzept) im Vergleich zum Gesamtüberleben in den prospektiv randomisierten Studien mit FOLFIRINOX/ Gemcitabine bzw. nabPaclitaxel/ Gemcitabine.

Arbeiten, aus denen zitiert wurde:

- 1) R. Klapdor et al.: CA 19-9 in der Diagnostik und Differentialdiagnostik des exkretorischen Pankreaskarzinoms. TumorDiagnostik u. Therapie, 4, 197-201, 1983
- 2) R. Klapdor et al.: CA 19-9 in der Diagnostik und Differentialdiagnostik des exkretorischen Pankreaskarzinoms, 2. Mitteilung. TumorDiagnostik u. Therapie, 5, 161-165, 1984
- 3) R. Klapdor: Das tumor-assoziierte Antigen CA 19-9 in der Differentialdiagnostik und Verlaufskontrolle von Malignomen des Pankreas und Magen-Darm-Traktes. Dtsch.med.Wschr. 50, 1935-1940, 1984
- 4) R. Klapdor et al.: CA 12-5 bei Karzinomen des Verdauungstraktes – Ein Vergleich mit CA 19-9 und CEA bei Karzinomen des Pankreas und Kolon. Dtsch.med.Wschr. 109, 1049-1954, 1984
- 5) R. Klapdor et al.: CA 19-9 und CA 125 im Rahmen akuter und chronischer nicht-maligner Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. In: Neue tumorassoziierte Antigene - 2 Jahre klinische Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern. (2 Hamburger Symposiums über Tumormarker), Ed. R. Klapdor. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 86-93, 1985
- 6) K.H. Schultheis et al.: Sequentieller Tumormarkerverlauf nach Chemoembolisation primärer und sekundärer Lebertumoren. In: Neue tumorassoziierte Antigene – Zwei Jahre klinische Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern. (2. Hamburger Symposium über Tumormarker, 1984), Ed. R. Klapdor. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985, 119-125
- 7) R. Klapdor et al.: Neue Möglichkeiten der Differentialdiagnose chronischer Erkrankungen des Pankreas und Verlaufskontrolle des Pankreaskarzinoms mittels der neuen tumor-assoziierten Antigene CA 19-9 und CA 125. Hamburger Ärzteblatt, 1985, Heft 2
- 8) R. Klapdor et al.: CA 19-9 und CA 125 im Vergleich zum CEA bei Malignomen des Pankreas und des Gallenwegsystems – Primärdiagnostik, Prognose, Rezidivdiagnostik, Verlaufskontrolle. In: Neue tumorassoziierte Antigene – Zwei Jahre klinische Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern. (2. Hamburger Symposium über Tumormarker, 1984), Ed. R. Klapdor. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985, 58-67
- 9) R. Klapdor et al.: Diagnostik und Verlaufskontrolle gastrointestinaler Tumore mit Tumormarkern – Vergleich von CA 19-9, CA 125 und CEA. In: Aktuelle Tumormarker. W. Klietmann Hrgb, Schattauer, 1985, 55-81
- 10) R. Klapdor: Neue Entwicklungen und Ansätze zur Therapie des Pankreaskarzinoms. GIT Suppl. 1, 42-51, 1985
- 11) R. Klapdor et al.: Möglichkeiten der frühen/frühzeitigeren Diagnostik mit neuen tumorassoziierten Antigenen. In: Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper. (3. Hamburger Symposium über Tumormarker, 1985). Ed. R. Klapdor. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986, 22-32
- 12) R. Klapdor: Überlegungen zur Verlaufskontrolle und palliativen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms. In: Aktuelle Onkologie 51, 10 Jahre Mitomycin in der Bundesrepublik, Hrgb. G.A. Nagel, F. Bach, Zuckschwerdt Verlag, 1988. 147 – 159
- 13) R. Klapdor: Zum Stand der Früherkennung des Pankreaskarzinoms. Internist 30, 752-758, 1989
- 14) R. Klapdor et al.: Induction of HAMA production by immunoscintigraphy and immunotherapy using mouse monoclonal antibodies. In: Recent results in tumor diagnosis and therapy. (5th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 1989). Ed. R. Klapdor. Zuckschwerdt Verlag, München, 1990, 464-468
- 15) U. Heilenkötter et al.: Values of tumor markers for follow-up of gastrointestinal carcinomas under palliative therapy. In: Recent results in tumor diagnosis and therapy. (5th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 1989). Ed. R. Klapdor. Zuckschwerdt Verlag, München, 1990, 91-93

