

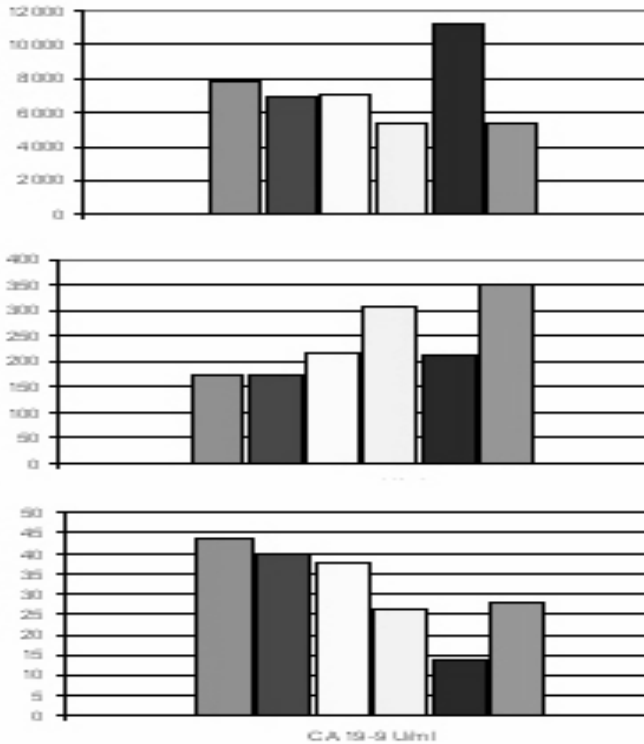
## TUMORMARKER

Tumormarker haben in den letzten Jahren die Differentialdiagnostik und insbesondere die Verlaufskontrolle der genannten Tumore wesentlich verbessert. Darüber hinaus konnten die Nachweisverfahren verbessert und zunehmend automatisiert werden. Richtlinien zur Qualitätssicherung und Standardisierung dieser Testverfahren sind erarbeitet.

Insbesondere für Verlaufsuntersuchungen ist es vorteilhaft, wenn das Labor über die Möglichkeit einer **"Serumbank"** verfügt, in der Teile der jeweils entnommenen Serumproben auch längerfristig gelagert werden können. Dies erlaubt, jederzeit den Verlauf der TM im Rahmen einer Erkrankung über einen jeweils gewünschten Zeitraum unter optimalen Bedingungen nachbestimmen zu können. Diese Forderung wird verständlich, wenn man sich vor Augen hält, dass die Nachweisverfahren zur Bestimmung von TM von verschiedenen Herstellern angeboten werden und es keinen absoluten Standard gibt. Bestimmt man nun mit den verschiedenen Assays der einzelnen Hersteller die Konzentration eines TM, z. B. des CA 19-9, in ein und derselben Serumprobe, so können erheblich voneinander abweichende absolute Werte gemessen werden, auch wenn alle Labors korrekt nach den Anweisungen der Hersteller messen.

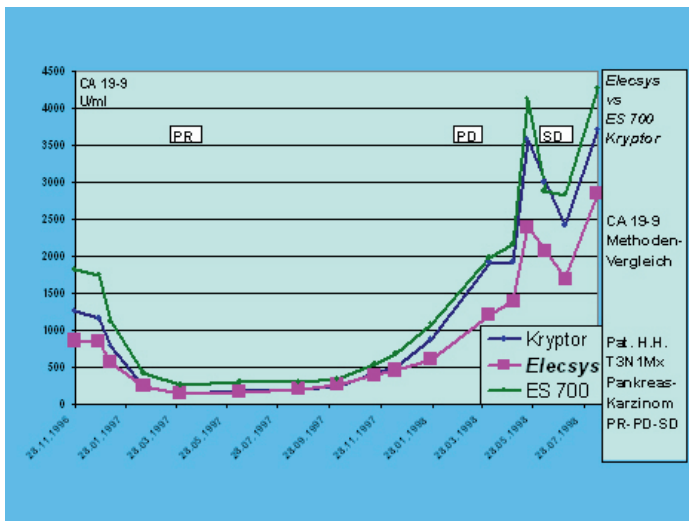
Im weiteren Verlauf einer Erkrankung geben die verschiedenen Assays der verschiedenen Hersteller das Verhalten des Tumorleidens aber korrekt wieder, auch wenn die jeweiligen absoluten Werte der Einzelbestimmungen zwischen den Assays voneinander abweichen.

Grundsätzlich kann damit mit den Nachweisverfahren der verschiedenen Hersteller gearbeitet werden, es sollte aber ein Wechsel der Nachweisverfahren während einer Verlaufsbeobachtung eines Tumorpatienten vermieden werden.



