

Tumormarker beim kolorektalen Karzinom

Tumor Markers in Colorectal Cancer

Ulla Lau-Werner, Petra Stieber

Zusammenfassung: CEA ist zum jetzigen Zeitpunkt als Einzelmarker für die Verlaufsbeobachtung des kolorektalen Karzinoms im allgemeinen ausreichend. Bei „CEA-stummen“ Rezidiven kann zusätzlich CA 19-9 und/oder CA 242 untersucht werden, um einen Parameter zur weiteren Verlaufskontrolle zur Verfügung zu haben.

CEA hat mangels Spezifität und Sensitivität bzw. einer großen Überlappung der CEA-Konzentrationen bei verschiedensten benignen und malignen Erkrankungen keinerlei Stellenwert in der Screeningsituation, dies gilt auch für Risikogruppen mit genetischer Belastung für ein kolorektales Karzinom. Aus den gleichen Gründen kann CEA zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms nur bei sehr starker Freisetzung die Diagnose unterstützen, ansonsten kann die tumorbedingte Freisetzung von CEA in den meisten Fällen erst nach abgeschlossener Ersttherapie beurteilt werden. Somit kommt der postoperativen Kontrolluntersuchung – völlig unabhängig von der präoperativen CEA-Wertlage innerhalb oder außerhalb des sog. Referenzbereichs – ein sehr hoher Stellenwert für die weitere Verlaufsbeobachtung zu. Nach erfolgter Erstoperation sind für die Interpretation der Kinetik nur noch die individuellen CEA-Basiswerte eines Patienten relevant, dem Referenzbereich kommt für die Verlaufsbeobachtung keinerlei Bedeutung zu. Die CEA-Bestimmung soll mindestens in den ersten 2 Jahren postoperativ im 3-monatlichen Abstand durchgeführt werden.

CEA-Werte im Verlauf dürfen allerdings nur dann diagnostisch verwendet werden, wenn die Bestimmung kontinuierlich mit dem gleichen Test durchgeführt wurde. Muß dennoch im Verlauf einer Tumorerkrankung das Testsystem zur CEA-Bestimmung geändert werden, dann muß über ein bis 2 Untersuchungsintervalle mit der alten und der neuen Methodik parallel untersucht werden.

Schlüsselwörter: Tumormarker; CEA; kolorektale Karzinome; Nachsorge.

Summary: At the moment, CEA as a single marker is in general sufficient for follow-up care of colorectal cancer. In case of „CEA-negative“ relapses, CA 19-9 and/or CA 242 can be determined additionally in order to find another marker for follow-up care.

Due to the lack of specificity and sensitivity resp. the overlapping CEA-values in various benign and malignant disorders, CEA has no meaning for screening purposes nor for surveillance of patients at high risk, like genetic predisposition for colorectal cancer. For the same reasons, CEA can support diagnosis of colorectal cancer only in case of a significant release by the tumor, otherwise this release can only be judged upon after removal of the tumor and completion of initial therapy. Thus, the first CEA-determination after surgery is – independent from the CEA-value within or above the so-called reference range at time of primary diagnosis – of very high relevance for the further follow-up care. After radical resection of the primary tumor, only the individual baseline values of the patient are relevant for interpretation of kinetics, general reference ranges have no meaning at all during follow-up care. CEA should be measured at least every 3 months for the first 2 years after radical resection, independent whether CEA was released at time of primary diagnosis or not. Serial CEA-values can only be used for diagnostic purposes if all determinations were performed using the same assay system. Where the method used is to be changed, either a prior serum sample should be tested or both methods should be used initially in parallel.

Key words: tumor marker; CEA; colorectal cancer; follow-up care.

D diagnostische Maßnahmen haben in der Onkologie – wie in jeder anderen medizinischen Disziplin auch – das Wunschziel, mit möglichst wenig Belastung für den Patienten ein Optimum an Information zu erhalten. Speziell in der Situation der Tumornachsorge muß unser Ziel darin bestehen, durch zeitgerechte diagnostische und dann therapeutische Maßnahmen möglichst vielen Patienten im Falle eines Rückfalls erneut eine kurative Chance oder wenigstens Chancen auf eine Lebensverlängerung und/oder auf gute Palliation zu geben. Der Bestimmung der sogenannten „Tumormarker“ als minimal invasive, schnelle, reproduzierbare und wenig kostenintensive Untersuchungsmethode wird bei Tumorerkrankungen großes Interesse entgegenge-

Chirurgische Klinik u. Poliklinik, Institut f. Klinische Chemie, Klinikum der Universität München – Großhadern –

Korrespondenz: Dr. med. Ulla Lau-Werner, Chirurgische Klinik u. Poliklinik, Klinikum der Universität München – Großhadern, Marchioninistr. 15, 81366 München, Deutschland.

