

Die prä- und postoperative CEA-Bestimmung

Das karzinoembryonale Antigen bei Kolorektalkarzinomen

Anaïs Geiger-Jacquod^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Antonia Digkly^b, MSc; Dr. Dominique Werner^c, PhD; Oriane Aebischer^a, dipl. Ärztin

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Service d'oncologie; ^c Service de chimie clinique



Fallbeschreibung

In Ihre Konsultation kommt eine 78-jährige Patientin, bei der vor zwei Jahren ein mässig differenziertes invasives Adenokarzinom des Colon ascendens vom intestinalen Typ, pT4, pN2a (6/19), MO, Grad 2, Stadium IIIB, diagnostiziert wurde. Der präoperativ bestimmte Wert des karzinoembryonalen Antigens (CEA) betrug 3,2 mcg/l. Die Patientin wurde mittels rechtsseitiger Ileokolektomie und adjuvanter Chemotherapie mit zwölf 5-Fluorouracil-Zyklen (5-FU) behandelt. Im ersten Jahr waren die klinische Verlaufskontrolle und die vierteljährlich durchgeführte Bestimmung des CEA-Werts im Normbereich geblieben. Bei der ein Jahr nach dem Eingriff durchgeführten Kolonoskopie und Computertomographie (CT) Thorax-Abdomen wurde kein Rezidiv festgestellt. Bei der Verlaufskontrolle 15 Monate nach dem Eingriff ist die klinische Untersuchung unauffällig, der CEA-Wert jedoch auf 6,8 mcg/l (Laborgrenzwert: <5 mcg/l) angestiegen.

Frage: Wie interpretieren Sie dieses Resultat?

- Es sollte baldmöglichst eine erneute CEA-Kontrolle erfolgen.
- In drei Monaten sollte eine CEA-Kontrolle erfolgen.
- Es sollte eine erneute Kolonoskopie veranlasst werden.
- Die Patientin sollte eine erneute Chemotherapie erhalten.

Antwort

Die richtige Antwort ist a.

Diskussion

Eigenschaften des Tests

Das CEA ist ein Glykoprotein, das im fetalen Gastrointestinaltrakt produziert wird und eine Rolle bei der Zelladhäsion spielt. Bei gesunden Erwachsenen kommt es in geringen Mengen vor.

Seine Nutzung als Tumormarker zur Verlaufskontrolle und Prognosestellung bei Kolorektalkarzinomen ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt. Erhöhte CEA-

Werte können auch bei anderen Neoplasiearten sowie zahlreichen gutartigen Erkrankungen vorkommen. Es ist jedoch anzumerken, dass ein CEA-Wert von über 10 mcg/l nur selten mit einer gutartigen Erkrankung assoziiert ist (Tab. 1) [1, 2].

Der Grenzwert für ein positives CEA-Resultat ist umstritten, wird jedoch üblicherweise auf 5 mcg/l festgelegt. In einem «Cochrane-Review» wurde beim Screening auf Kolorektalkarzinomrezidive mit einem Grenzwert von 5 mcg/l eine Sensitivität von 71 und eine Spezifität von 88% festgestellt [1]. Aufgrund der geringen Sensitivität darf die CEA-Bestimmung bei einer onkologischen Verlaufskontrolle nicht die einzige Testmethode sein.

Die CEA-Analyse im Blutserum erfolgt in medizinischen Laboren üblicherweise mittels Sandwich-Immunoassay. Die Resultate der einzelnen auf dem Markt befindlichen Immunoassay-Kits sind nicht miteinander vergleichbar. Dies ist insbesondere durch die Heterogenität des Antigens, die Vielfalt der verwendeten Antikörper, die erkannten Epitope sowie die unterschiedlichen Bestimmungs- und Kalibrierungsmethoden bedingt. Daher ist es besonders wichtig, dass die

Tabelle 1: Erhöhte CEA-Werte (Liste nicht erschöpfend).

