Untersuchung zur Früherkennung von Karzinomen mittels Ultraschall-provokation von karzinoembryonalem Antigen

A.	Krebs
----	-------

Internist, Bad Mergentheim

Sonderdruckbestellungen an: Dr. med. Dr. rer. nat. Alexander Krebs, Internist, Oberer Graben 64, D-6990 Bad Mergentheim

Einleitung

Karzinome, die karzinoembryonales Antigen (CEA) produzieren, erzeugen in der Regel im Anfangsstadium noch keine pathologischen CEA-Serumkonzentrationen. Es ist zu fragen, ob durch Bestrahlung mit Ultraschall derartige Tumoren zu einer klinisch relevanten Freisetzung von CEA über die Lymphe in das zirkulierende Blut provoziert werden können. Als Kriterium für die Existenz eines CEA-aktiven Karzinoms wäre dabei die Steigerung der CEA-Serumkonzentration nach Ultraschallprovokation zu werten, wobei die CEA-Serumkonzentrationen sowohl vor als auch nach Beschallung im nichtpathologischen Bereich liegen. Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchung sind dabei die Veröffentlichungen von Krebs und Franke [1,2].

Untersuchungsmethodik

An 127 Personen ohne Hinweise auf eine intraabdominelle maligne Erkrankung wurde eine 30minütige Ultraschallbestrahlung des Abdomens durch kontinuierliche Führung des Schallkopfes über das Abdomen von substernal bis inguinal auf einer Fläche von ca. 30 cm Breite $\times$ 20 cm Länge durchgeführt, so daß jedes Flächenelement des Abdomens im Durchschnitt mit derselben kumulativen Ultraschalldosis bestrahlt wurde. Die technischen Bedingungen waren: effektive Schallfläche des Schallkopfes 4 cm², Schallintensität 3 W/cm², Frequenz 845 kHz, Ultraschalldosis an der Haut 36 J/cm², Ultraschallgerät Siemens Sono-stat. Die Ultraschalldosis wurde entsprechend den Sicherheitsempfehlungen des American Institute for Ultrasound in Medicine (AIUM) gewählt, wobei das Produkt von 36 J/cm² aus Intensität und Bestrahlungszeit pro Flächenelement eindeutig unter der als noch unschädlich festgelegten Obergrenze von 50 J/cm² liegt [3]. Die Untersuchung der 127 Personen dauerte insgesamt ein halbes Jahr, anschließend erfolgte eine Beobachtung des Gesundheitszustands über 2 Jahre. Alle Personen hatten normale CEA-Serumkonzentrationen zwischen 1 und 3 ng/ml vor und nach Ultraschallbestrahlung. Blut wurde den Patienten unmittelbar vor der Beschallung und 10 h später abgenommen. Das Alter der Personen variierte zwischen 60 und 80 Jahren mit einem Mittelwert bei ca. 70 Jahren. Die CEA-Bestimmung erfolgte durch Doppelbestimmung mit monoklonalem Enzymimmunoassay der Firma Abbott, wobei jeder Wert aus drei verschiedenen Proben gemittelt wurde. Normalwert bis 3 ng/ml, Standardabweichung ca. $\pm$ 0,3 ng/ml in diesem Bereich.

Auswertungsmethode

Es seien CCEA a und CCEA b jeweils die CEA-Serumkonzentrationen vor und nach Ultraschallbestrahlung. Es sei Δ CEA die relative prozentuale Änderung der CEA-Serumkonzentration unter Beschallung.

C – C

Es gilt also: $\Delta \text{CEA} = \frac{\text{CEA}_b - \text{CEA}_a}{\text{CEA}_a} \cdot 100 (\%)$

2

Für sämtliche 127 Personen liefern diese ΔCEA -Werte eine Gaußverteilung, die in Abbildung 1 aufgetragen ist ($\sigma = 13\%$). Zum Vergleich dazu werden die ΔCEA -Werte derjenigen Personen (repräsentiert durch bezifferte Kreise) über die Abszisse der Gaußverteilung eingetragen, die im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren an einem manifesten CEA-produzierenden abdominalen Malignom erkrankten.

Abb. 1. Die Gauß-Verteilung $f(\Delta \text{CEA})$ der relativen prozentualen Änderung der CEA-Serumkonzentrationen ΔCEA nach Ultraschall-bestrahlung eines Kreises von 127 Personen ohne bekannte maligne Erkrankung. Der Mittelwert aller ΔCEA -Werte ist gleich Null.