Fax: +49 89 70 95 65 77

E-mail: Ulla.Lau-Werner@gch.med.uni-muenchen.de

bracht. Und obwohl es trotz weltweiter intensiver Forschung bis heute keinen organ- und tumorspezifischen Tumormarker für das kolorektale Karzinom gibt, kommt bei dieser Tumorerkrankung dem seit 35 Jahren bekannten „Klassiker“ der Tumormarker CEA im klinischen Alltag unter der Voraussetzung einer korrekten Interpretation und Anwendung eine große Bedeutung zu.

Welche Tumormarker sind beim kolorektalen Karzinom relevant?

Nach wie vor stellt das **karzinoembryonale Antigen CEA** beim kolorektalen Karzinom den Marker der ersten Wahl dar. Bislang konnte kein neueres tumorassoziiertes Antigen das Spezifitäts-Sensitivitätsprofils dieses Tumormarkers beim kolorektalen Karzinom übertreffen. CEA ist ein Glykoprotein aus der Immunglobulin-Superfamilie [1], das heute mithilfe monoklonaler Antikörper sicher von mehreren kreuzreagierenden Antigenen unterschieden und spezifisch gemessen werden kann. Immunhistologisch ist CEA regelmäßig und konzentriert im fetalen Gastrointestinaltrakt und Pankreas sowie vorwiegend in entodermalen Tumoren (wie z. B. kolorektalen Adenokarzinomen) und sehr gering konzentriert im normalen Darmgewebe nachzuweisen. Im Blut kommt es neben dem kolorektalen Karzinom insbesondere auch bei Bronchial-, metastasierten Mammakarzinomen und Magenkarzinomen zu einer ausgeprägten CEA-Freisetzung. Leichte bis mäßige CEA-Erhöhungen finden sich aber auch bei 20–50 % der benignen Erkrankungen, insbesondere des Darms, des Pankreas, der Leber und der Lunge, so bei Leberzirrhose, chronischer Hepatitis, Pankreatitis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Pneumonie, Bronchitis, Tuberkulose, Emphysem, Mukoviszidose sowie bei Autoimmunerkrankungen. Bei diesen Erkrankungen liegen die CEA-Konzentrationen jedoch eher im niedrig pathologischen Bereich und je nach Testsystem nur selten über 15 ng/ml. Zudem findet man bei Verlaufsbestimmungen nur intermittierend oder konstant im niedrig pathologischen Bereich erhöhte Werte, die sich teilweise nach Besserung des klinischen Bildes normalisieren. Dagegen steigen die CEA-Werte bei unbehandelten Tumorerkrankungen kontinuierlich und anfangs exponentiell an.

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik eines kolorektalen Karzinoms steht die CEA-Freisetzung in ausgeprägter Korrelation zum Tumorstadium (Dukes A: 0–20 %; B: 20–40 %; C: 40–60 %; D: 60–95 %) (Abb. 1), so dass vom AJCC der Einschluß des präoperativen CEA-Wertes in das TNM-Staging gefordert wird [2]. Ebenso gibt es eine deutliche Korrelation des präoperativen CEA-Serumspiegels zum postoperativen, rezidivfreien Intervall und zur Überlebenszeit.

Nach CEA ist das hochmolekulare Muzin **CA 19-9** das am häufigsten untersuchte tumorassoziierte Antigen bei gastrointestinalen Tumoren generell sowie auch

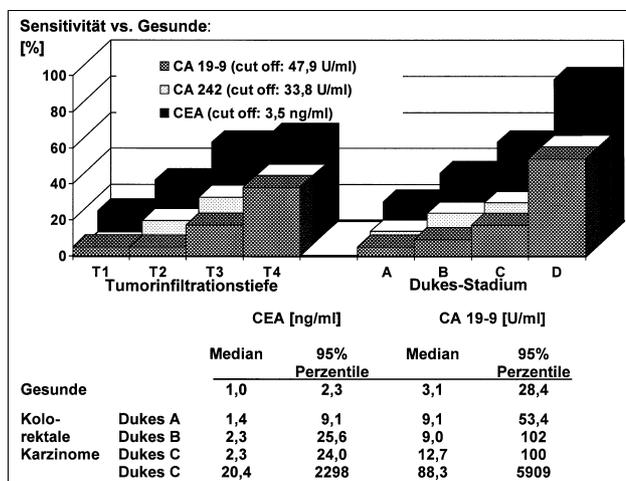


Abbildung 1 Sensitivität von CEA (Abbott, MEIA), CA 19-9 (Elecsys, Roche) und CA 242 (Canag, ELISA) zum Zeitpunkt der Primärdiagnose (n = 178) unter Berücksichtigung einer 95%igen Spezifität für gesunde Kontrollpersonen (Hasholzner, [6]).