Gutartige Erkrankungen	Onkologische Erkrankungen
Alkoholbedingte Leberzirrhose	Kolorektalkarzinom
Aktive Hepatitis	Pankreaskarzinom
Posthepatischer Ikterus	Mammakarzinom
Divertikulitis	Lungenkarzinom
Pankreatitis	
Magengeschwür/Gastritis	
Morbus Crohn / ulzero-hämorrhagische Rektokolitis	
Niereninsuffizienz	
Lungeninfektion	
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	
Tabakkonsum	
Diabetes mellitus	



Anaïs Geiger-Jacquod

CEA-Verlaufskontrolle stets mit derselben Analyse- methode erfolgt.

Zur Information: Die Kosten einer CEA-Bestimmung betragen im Waadtländischen Universitätsspital (CHUV) 20 CHF.

Vorteile des Tests

Es ist wichtig anzumerken, dass die CEA-Bestimmung aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität mit 7–16% falsch positiver Resultate nicht als Screening- test auf oder diagnostischer Marker für Kolorektalkar- zinome eingesetzt wird (Tab. 1) [3].

Die präoperative CEA-Bestimmung

Die CEA-Bestimmung hat bei Kolorektalkarzinomen einen guten prognostischen Wert. Tatsächlich haben zahlreiche Studien ergeben, dass ein hoher präoperati- ver CEA-Wert mit einer schlechteren Prognose assozii- ert ist [3]. In einer im Jahr 2018 veröffentlichten, retro- spektiven Studie werden diese Daten präzisiert und wird angegeben, dass ein hoher präoperativer CEA- Wert, der sich postoperativ normalisiert, mit einer bes- serten Prognose assoziiert ist [4].

Ein hoher präoperativer CEA-Wert, der sich innerhalb eines Monats nach der chirurgischen Resektion nicht normalisiert, kann auf eine persistierende Erkrankung hinweisen und indiziert weitere Untersuchungen [3]. Überdies ist er, insbesondere im ersten Jahr, mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert [4].

Daher empfehlen die europäischen (European Society for Medical Oncology, ESMO) und amerikanischen Fach- gesellschaften (American Society of Clinical Oncology, ASCO) aktuell eine präoperative CEA-Bestimmung.

Die postoperative CEA-Bestimmung

Die ESMO- und ASCO-Empfehlungen bezüglich der Überwachung von Kolorektalkarzinomen basieren auf der erhöhten Überlebensrate durch das frühzeitige Aufspüren lokaler und regionaler sowie metastati- scher Rezidive mittels CEA-Bestimmung, kombiniert mit Bildgebung (Röntgen und Endoskopie). Dabei ist der CEA-Wert häufig der Parameter, der ein Rezidiv am frühesten anzeigt, da ein positives Resultat mitunter 1,5–6 Monate vor dem Auftreten klinischer oder radio- logischer Anomalien auftritt [3]. Darüber hinaus ist auch bei Patienten mit normalem präoperativem CEA- Wert eine Verlaufskontrolle sinnvoll, da bei 44% der Rezidive in dieser Situation ein positives CEA-Resultat vorliegt.

Der CEA-Wert sollte nicht als einziger Kontrollpara- meter verwendet werden. Denn bei der Diagnose eines Kolorektalkarzinomrezidivs sind 20–40% der Resul- tate falsch negativ [1, 3–5].

Alles in allem hat die postoperative CEA-Bestimmung in Bezug auf Kolorektalkarzinomrezidive einen guten positiven, jedoch einen schlechten negativen Vorher- sagewert.

Die Empfehlungen der ESMO, ASCO oder der Schweize- rischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) be- züglich der Verlaufskontrolle nach einem kurativen chirurgischen Eingriff richten sich danach, ob der Ur- sprung der Neoplasie im Kolon oder Rektum lokalisiert ist, sowie nach dem Erkrankungsstadium. Bei Kolon- karzinomen des Stadiums T3/4 oder N+, MO wird emp- fohlen, drei bis fünf Jahre lang alle 6–12 Monate zusätz- lich zur CEA-Bestimmung ein CT Thorax-Abdomen, sowie ein und vier Jahre nach der chirurgischen Resek- tion, eine Kolonoskopie durchzuführen [3, 5]. Die Häu- figkeit der CEA-Bestimmung variiert je nach Empfeh- lung. So schlägt die Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie im ersten Jahr etwa eine vierteljähr- liche, bis zum vierten Jahr eine halb- und bis zum fünf- ten Jahr eine einmal jährliche Analyse vor. Bei Kolon- karzinomen im Frühstadium (T1 und T2, NO) ist die Untersuchungshäufigkeit geringer. Hier findet die CEA- Verlaufskontrolle von Beginn an nur einmal jährlich statt und ein CT-Scan wird nicht empfohlen.

