

Maria Constanze Roth  
Dr. med.

## **Die Rolle des Carbohydrate Antigen 19-9 in Bezug auf Resektabilität und Prognose des primären Adenokarzinoms des Pankreas – Eine retrospektive Analyse**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Werner Hartwig

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas liegt sowohl bei Frauen als auch bei Männern an vierter Stelle der krebisbedingten Todesursachen in Deutschland. Nach wie vor ist die Prognose einer solchen Erkrankung infaust: Lediglich 1/5 aller neu diagnostizierten Patienten kann als resektabel eingestuft werden, geschuldet der unspezifischen Symptomatik gepaart mit einer aggressiven Tumorbiologie, die in 75% der Fällen bereits zu einem organüberschreitenden Wachstum geführt haben. Obwohl zunehmend molekulare Mechanismen der Tumorentstehung verstanden werden, ist der Transfer dieses Wissens in die Diagnostik und die Therapie eines Pankreaskarzinoms bislang weitgehend ausgeblieben, weshalb sich in den letzten 20 Jahren die Prognose nur geringfügig hat verbessern lassen. Auf der Suche nach Parametern, die eine individualisiertere Therapie möglich machen, liegt das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit auf dem CA 19-9. Als bislang größte single center Studie zu diesem Thema untersucht die aktuelle Analyse die Daten einer Kohorte von 2333 Patienten mit chirurgisch therapiertem Pankreaskarzinom bzw. chirurgisch therapierter chronischer Pankreatitis.

Bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas ist das CA 19-9 dazu geeignet, Aussagen bezüglich des Erkrankungsstadiums, der Resektabilität und der Prognose der Patienten zu treffen. Durch eine signifikante Assoziation zwischen Erkrankungsstadium und den Serumwerten ist es möglich, Rückschlüsse auf die Tumorlast des Patienten zu ziehen. Eine Assoziation von Tumorgrading und den Serumwerten zeigt sich nicht. Die multivariate Analyse identifiziert das CA 19-9 als den verlässlichsten Prädiktor der Resektabilität: die Resektabilität nimmt von 80% bei normwertigen Patienten um mehr als die Hälfte ab bei Serumwerten >4000 U/ml. Bis zu einem Serumwert von 500 U/ml rechtfertigen die Resektionsraten bzw. die Raten an R0-Resektionen die Eingruppierung der Patienten als resektabel. Reseziert man Patienten mit höheren Werten, ist die Prognose dieser Patienten deutlich reduziert. Ein cut-off-Wert zur Beurteilung der Resektabilität liegt am ehesten in diesem Bereich von bis zu 500 U/ml.

Bis zu einem Serumlevel von 1000 U/ml nehmen das mediane Überleben sowie die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten kontinuierlich ab. Liegen die Werte höher, findet man keine Patienten mehr, die die 5-Jahresüberlebensgrenze erreichen. Unabhängig von den präoperativen Serumwerten leben resezierte Patienten nahezu doppelt so lange wie nicht resezierte Patienten, was den Stellenwert der Operation für die Patienten deutlich macht. Lediglich 4% der Patienten sind aufgrund ihres Status als „non-secretors“ nicht in der Lage, den Tumormarker zu produzieren. Ihre Prognose kommt der resezierten Patienten mit normalen Serumwerten gleich, was zeigt, dass diese Patientensubgruppe kein von vornherein

schlechteres Outcome hat.

Auch die postoperativen Serumwerte bzw. das Ausmaß der prä-zu-postoperativen Veränderungen stehen in einem signifikanten Zusammenhang mit der Prognose der Patienten. Eine postoperative Normalisierung der Werte verbessert die Prognose, wohingegen bei Patienten mit postoperativ ansteigenden Werten die Prognose der von resezierten Patienten im metastasierten Erkrankungsstadium gleich kommt. Durch eine gleichzeitig vorliegende Hyperbilirubinämie werden die Serumwerte des CA 19-9 nicht in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt. Für die Differenzierung zwischen Pankreaskarzinom und Pankreatitis ist das CA 19-9 anderen Tumormarkern, wie zum Beispiel dem carcinoembryogenen antigene (CEA), in seiner Aussagekraft deutlich überlegen. Dies gilt ebenso in Bezug auf Resektabilität und Prognose. In Bezug auf Diagnostik und Therapie beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas ist das CEA als Tumormarker vernachlässigbar, da es keine zusätzlichen Informationen bereithält.

Auch wenn bis heute keine vollständige Heilung des Pankreaskarzinoms möglich zu sein scheint, so steht mit dem Biomarker CA 19-9 ein Parameter zur Verfügung, dessen überlegte Evaluation und sorgsame Beobachtung eine *individualisierte* Gestaltung der anspruchsvollen Therapie möglich macht und somit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit primärem Adenokarzinom des Pankreas leisten kann.