beim kolorektalen Karzinom [3]. Obwohl das Blutgruppenderivat CA 19-9 (sialisiertes Lewis-a, kann bei Patienten mit der Blutgruppenkonstellation Lewis a/b negativ nicht exprimiert werden!) den mit Abstand führenden Marker für Adenokarzinome des Pankreas darstellt, ist es beim Vergleich mit CEA beim kolorektalen Karzinom diagnostisch deutlich unterlegen. Auch durch die kombinierte Bestimmung von CEA und CA 19-9 kann die diagnostische Empfindlichkeit der alleinigen CEA-Bestimmung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose nicht gesteigert werden. Während der Verlaufskontrolle von Patienten mit kolorektalem Karzinom gibt es nur sehr vereinzelte Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Rezidivierung oder Metastasierung kein CEA, sondern nur CA 19-9 vermehrt freigesetzt wird [4]. Somit ist generell für die Verlaufsbeobachtung die isolierte CEA-Bestimmung ausreichend. Lediglich im Falle einer Progression eines kolorektalen Karzinoms und einer Nicht-Freisetzung von CEA ausgehend von den individuellen Basiswerten könnte zu diesem Zeitpunkt CA 19-9 zusätzlich bestimmt werden, um evt. einen Parameter zur Beurteilung des weiteren Krankheitsverlaufs zu finden. Anders verhält es sich mit der prognostischen Aussagekraft von CA 19-9, denn mehrere Studien haben mittlerweile belegt, daß die CA 19-9-Freisetzung (z. B. > 30 U/ml, Roche, Elecsys) zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt, der mit einer signifikant höheren Rezidivierungsrate und einem signifikant reduzierten 5-Jahres-Überleben einhergeht [5].

Für das ebenfalls in den letzten Jahren gehäuft beschriebene hochmolekulare Glykoprotein **CA 242** gilt ähnliches wie für CA 19-9. Auch CA 242 ist CEA bezüglich Sensitivität und Spezifität beim kolorektalen Karzinom deutlich unterlegen (Abb. 1, [6]) und zeigt in

der Verlaufsbeobachtung keine additive Empfindlichkeit in der Entdeckung einer Rezidivierung verglichen mit dem alleinigen CEA-Einsatz [7]. Ähnlich wie CA 19-9 hat CA 242 jedoch nach neueren Untersuchungen eine stärkere prognostische Relevanz als CEA [8], eine vergleichende Untersuchung von CEA, CA 19-9 und CA 242 an großen Patientenkollektiven steht derzeit noch aus.

Wann und warum sind Tumormarker in der Verlaufskontrolle relevant?

Primärdiagnose, präoperativ

Obwohl CEA wegen mangelnder Sensitivität und fehlender Organ- sowie Tumorspezifität nur selten die Diagnostik eines kolorektalen Karzinoms unterstützen kann, empfehlen wir die präoperative Bestimmung als Ausgangswert für den weiteren Verlauf, insbesondere um die erste Therapieeffizienz bzw. verbliebenen Tumorrest abschätzen zu können.

Die Beurteilung der Freisetzung eines Tumormarkers ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Tumorerkrankung vor Therapie immer abhängig von einem gewählten Grenzwert und kann daher dem individuellen Patienten nicht gerecht werden. Letztendlich kann das Vorhandensein einer prätherapeutischen Freisetzung tumorassoziierter Antigene erst nach Abschluß der ersten Therapiephase (Operation und ggf. Radio/Chemotherapie) durch Erlangen der individuellen tumorfreien Basiswerte beurteilt werden. Somit ist es eine Fehlinterpretation, wenn zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines Karzinoms CEA-Werte innerhalb des Referenzbereichs gesunder Kontrollpersonen als Nicht-Freisetzung von CEA durch den Tumor interpretiert werden und als Konsequenz daraus auch postoperativ nicht kontrolliert werden.