Ein typisches Beispiel dafür, dass CA 19-9 Nachweisverfahren der verschiedenen Hersteller quantitativ unterschiedliche Ergebnisse auch bei Analysen in einundderselben Serumprobe erbringen können: Die 6 eingesetzten Assays zum Nachweis von CA 19-9 im Serum ergeben teils erheblich voneinander abweichende CA 19-9 Werte trotz simultaner Bestimmung in denselben Serumproben (mittlere CA 19-9 Konzentrationen 25 / 300 und 6000 U/ml CA 19-9)

Ist dies nicht möglich oder ändern sich die Charakteristika der Nachweisverfahren eines Herstellers, dann bietet eine „Serumbank“ den Vorteil, jederzeit mit der aktuellen Probe auch frühere Proben nachzubestimmen und damit wieder einen aussagekräftigen Tumormarkerverlauf zur Verfügung zu haben.



*Typisches Beispiel dafür, daß verschiedene Assays der verschiedenen Hersteller – trotz eventuell abweichender absoluter CA19-9 Konzentrationen – den Verlauf einer Tumorerkrankung vergleichbar wiedergeben.*

Zu beachten ist weiter, dass erhöhte TM-Konzentrationen auch bei **Patienten ohne Tumorerkrankung** gemessen werden können, insbesondere bei entzündlichen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und der Gallenwege. Für das CA 19-9 sind z. B. Anstiege im Blut bis auf über 1000 U/ml (Normalwert < 37 U/ml) allein im Rahmen einer akuten Entzündung der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse möglich. In der Regel fallen diese Werte dann aber schnell nach Abklingen der Entzündung wieder in den Normalbereich ab.

Weiter gilt es zu beachten, dass TM sich bisher nicht für eine **Frühdiagnostik** von Tumoren eignen, d. h. zur Erkennung von kleinen Tumoren, die noch kurativ (heilend) operiert werden können. Sehr kleine Tumore geben in der Regel zu geringe Mengen an TM in das Blut ab, als dass sie dort in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden könnten.

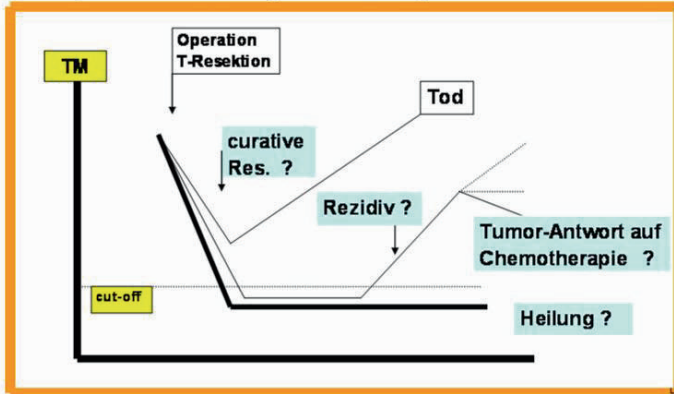
Grundsätzlich muss damit bedacht werden, dass es auch für das Pankreaskarzinom keinen **sog. idealen Tumormarker** gibt. Von einem idealen Tumormarker erwartet man eine 100%ige Tumorspezifität (TM nur erhöht bei Vorliegen eines Tumors), eine 100%ige Organspezifität (TM nur bei *einem* Tumorleiden erhöht, z. B. nur beim Dickdarmkarzinom, oder nur beim Pankreaskarzinom etc.), und die 100%ige Möglichkeit einer Frühdiagnose, d. h. die 100%ige Diagnose von Tumoren, die durch den operativen Eingriff mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt werden.

Die Einbeziehung von Tumormarkern in die klinische Betreuung von Patienten mit Pankreaskarzinomen erfordert daher einen kritischen und mit den Problemen vertrauten Kliniker ebenso wie ein nach geltenden Richtlinien arbeitendes Labor (European Group on Tumor Markers (EGTM) in: *Anti-cancer Research* 19:2785-2820(1999)).

Trotzdem gehören unseres Erachtens Tumormarker, insbesondere das CA 19-9, in die Differentialdiagnostik und die Tumornachsorge nach Primärtherapie eines Pankreaskarzinoms.

**Vor einer Operation bzw. vor Beginn einer Therapie** sollte der Tumormarker, das CA 19-9 oder evtl. auch das CEA als Tumormarker der 2. Wahl beim Pankreaskarzinom, bestimmt werden, um einen Ausgangswert für die weitere Verlaufskontrolle zu haben.

### CA 19-9: potentielle Bedeutung in der Nachsorge des Pankreas-Karzinoms



*Schematische Darstellung der potentiellen Bedeutung der CA 19-9 Bestimmung im Serum im Verlauf der Nachsorge eines diagnostizierten Pankreaskarzinoms. Siehe nachfolgenden Text.*

**Postoperativ**, d. h. im Anschluss an eine Resektion des Tumoreleidens, sollte der Tumormarker nach 3-4 Wochen bestimmt werden, um mit der CA 19-9-Bestimmung einen weiteren prognostischen Parameter zu erhalten. Fällt das CA 19-9 nach der Operation nicht innerhalb der nachfolgenden 4 bis 6 Wochen in den Normalbereich ab, muss von einer nicht-kurativen Resektion ausgegangen werden, d. h. davon, dass ein Rezidiv mit an Wahrscheinlichkeit grenzender Sicherheit wieder auftreten wird - auch dann, wenn der Chirurg meint, alles Tumorgewebe makroskopisch entfernt zu haben.