Standardabweichung $\sigma = 13\%$. Die ΔCEA -Werte der innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2 Jahren manifest erkrankten Personen 1 bis 5 liegen ausgeprägt im positiven Bereich, ihr Mittelwert beträgt $+12,4\%$.

Ergebnisse

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2 Jahren manifestierten sich an 5 Personen abdominale Karzinome mit nunmehr eindeutig pathologischen CEA-Serumkonzentrationen zwischen 10 und 100 ng/ml, die in Tabelle I aufgeführt sind.

282

Kurzmitteilungen: A. Krebs

Tabelle I. Karzinommanifestation an 5 Personen im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren. CEA (O) ist die ursprüngliche normale Konzentration zum Zeitpunkt der Ultraschall-Screening-Untersuchung, CEA (2) ist die pathologische CEA-Serumkonzentration nach Karzinommanifestation. Die ΔCEA -Werte dieser 5 Personen sind in Abbildung 1 in Relation

14

31

50

80

Aus Tabelle I und Abbildung 1 ist zu ersehen, daß die ΔCEA -Werte der 5 Tumorpationen sämtlich positiv sind und daß ihr Mittelwert mit $+12,4\%$ ausgeprägt über dem Mittelwert 0% der Gesamtheit der ΔCEA -Werte aller untersuchten 127 Patienten liegt. Es muß also für die 5 Karzinompatienten eine ultraschallinduzierte Steigerung der CEA-Serumkonzentration im Vergleich zur Gesamtheit der gesunden Personen diskutiert werden, deren CEA-Serumkonzentrationsänderung im Mittel gleich 0 ist.

Diskussion

Aufgrund der geringen Fallzahl von 5 Tumorpationen soll die Untersuchung zunächst nur in Form eines kasuistischen Bei-trags zur Frage der Erkennungsmöglichkeit von CEA-produktiven Karzinomen im Anfangsstadium vorgelegt werden. Aufgrund des im Mittel relativ hohen ΔCEA -Wertes dieser Patienten von $+12,4\%$ gegenüber dem Durchschnitt $\Delta \text{CEA} = 0\%$ des gesamten untersuchten Personenkreises von 127 Patienten ist die Hypothese zu erörtern, ob durch Optimierung der Untersuchungsbedingungen dieses Verfahrens eine Früherkennung CEA-aktiver Karzinome bzw. anderweitig tumormarkeraktiver Malignome möglich ist. Hinsichtlich der Optimierung der Untersuchungsmethode (insbesondere genauere Messung der CEA-Serumkonzentrationen durch Anwendung eines Radioimmunoassays anstelle des hier

benutzten Enzymimmunoassays, Wahl von Relation zwischen Zeitdauer und Intensität der Bestrahlung bei konstanter Bestrahlungsdosis und Wahl des Zeitpunktes der Blutabnahme nach Ultraschallbestrahlung) ist eine Veröffentlichung in Vorbereitung. Vor allem aus dem Zeitprofil der Steigerung der CEA-Serumkonzentration nach Ultraschallbestrahlung ergeben sich Hinweise darauf, daß lange Zeitintervalle von 1 bis 3 Tagen maximale CEA-Steigerungen liefern. Das Zeitprofil der CEA-Steigerung kann auch zu einer Klärung des Mechanismus des Transports von CEA in das zirkulierende Blut dienen, der in der vorliegenden Arbeit nur phänomenologisch behandelt wurde.

Literatur

Krebs, A.; Franke, H.: Die Steigerung der Serumkonzentration von α - und β -Globulinen und speziell des karzinoembryonalen Antigens durch Ultraschallbestrahlung von Lebergewebe bzw. von CEA-aktiven Karzinomen. Onkologie 6: 121-125 (1983).

Krebs, A.; Franke, H.: Ultrasound provocation test for CEA. 2nd International Conference on Human Tumor Markers, February 1984, Vienna.

AIUM Bioeffects Committee: Biological effects of ultrasonic energy on living mammals. Ultrasound Med. Biol. 2: 351 (1976).

Vorankündigung

Österreichische Gesellschaft für
Radioonkologie, Radiobiologie, Medizinische Radiophysik

Jahrestagung <

Fortschritte in der interstitiellen und intrakavitären Strahlentherapie

21.-22. November 1986, Linz Universität Linz-Auhof

Tagungsleitung und Auskunft:

Prim. Dr. Josef Hammer

Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern

Radiotherapeutisches Institut

Langgasse 16

A-4020 Linz

Telefon (0732) 275181-320 DW

Onkologie 9: 283-284 (5/1986)

283