- 16) R. Klapdor et al.: Secretion of CA 19-9, CEA and CA 125 by xenografts of human pancreatic carcinomas in nude mice and influence of palliative treatment modalities. In: Recent results in tumor diagnosis and therapy. (5th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 1989). Ed. R. Klapdor. Zuckschwerdt Verlag, München, 1990, 307-311
- 17) R. Klapdor: Tumormarker in der Gastroenterologie. Diagnostika Dialog, Boehringer Mannheim, 4-9, 1991
- 18) R. Klapdor: Perspectives in chemotherapy of pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 17, 153-1166, 1991
- 19) R. Klapdor et al.: Value of CA 19-9, CA 195, CEA and NSE in comparison to TPS for diagnosis of small tumors of the gastrointestinal tract and lung – comparative studies in humans and in nude mice bearing xenografts of human cancers. In: Tumor associated antigens, oncogenes, receptors, cytokines in tumor diagnosis and therapy at the beginning of the nineties. (Edt. R. Klapdor) (6th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 1991). Zuckschwerdt Verlag, München, 1992, 20-22
- 20) R. Klapdor (für die Arbeitsgruppe): Arbeitsgruppe Qualitätskontrolle und Standardisierung von Tumormarkertests im Rahmen der Hamburger Symposien über Tumormarker. TumorDiagnostik und Therapie 13, 1992
- 21) R. Klapdor: Cancer of the pancreas. In: R. Klapdor (editor): Tumour Markers in clinical oncology – an overview. Sorin Biomedica, 1994, 33-50
- 22) R. Klapdor: Colorectal Cancer. In: R. Klapdor (editor): Tumour markers in clinical oncology – an overview. Sorin Biomedica, 1994, 97-114
- 23) C. Haglund et al.: 10 years experience of CA 19-9 in patients with pancreatic cancer. In: Current Tumor Diagnosis: Applications, clinical relevance, research and trends. (7th Hamburg Symposium on Tumor Markers 1993). Ed. R. Klapdor. Zuckschwerdt Verlag, München, 1994, 801-807
- 24) R. Klapdor et al.: Locoregional/systemic chemotherapy of locally advanced (metastasized) pancreatic cancer with a combination of mitomycin C and gemcitabine and simultaneous follow up by imaging methods and tumormarkers. Anticancer Res. 19, 2459-2470, 1999
(Proceedings of the 9th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 1997)
- 25) R. Klapdor et al.: Improvement of survival by efficacy orientated sequential polychemotherapy of exocrine pancreatic cancer. Anticancer Res. 20, 5201-5208, 2000
(Proceedings of the 10th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 1999)
- 26) Sturgeon et al.: Quality requirements and Control: EGTM recommendations. Anticancer Res. 19:2791-2794, 1999
- 27) R. Klapdor et al.: Atypical courses of serum tumor markers – 4 case reports. Anticancer Research 23, 845-859, 2003
(Proceedings of the 11th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 2002)
- 28) R. Klapdor et al.: Sequential polychemotherapy in exocrine pancreatic cancer. Anticancer Res. 23, 841-844, 2003
(Proceedings of the 11th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 2002)
- 29) R. Klapdor et al.: Further evidence for prolongation of survival of pancreatic cancer patients by efficacy orientated sequential polychemotherapy (EOSPC) based on serial tumor marker determinations (CA 19-9/CEA). Anticancer Res. 25, 1687-1692, 2005
(Proceedings of the 12th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 2003)

30) R. Klapdor et al.: Reflections on treatment strategies for palliative chemotherapy of pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 27, 1789-1794, 2007
(Proceedings of the 13th Hamburg Symposium on Tumor Markers, 2005)

31) R. Klapdor: Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse – Eine Einführung für Betroffene, ihre Ärzte und Betreuer. 3. erweiterte Auflage, 326 Seiten, 2013

Danksagung:

Wir danken der Firma BRAHMS GmbH, Henningsdorf, für die großzügige Unterstützung zur Durchführung der CA 19-9 Bestimmungen im 14-tägigen Abstand