Primärdiagnose, postoperativ

Die CEA-Bestimmung nach Beendigung der ersten Therapie (Operation und evt. Radio/Chemotherapie) ist von größter Bedeutung, um die für die gesamte weitere Nachsorge relevanten individuellen Basiswerte des jeweiligen Patienten zu erheben. Somit ist derzeit die postoperative CEA-Bestimmung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von 3–8 Tagen für den Patienten von größerer Tragweite als der präoperative CEA-Wert. Wird dieser individuelle Basiswert nach abgeschlossener Ersttherapie nicht ermittelt, kann ein Rezidiv in der Nachsorgesituation zumindest nicht durch CEA und somit meist nicht frühzeitig erkannt werden.

Verlaufsbeobachtung

Unter bzw. nach einer Tumorbehandlung gibt es im wesentlichen 3 Verlaufsmuster der CEA-Serumspiegel:

- Abfall des CEA-Wertes entsprechend der physiologischen Halbwertszeit von 3–8 Tagen bis in den Referenzbereich gesunder Kontrollpersonen (je nach Assay verschieden) bzw. in den Bereich zwischen der 25 %-

Perzentile und 75 %-Perzentile gesunder Kontrollpersonen als Hinweis auf vollständige Tumorentfernung (postoperativ) oder aber ein langsamerer Abfall im Sinne einer Therapiereponse (Radio/Chemotherapie).

- Persistenz von CEA oberhalb der 95 %-Perzentile gesunder Kontrollen oder aber nach kurzfristigem Abfall Wieder- und Weiteranstieg als Hinweis auf Residualtumor und/oder Metastasierung bzw. als Zeichen einer fehlenden Therapiereponse.
- Nach erfolgter Normalisierung (z. B. postoperativ) Wiederanstieg von CEA als dringender Hinweis auf ein Rezidiv, wobei im günstigsten Fall eine Vorzeitigkeit von bis zu 18 Monaten vor anderen klinischen Verfahren das Tumorverhalten reflektieren kann. Ein langsamer beziehungsweise flacher Anstieg, das heißt eine Zunahme von 2–4 ng/ml in einem Zeitraum von einem halben Jahr, spricht für ein lokales Rezidiv, ein schnellerer steiler Anstieg dagegen für eine Metastasierung.

Relevanz und Häufigkeit von CEA in der Nachsorge

Ca. 50 % der Patienten mit kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms entwickeln ein Rezidiv oder Fernmetastasen. Die meisten dieser Rezidive ereignen sich innerhalb der ersten 2–3 Jahre nach Operation und bestehen im wesentlichen aus Leber-, und Lungenmetastasen sowie Lokalrezidiven.

Durch die Verlaufskontrolle mittels CEA werden 80 % der Rezidive entdeckt bei einer Spezifität von ca. 70 %, die durchschnittliche lead time beträgt 5 Monate [9]. CEA hat eine fast 100%ige Empfindlichkeit für Lebermetastasen [10], Lokalrezidive werden zu 60 % erkannt [11].

Seit 1998 wird in den Nachsorgeempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und der Bayerischen Landesärztekammer sowie seit 1999 auch der Deutschen Krebshilfe [12] für Patienten mit potentiell kurativ operierten kolorektalen Karzinomen der Stadien II und III die CEA-Bestimmung nur noch alle 6 statt früher alle 3 Monate empfohlen. Eine wissenschaftlich überzeugende Begründung für diesen Schritt wird leider nicht angegeben. Unserer Meinung nach bedeutet diese Reduktion der Häufigkeit der CEA-Messung eine nicht hinnehmbare Benachteiligung der Patienten, da die regelmäßigen CEA-Messungen gerade in den ersten 2 Jahren nach Operation des Primärtumors eine größere klinische Relevanz haben als alle anderen in den Nachsorgeempfehlungen genannten Maßnahmen. Es gibt zwar bislang nur eine randomisierte Studie, die in einem prospektiven Ansatz die intensiviertere Nachsorge (alle 3 Monate klinischer Status, Anamnese und CEA) mit einer konventionellen Nachsorge (die gleichen Untersuchungen halbjährlich) vergleicht (Thorax-Röntgen, Koloskopie und CT-Untersuchungen erfolgten in beiden Studienarmen identisch im Abstand von einem Jahr) und den Überlebensvorteil einer intensiven Nachsorge belegt ([13], Abb. 2), doch gibt es mittlerweile mehrere Metaanalysen, die zu der gleichen Schlussfolgerung kommen. So zeigt eine Metaanalyse von 5 randomisierten Kohortenstudien [14] mit zusam-

