

Johannes Michael Uhlmann

Dr. med.

Langzeitverlauf der Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 und Carcinoembryonales Antigen bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Wannhoff

In dieser Studie wurde das Langzeitverhalten der beiden Tumormarker „Carbohydrate-Antigen 19-9“ (CA19-9) und „Carcinoembryonales Antigen“ (CEA) bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) untersucht. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass Malignome als Komplikationen der PSC eine Hauptursache für das Versterben der Patienten darstellen, wobei insbesondere das Risiko für das Auftreten von Cholangiokarzinomen erhöht ist.

Explizit ging es um die Fragen, welchen Verlauf die Tumormarker im Krankheitsverlauf ab Erstdiagnostik im Allgemeinen zeigen und welchen Verlauf sie vor der Entwicklung eines biliären Karzinoms – also eines Cholangiokarzinoms oder Gallenblasenkarzinoms – zeigen. Dazu wurden zwei retrospektive Analysen durchgeführt. In der ersten Analyse wurden die Tumormarker zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Erstdiagnose der Erkrankung bis zu 20 Jahre nach Erstdiagnose beobachtet. In der zweiten Analyse wurden die Tumormarker im Verlauf bis zu 3 Jahre vor der Erstdiagnose des biliären Malignoms verfolgt. Vergleichend hierzu wurden, neben den Tumormarkern einer Gruppe mit biliären Malignomen, die Tumormarker je einer Gruppe von im Verlauf lebertransplantierten Patienten beziehungsweise von nicht-lebertransplantierten Patienten analysiert. Auch hier wurden die Tumormarker bis zu 3 Jahre rückläufig verfolgt, allerdings im Falle der Lebertransplantierten vor dem Zeitpunkt der Transplantation und im Falle der Nicht-Lebertransplantierten vor dem Zeitpunkt, welcher 6 Monate vor deren letztmaligen Follow-Up lag. Endpunkte der Studie waren die erstmalige Lebertransplantation oder das Versterben der Patienten. Für die Analysen der Tumormarker im Krankheitsverlauf wurden für CA19-9 113 Patienten eingeschlossen, für CEA 140. Für die Analysen im Verlauf vor Auftreten eines biliären Malignoms waren dies 233 Patienten für CA19-9 sowie 280 für CEA.

Zur Verbesserung der Sensitivität der Labordiagnostik des CA19-9 wurden – basierend auf einer Genotypisierung der Einzelnukleotidpolymorphismen G428A des Enzyms *Fucosyltransferase-2* sowie T202C, C314T und T59G der *Fucosyltransferase-3* – die Patienten in drei Biosynthesegruppen mit jeweils niedrigen, mittleren und hohen Levels des Tumormarkers eingeteilt, wobei die Gruppierung mit den niedrigen Tumormarker-Levels in keiner der Analysen berücksichtigt wurde. Die Beobachtung des CEA blieb hiervon unberührt. Außerdem wurden Patienten mit extrabiliären Malignomen aus der

Studie ausgeschlossen und Tumormarker, die zeitgleich mit dem Auftreten akuter Cholangitiden erhoben wurden, nicht in der Analyse berücksichtigt.

Beide Tumormarker zeigen im allgemeinen Krankheitsverlauf einen stabilen Verlauf. Deutlich erhöhte Werte des CA19-9, nicht jedoch des CEA, konnten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation gezeigt werden. Sowohl für das jeweils erstmalig sowie das jeweils letztmalig gemessene CA19-9 im Krankheitsverlauf zeigten Patienten, die im Beobachtungszeitraum auf die Warteliste zur Lebertransplantation aufgenommen wurden, signifikant höhere Werte als Nicht-Wartelistenpatienten. Für CEA konnte dies wiederum nicht gezeigt werden.

Im Verlauf vor Auftreten eines biliären Malignoms zeigte sich ein deutlicher Anstieg des CA19-9 – jedoch wiederum nicht des CEA – im Zeitraum zwischen zwei bis vier Monaten vor histologischer Erstdiagnose. Bei beiden Tumormarkern zeigten sich in dieser Analyse generell höhere Werte in der Gruppe der im Verlauf lebertransplantierten Patienten verglichen mit der Gruppe der nicht-lebertransplantierten Patienten.

Das CA19-9 scheint im Allgemeinen bei stabiler PSC-Erkrankung – also ohne das Auftreten von Komplikationen wie akuter Cholangitiden, biliärer Malignome oder der Progression der Leberschädigung – selbst stabil zu verlaufen. Einflüsse hinsichtlich erhöhter Expression wurden jedoch bei Patienten, die im Verlauf lebertransplantiert wurden sowie bei Auftreten biliärer Malignome beobachtet.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie, dass das CA19-9 höhere Anstiege vor Auftreten biliärer Malignome als das CEA zeigt. Im Falle eines regelmäßigen Screenings müssten die Zeitabstände für CA19-9-Kontrollen in mindestens vierteljährlichen Abständen durchgeführt werden, da sich der jetzigen Studie zur Folge Tendenzen für einen Anstieg des Tumormarkers erst ab diesem Zeitraum zeigen. Ohne Kenntnis des Genotypenstatus der *Fucosyltransferase-2*- und *-3* und der daraus resultierenden unterschiedlichen Fähigkeiten zur CA19-9-Synthese ist die Interpretation des Tumormarkers schwierig. Für Patienten der Biosynthesegruppe, die wenig bis kein CA19-9 synthetisieren können, ist es ausblickend interessant, ob hier das CEA eine größere Rolle in der Detektion biliärer Malignome spielen könnte. Von Wannhoff et al. wurden Korrelationen zwischen erhöhten CEA-Werten und Mutationen im Einzelnukleotidpolymorphismus G428A der *Fucosyltransferase-2* nachgewiesen, die am deutlichsten in dieser Biosynthesegruppe ausfielen.