Zur **Rezidivdiagnostik**, d. h. im weiteren Verlauf nach einer Resektion, sollte das CA 19-9 in bestimmten Zeitabständen, z. B. in 4 wöchigen Abständen, gemessen werden, wenn der Patient daran interessiert ist, möglichst schnell ein eventuelles Wiederauftreten des Tumoreleidens zu erfassen. Denn die Erfahrung hat gezeigt, dass der funktionelle Parameter CA 19-9,

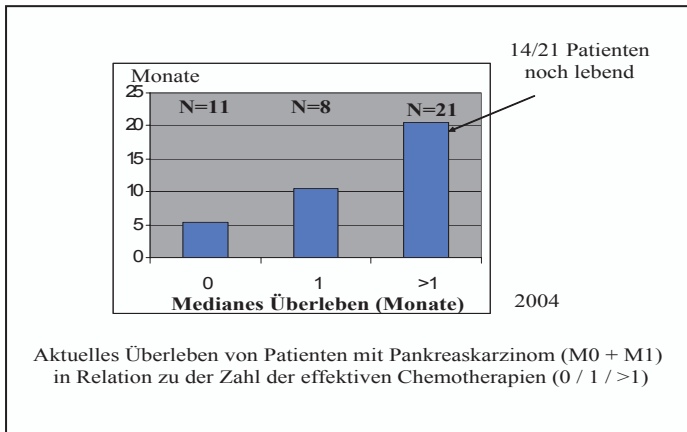
ebenso wie beim Dickdarmkarzinom das CEA, in der Regel vor einer Veränderung in den bildgebenden Verfahren das Wiederauftreten eines Tumorleidens anzeigt, in der Regel bis zu 4-6 Monate früher.

Werden nach einer Resektion **adjuvante Therapien** durchgeführt, sollte ebenfalls das CA 19-9 in monatlichen Abständen kontrolliert werden, wenn Arzt und/oder Patient möglichst früh ein eventuelles Versagen dieser Therapie erkennen möchten. Damit kann die Fortsetzung einer evtl. unwirksamen Therapie vermieden bzw. eine neue, potentiell wirksamere Therapie eingeleitet werden.

Unter einer **palliativen Chemotherapie** raten wir dazu, monatlich das CA 19-9 zu bestimmen. Einerseits wird dadurch frühzeitiger als in den bildgebenden Verfahren eine potentielle Wirksamkeit festgestellt, zum anderen kann früher eine evtl. Nichtwirksamkeit erkannt und damit ebenfalls eine weitere unnötige Behandlung vermieden werden. Darüber hinaus zeigt der sensitive Tumormarker CA 19-9 nicht nur ein Ansprechen auf eine Therapie früher an, sondern auch ein erneutes Fortschreiten nach einer meist mehrmonatigen progressionsfreien Phase.

Dieses ist für den Patienten wichtig, weil dadurch einmal unnötige Therapien weitgehend vermieden werden können, auch deren potentielle Nebenwirkungen. Zum anderen kann dadurch auch frühzeitiger als bei alleiniger Kontrolle der klinischen Parameter oder der bildgebenden Verfahren auf ein zweites potentiell wirksames Therapieregime, evtl. auch auf ein drittes, umgesetzt werden. Diese Hoffnung hatten wir bereits 1985 formuliert, 2 Jahre nach Einführung des CA 19-9 in die Klinik (Klapdor R. Neue Entwicklungen und Ansätze zur Therapie des Pankreaskarzinoms, GIT, Suppl 1, 42-51). Damit trägt der Tumormarkerverlauf dazu bei, von dem Konzept eines einzigen Therapieversuches eines Pankreaskarzinomleidens überzugehen zu einer **Effizienz Orientierten Sequentiellen Poly-Chemotherapie (EOSPC)** oder einer **Effizienz**

**Orientierten Sequentiellen Multimodalen Therapie (E-OSMT)**, wenn die Chemotherapie mit anderen Therapiemodalitäten, wie Strahlentherapie oder Immuntherapie, kombiniert wird. Es spricht sehr viel dafür, dass dadurch nicht nur die Lebensqualität für einen kurzen Zeitraum, sondern auch die Überlebenszeit dieser Patienten effektiv verlängert werden kann.



*Mediane Überlebenszeit in Monaten nach Beginn der Chemotherapie von Patienten mit Pankreaskarzinomleiden ohne (M0) und mit (M1) Lebermetastasen in Relation zu der Zahl effektiver Chemotherapien. Zum Zeitpunkt der Auswertung lebten noch 14 der 21 Patienten mit >1 effektiven Therapie(>50%), 1 von 8 Patienten mit 1 effektiven Therapie, keiner von 11 Patienten mit 0 effektiven Therapien.*

Möglicherweise werden in naher Zukunft auch andere Laboruntersuchungen einen Platz in der Diagnostik und Differentialdiagnostik/Verlaufskontrolle finden, wie Wachstumsfaktoren, Onkogene oder der eine oder andere Parameter des Immunsystems.