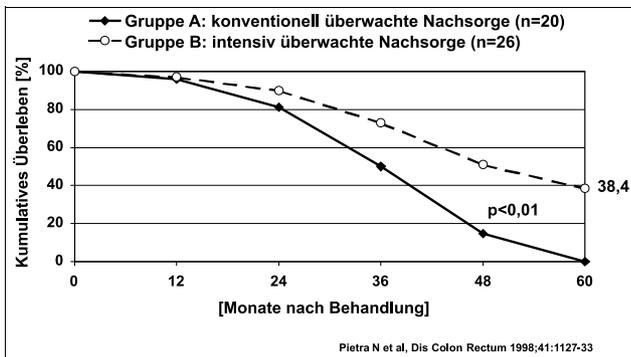


Abbildung 2 Kumulative 5-Jahres-Überlebensrate nach Primäroperation bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und Lokalrezidiv in der konventionell (A) und intensiv (B) überwachten Nachsorgegruppe (Pietra, [13]).

men 2005 Patienten, daß eine erneute Operation in kurativer Intention in der intensiv nachbetreuten Gruppe (CEA mind. $3 \times$ jährlich) mit 25,8 % signifikant häufiger möglich war als im Standarddarm mit nur 8,8 % ($p < 0,0001$). Nimmt man die 5-Jahres-Überlebensraten aller Patienten mit Rezidiven, führt die intensivere, regelmäßig CEA-enhaltende Nachsorge zu einem hochsignifikanten Anstieg der Überlebensrate von nur 2,5 % (Kontrollgruppe) auf 12,2 %. Der günstige Effekt der Nachsorge wirkt sich auch auf das Überleben der gesamten Patientengruppe nach 5 Jahren aus, die Überlebensrate steigt von 47,9 % um 13,7 % signifikant auf 61,6 % an. Eine weitere, soeben erschienene [15] Metaanalyse von ebenfalls 5 randomisierten Studien an 1342 Patienten kommt zu sehr vergleichbaren Schlußfolgerungen. Die mindestens 3-monatliche Bestimmung von CEA führte zusammen mit der Computertomographie zu einer Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens um 9–13 %.

In einer Analyse von Graham et al. [10] an 1356 Patienten wird nicht nur die Effektivität der regelmäßigen CEA-Messungen erneut belegt, sondern auch dokumentiert, dass von allen derzeit zur Verfügung stehenden Methoden die CEA-Messung die kostengünstigste ist.

Die hier zitierten neuen Arbeiten belegen eindeutig, dass die engmaschige, d. h. in den ersten beiden Jahren nach Operation alle 3 Monate durchgeführte Messung des CEA für den Patienten äußerst nutzbringend ist, da Rezidive früher entdeckt werden und somit wesentlich häufiger in kurativer Intention operiert werden können.

Basierend auf unseren jahrelangen Erfahrungen mit CEA in der Nachsorgesituation des kolorektalen Karzinoms und den Argumenten der oben erwähnten Studien lehnen wir die Reduktion der CEA-Bestimmung auf 6-monatliche Intervalle ab. Vielmehr empfehlen wir im Einklang mit den Richtlinien der American Society of Clinical Oncology [16] und der European Group on Tumor Markers [17] weiterhin die 3-monatliche Be-

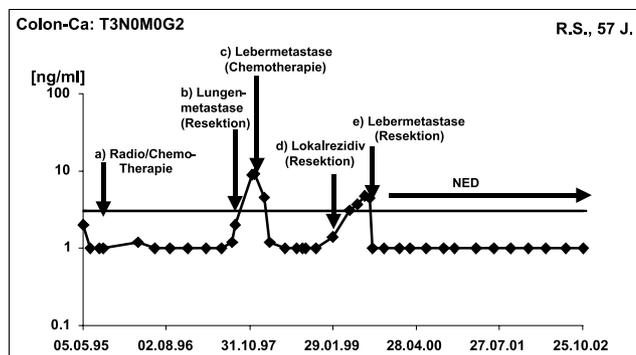


Abbildung 3 CEA-Verlauf (Abbott, MEIA) bei einem 57-jährigen Patienten mit Kolonkarzinom (T3N0M0G2). a: Abfall innerhalb des Referenzbereichs auf individuellen Basiswert (1 ng/ml); b: Anstieg $> 100\%$, Lungenmetastase, Resektion; c: Lebermetastase, nach Chemotherapie Vollremission, CEA erneut auf individuellen Basiswerten; d: Anstieg $> 100\%$ → Lokalrezidiv; e: Lebermetastasen, nach Leberteilresektion erneut Erreichen der individuellen Basiswerte. Seitdem klinisch und bildgebend NED, das heißt keine nachweisbare Tumormasse.

stimmung von CEA für mindestens 2, besser noch 3 Jahre nach Erstoperation eines kolorektalen Karzinoms (Tabelle 1). Es ist selbstverständlich, dass die CEA-Bestimmung nur bei denjenigen Patienten durchgeführt werden sollte, für die eine erneute oder weitere therapeutische Option vorhanden ist.