Bei Rektumkarzinomen werden zusätzlich zur CEA- Kontrolle 6, 18 und 24 Monate nach dem chirurgischen Eingriff eine flexible Rektosigmoidoskopie und in den ersten zwei Jahren alle sechs Monate eine Endosono- graphie (oder eine Magnetresonanztomographie [MRT] des Beckenraums) durchgeführt.

CEA-Bestimmung bei metastatischen Kolorektal- karzinomen

Auch bei der Verlaufskontrolle metastatischer Kolorek- talkarzinome von Patienten mit positivem CEA-Resultat in der onkologischen Vorgeschichte unter Chemothera- pie oder nach Metastasenresektion ist eine CEA-Bestim- mung sinnvoll. Letztere wird alle zwei bis drei Monate empfohlen [3].

Tabelle 2: Entwicklung der CEA-Blutwerte der Patientin.

Zeitpunkt	CEA-Blutwert (Normwert <5 mcg/l)
Präoperativ	3,2
Postoperativ	4,6
Nach einem Jahr	4,8
Nach 15 Monaten	6,8
Zweite Bestimmung nach 15 Monaten	6,3
Beginn der palliativen Chemotherapie	6,4
Drei Monate nach Beginn der palliativen Chemotherapie	6,2

Korrespondenz:
 Anaïs Geiger-Jacquod,
 dipl. Ärztin
 Service de médecine interne
 Centre hospitalier universi-
 taire vaudois
 Rue du Bugnon 46
 CH-1005 Lausanne
 anais.geiger-jacquod[at]
 chuv.ch

Es ist unerlässlich, die CEA-Verlaufskontrolle an die Gesamtbehandlung des Patienten anzupassen und dessen Komorbiditäten, Alter und Therapiepräferenzen zu berücksichtigen.

Ist der CEA-Wert bei der postoperativen Verlaufskontrolle positiv, sollte er baldmöglichst erneut überprüft werden, wobei der Zeitpunkt nicht eindeutig festgelegt ist. Es gilt zu bedenken, dass falsch positive Resultate bei einem Wert von über 15 mcg/l selten sind [2].

Bei unserer Patientin war der präoperative CEA-Wert normal und nach der 15-Monats-Kontrolle erhöht. Die erneute Bestimmung nach einer Woche bestätigte das Vorliegen eines pathologischen Werts (Tab. 2).

Das CT Thorax-Abdomen zeigte ein metastatisches Rezidiv in Form linksseitiger supraklavikulärer Adenopathien seitlich der Aorta sowie eine Peritonealkarzinose. Aufgrund dessen wurde eine palliative Chemotherapie begonnen und die Markerkontrolle fortgesetzt.

Drei Monate nach Behandlungsbeginn war der CEA-Wert stabil. Im CT Thorax-Abdomen hatten sich die supraklavikulären Adenopathien stabilisiert und ausser im Leberbereich, hatten sich die meisten Tumorzellen der Peritonealkarzinose zurückgebildet.

Dieses klinische Fallbeispiel zeigt die Wichtigkeit der Verlaufskontrolle bei Kolorektalkarzinomen mittels CEA-Bestimmung auf, um Rezidive rasch diagnostizieren zu können.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, Roberts NW, James TJ, Mallett S, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(12):CD011134.
- 2 Litvak A, Cercek A, Segal N, Reidy-Lagunes D, Stadler ZK, Yaeger RD, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(6):907–13.
- 3 Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi64–72.
- 4 Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):309–15.
- 5 Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4465–70.

Hauptbotschaften

- Angesichts ihrer geringen Spezifität und Sensitivität ist die CEA-Bestimmung zum Screening und zur Diagnostik ungeeignet.
- Präoperativ ist die CEA-Bestimmung zu Prognosezwecken und postoperativ zum Aufspüren von Rezidiven nach einer chirurgischen Resektion sinnvoll. Aufgrund zahlreicher falsch negativer Resultate sollte sie jedoch mit anderen Kontrollmethoden kombiniert werden.