Tabelle 1 Empfohlene Häufigkeit der Bestimmung von CEA in der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms

- Vor der ersten Therapie (Operation, Chemo- oder Radiotherapie)
- Postoperativ bzw. nach Therapiebeginn
 - 10–20 Tage nach Therapie (Halbwertszeit von CEA 3–8 Tage!)
 - alle 3 Monate während der ersten 2–3 Jahre
 - alle 6 Monate im 4. und 5. Jahr nach der ersten Therapie
 - vor jedem Therapiewechsel
- Bei Verdacht auf Rezidivierung oder Metastasierung
- Bei erneutem Staging
 - < 1 Woche nach dem Auftreten eines signifikanten Konzentrationsanstiegs (100 %) von CEA

CEA in der Therapieeffizienzkontrolle des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms

Nach Beginn einer Chemotherapie weisen kontinuierlich abfallende CEA-Werte auf die Effektivität der Therapie hin; konstant bleibende oder zunehmende Tumormarkerwerte sind verdächtig im Hinblick auf ein Nicht-Ansprechen des Tumorstadiums auf die angewandte Therapie: sie weisen auf die Notwendigkeit hin, das

therapeutische Konzept zu wechseln! Es besteht eine gute Korrelation zwischen der Änderung der Tumormarkerkonzentration unter Therapie und dem klinischen Zustandsbild (Remission oder Progression). Retrospektive Auswertungen belegen, dass Patienten mit abfallenden CEA-Spiegeln unter Therapie eine bessere Prognose hatten als Patienten ohne CEA-Abfall und zudem, dass ansteigende CEA-Konzentrationen immer mit Progression unter Therapie verbunden waren [9, 16]. Es ist jedoch zu beachten, daß es in den ersten Tagen einer Radio- und Chemotherapie oder auch durch Manipulation am Tumor zu einem flüchtigen Tumormarkeranstieg infolge Tumorzerfalls kommen kann.

Neben der Überwachung einer systemischen Therapie ist es besonders wichtig, im Falle der Resektion von Lebermetastasen durch CEA die Effektivität der Operation zu überprüfen (Erreichen der individuellen Basiswerte, Abb. 3).

Interpretation von Tumormarkerbefunden

Die Interpretation von Tumormarkerbefunden ist schwierig und bedarf eines hohen Kenntnisstandes seitens des Laborarztes sowie des betreuenden Arztes. Somit geht die Qualität der Untersucher signifikant in die Qualität des Befundes mit ein.

Methodenabhängigkeit

Es ist von besonderer Wichtigkeit darauf hinzuweisen, daß Tumormarkerwerte zum Teil stark methodenabhängig sind, daher darf jegliche Form einer Verlaufskontrolle mittels Tumormarkern nur unter Beibehaltung des gleichen Testsystems erfolgen. Es ist seit vielen Jahren bekannt, daß trotz prinzipiell gleicher Methodik (z. B. Radioimmunoassay, Enzymimmunoassay) unter Anwendung der gleichen Antikörper und generell hervorragender Korrelation der verschiedenen Teste in einem individuellen Patientenserum völlig unterschiedliche Werte gemessen werden können [18]. Trotz vielfacher Standardisierungsversuche insbesondere auch der EGTM (European Group of Tumor Markers) hat sich herausgestellt, dass die Antigen-Antikörperreaktion, wie sie den Tumormarkertesten zugrunde liegt, von kleinsten Änderungen der Matrix abhängig ist. Das klinische Diskriminationsvermögen ist bei den verschiedenen Testen häufig gut vergleichbar, nicht aber die Wertlage. Auf diese Weise können Remissionen und Progressionen vorgetäuscht werden, was zu falschen diagnostischen und auch therapeutischen Konsequenzen führen kann. Grundvoraussetzung für eine sinnvolle Verlaufskontrolle ist die Angabe des verwendeten Testes sowie des Herstellers auf jedem Befundbericht zusammen mit dem Wert (z. B.: CEA: 1 ng/ml; Abbott, MEIA) und die Beibehaltung des primär verwendeten Testes im weiteren Verlauf. Am besten ist es, die Untersuchungen in einem Labor durchführen zu lassen, welches die Vorbefunde der Patienten kontinuierlich abrufbar gespeichert hat und jeden neuen Wert zusammen mit den Vorbefunden routinemäßig erstellt.

Falls ein Wechsel der Methodik nötig ist, ist seitens des Labors eine Vor-Serumkontrolle des Patienten beziehungsweise eine vorübergehende parallele Bestimmung mit beiden Methoden über ein bis zwei Untersuchungsintervalle erforderlich.

Die Unsinnigkeit von Cut offs in der Verlaufsbeobachtung

Die häufigste Fehlinterpretation von tumorassoziierten Antigenen liegt vermutlich im Bereich der Überbewertung von Grenzwerten, Referenzbereichen oder cut offs und Unterschätzung der Bedeutung von individuellen Basiswerten. Hierbei ist wichtig zu bedenken, daß jeder Tumorpatient nur ein einziges Mal eine Beurteilung seiner Tumormarkerwerte im Vergleich zu sogenannten „Normalwerten“ braucht, nämlich bei seiner ersten Untersuchung im Hinblick auf eine Tumorerkrankung (meist prätherapeutisch). Unabhängig davon, ob im weiteren Verlauf eine Therapie vorgenommen wird oder nicht, ist von diesem Moment an nur noch die individuelle Kinetik eines einzelnen Patienten entscheidend. So kommt der postoperativen Kontrolluntersuchung von CEA beim kolorektalen Karzinom im Anschluß an die radikale Resektion bzw. nach Beendigung der adjuvanten Therapie die größte Bedeutung während des gesamten Krankheitsverlaufs zu. Nach Ermittlung dieses individuellen tumorfreien Basiswertes eines Patienten, die unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von CEA (3–8 Tage!) erst in entsprechendem zeitlichen Abstand erfolgen darf, ist für diesen Patienten jeder Referenzbereich oder Cut-off bedeutungslos. Bei nicht vorhandenen zusätzlichen chronischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, der Niere oder auch Autoimmunerkrankungen sollte die CEA-Konzentration in den Bereich gesunder Kontrollpersonen abfallen (Abb. 3). Die „Normalität“ des CEA-Befundes darf sich dann im weiteren Verlauf nicht mehr daran orientieren, daß der Wert innerhalb des sog. Referenzbereichs liegt, sondern nur noch an dem individuellen Basiswert. Wir gehen bei derzeitigem Kenntnisstand davon aus, daß ein 100%iger Anstieg der CEA-Konzentration (einmalig oder aber kontinuierlich) ausgehend von diesen individuellen Basiswerten verdächtig auf Rezidivierung des kolorektalen Karzinoms oder aber auch in seltenen Fällen auf Entwicklung eines Zweit- (Adeno-) Karzinoms ist. Diese Interpretation darf allerdings nur auf der Basis von CEA-Werten durchgeführt werden, die im Verlauf mit dem gleichen Test gemessen wurden.

Einfluß- und Störgrößen

Bei der Bewertung der Tumormarkerkonzentration beziehungsweise Tumormarkerkonzentrationsänderungen sind die Kenntnisse über die in-vivo-Einflußgrößen und die in-vitro-Störgrößen von besonderer Bedeutung, und zwar nicht nur für den Laborarzt, sondern auch für den direkt betreuenden Arzt bzw. für den in der Nachsorge tätigen Arzt. Die In-vivo-Einflußgrößen und In-vitro-Störungen sind bei den einzelnen Tumormarkern unterschiedlich.

Einflußgrößen (in vivo)

Die Konzentration eines Tumormarkers ist nicht nur von der Tumormarker-Expression, -Synthese, -Freisetzung und -Exkretion sowie Tumormasse und Tumorausbreitung abhängig, sondern auch von der Blutversorgung des Tumors, von der Körperlage des Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme sowie vom Tumormarkerkatabolismus. Erhöhte Tumormarkerwerte können somit auch bei Störungen der Ausscheidung beobachtet werden, so zum Beispiel bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz und insbesondere bei Cholestase. Iatrogene Einflüsse wie invasive diagnostische Untersuchungen (Coloskopie) oder sogar Probebiopsien vor der Blutentnahme zur Tumormarkerbestimmung müssen generell vermieden werden.

Störgrößen (in vitro)

Hier sind im Rahmen der Nachsorge insbesondere die Humanen Anti-Maus-Ig-Antikörper (sogenannte „Heterophile Antikörper“, HAMA) zu erwähnen. Sie können bei denjenigen Patienten entstehen, bei denen aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen im Rahmen einer Immunszintigraphie oder Immuntherapie Maus-Immunglobuline appliziert worden sind. Hierdurch ist es möglich, daß in Testsystemen, in denen monoklonale Maus-Antikörper verwendet werden, ein positives Signal vorgetäuscht wird. Diese heterophilen Anti-Ig-Antikörper können auch bei Patienten, die mit sogenannten „Frischzellen“ behandelt worden sind, vorkommen und somit falsch hohe Tumormarkerwerte vortäuschen.

Literatur

1. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structure, suggested functions and expression in normal and malignant tissue. *Sem Cancer Biol* 1999;9:67–81.
2. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N et al. American Joint Committee on cancer prognostic factors consensus conference. Colorectal working group. *Cancer* 2000;88:1739–1757.
3. Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann Clin Biochem* 1998;35:364–370.
4. Filella X, Molina R, Piquet JM et al. Use of CA 19-9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer. Comparison with CEA. *Tumor Biol* 1994;15:1–6.
5. Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;5195–5198.
6. Hasholzner U, Stieber P, Reiter W et al. CA 242 in comparison with established tumor markers in colorectal, pancreatic and lung cancer. *Anticancer Res* 1999;19:2477–2480.
7. Hall NR, Finan PJ, Stephenson BM et al. The role of CA 242 and CEA in surveillance following curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994;70:549–553.
8. Carpelan-Holmstrom M, Haglund C, Lundin J, et al. Preoperative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:1156–1161.
9. Duffy MJ. CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful. *Clin Chem* 2001;47:624–630.
10. Graham RA, Wang S, Catalano PJ et al. Post surgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, CEA testing, chest X-ray and colonoscopy. *Ann Surg* 1998;228:59–63.

11. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald J et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270:943–947.
12. Hermanek P, Junginger T, Hossfeld DK: Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. *Deutsches Ärzteblatt* 1999;3:B-1686–B-1690.
13. Pietra N, Sarli L, Costi R et al. Role of follow-up in management of local recurrence of colorectal cancer, a prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998 ;41:1127–1133.
14. Rosen M, Chan L, Beart RW et al: Follow-up of colorectal cancer. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116–1126.
15. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:1–8
16. Anonymous: Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843–2877.
17. Klapdor R, Aronsson A-C, Duffy MJ et al. Tumor markers in gastrointestinal cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;119:2811–2815.
18. Stieber P. Sensible use of tumor markers. *J Lab Med* 2001;25:327–336.

Anzeige



Medizinisches Labor Bremen
Dr. Wittke, Dr. Gerritzen & Partner

Das Medizinische Labor Bremen führt die über 40-jährige Tradition des Labors Dr. Schiwara & Partner fort. Mit seinen über 200 Mitarbeitern, davon 11 Akademikern, gehört es zu den renommiertesten medizinischen Laboratorien in Deutschland und ist nach DIN EN ISO 17025 akkreditiert.

Zur weiteren Stärkung unserer großen serologischen/immunologischen Abteilung suchen wir eine/n

» Laborleiter(in) Serologie/Immunologie

mit Erfahrung in der medizinischen Diagnostik. Die derzeitigen Schwerpunkte liegen in der Infektionserologie, Mutterschaftsvorsorge, Autoimmunologie, Rheumadiagnostik, Immunphänotypisierung von Blutzellen sowie der Liquordiagnostik. Das Analysenspektrum zeichnet sich durch zahlreiche Spezialitäten aus. Dabei legen wir großen Wert auf kontrollierte und gut dokumentierte Qualität unserer Analysen und stehen unseren Einsendern in Klinik und Praxis mit Rat und Tat zur Seite. Wenn Sie die verantwortliche und leitende Mitarbeit in einem motivierten Team reizt und Sie sich bei der Weiterentwicklung des Schwerpunktes engagieren möchten, ermutigen wir Sie zur Kontaktaufnahme. Die Stelle ist zunächst auf zwei Jahre befristet, spätere Übernahme ist aber vorgesehen. Weitere Informationen finden Sie unter: www.mlhb.de.

Telefonische Auskunft erteilt Dr. med. A. Gerritzen (0421/2072-108)

Medizinisches Labor Bremen
Haferwende 12, 28357 Bremen
E-Mail: Andreas.Gerritzen@mlhb.de