

Martin F. Fey<sup>1</sup>

# Was braucht der Onkologe vom Labor ?

**Onkologen und Labormediziner sind wesentliche Partner im Spital, wenn auch im Alltag räumlich und logistisch oft mehr getrennt als ideal. Der Onkologe verlangt vom Labormediziner einen qualitativ guten und logistisch reibungslosen Service, und mitunter Interpretationshilfe (letzteres allerdings zu selten).**

## Laborlogistik in einer onkologischen Poliklinik

Eine effizient geführte medizinisch-onkologische Poliklinik benötigt eine rasche Übermittlung einzelner Routine-Laborwerte, z.B. zur Steuerung der medikamentösen Tumortherapie. Dazu gehören hämatologische Parameter bei Knochenmark-toxischen Chemotherapien, oder beispielsweise das Serum-Kreatinin als Spiegel der Nierenfunktion für die Dosierung von Carboplatin. Oft wird Blut venös ent-

nommen und in einem Zentrallabor verarbeitet – mit Probenversand via Rohrpost (Präanalytik), Bestimmung der Werte, ihrer Validierung (Analytik) und schliesslich der Eingabe in ein Labor-Informationssystem, dem die Poliklinik-Ärzte die Resultate entnehmen können, sofern es nicht zeitweise zusammenbricht (Post-Analytik). Diese komplizierte «Kette» impliziert lästige Wartezeiten für Ärzte, Pflege und die Patienten – und mitunter Pannenpotential.

Die Möglichkeit, in der onkologischen Poliklinik kapillär entnommene Blutproben zu analysieren, wäre meines Erachtens effizienter – sie wird von den Zentrallaboratorien jedoch meist abgelehnt. Dabei werden in der Regel finanzielle Argumente und Auflagen der Qualitätssicherung («the holy grail» der Labor-Akkreditierung) geltend gemacht. So ist es denn nicht verwunderlich, wenn Patienten gelegentlich erstaunt nachfragen, weshalb sie in der Praxis ihres Hausarztes kapillär entnommene Blutwerte unmittelbar erhalten können, im Universitäts-spital jedoch beträchtlich länger darauf warten müssten. Umdenken zu diesem Thema wäre meines Erachtens für selektionierte häufige Analysen anzuregen.

## «Allgemeine» Labor-Werte

Hämoglobin, Leukozyten mit Differentialblutbild, Thrombozyten, daneben einzelne «Chemie»-Parameter wie Serum-Kalzium, Kreatinin, diverse Enzyme und CRP sind wohl die häufigsten Aufträge, die wir den Laboratorien zustellen. Abgesehen von den eingangs dargestellten logistischen Problemen bieten diese Analysen wenig Diskussionsstoff. In einzelnen Fällen wäre indessen ein guter Informationsaustausch zwischen Labor und den Ärzten in der Peripherie dienlich.

## Missing Link

Eine knapp 70-j. Frau mit bekannter chronischer lymphatischer B-Zelleukämie weist eine Gesamt-Leukozytenzahl von 170 G/l auf. Das Labor meldet eine schwere Hyperkaliämie von 7 mmol/l, worauf das IB- und das Dialyse-Team auf den Plan gerufen werden. Ihr EKG ist normal, die Patientin fühlt sich bestens. Ein Nephrologe denkt an eine Pseudo-Hyperkaliämie, be-

dingt durch In-vitro-Zerfall leukämischer Zellen im Blutröhrchen mit Freisetzung von intrazellulärem Kalium ins Plasma auf dem Weg durch unzählige Rohrpostkurven ins Zentrallabor. Die Bestimmung des Kaliums am «point-of-care» ohne Transportverzögerung ergibt einen normalen Wert. Es wäre wünschenswert, wenn im Zentrallabor der «Link» zwischen exzessivem Serum-Kalium und massiver Leukozytose hergestellt worden wäre, mit einer Notiz an den Auftraggeber, das genannte In-vitro-Problem sei zu erwägen.

## Medikamenten-Spiegel

Methotrexat in höheren Dosen ist praktisch das wichtigste Tumor-Medikament im Armamentarium der Onkologie, das routinemässig zwingend mit Serum-Spiegeln überwacht werden muss. Die Ausscheidung des Medikaments erfolgt praktisch rein renal; ein verzögerter Abfall der Serum-Spiegel zieht nicht selten erhebliche Mukosa- und Nieren-Schäden mit sich. Als Hosensackregel gilt im Alltag, dass der Methotrexat-Spiegel etwa 1 log pro 24 Stunden abfallen sollte.

## Tumor-Marker

Die Normwerte vieler Serum-Tumor-marker beruhen auf Messungen bei gesunden Populationen. Bei Krebspatienten gelten in speziellen Situationen allerdings adaptierte Referenzwerte. Frauen, die wegen eines Ovarialkarzinoms ausgedehnt operiert wurden, mit bilateraler Ovarektomie, Resektion des Omentum etc. bieten ein gutes Beispiel. Da der beim Ovarialkarzinom gängige (aber keineswegs spezifische) Tumormarker

**Die Möglichkeit, in der onkologischen Poliklinik kapillär entnommene Blutproben zu analysieren, wäre meines Erachtens effizienter – sie wird von den Zentrallaboratorien jedoch meist abgelehnt.**

nommen und in einem Zentrallabor verarbeitet – mit Probenversand via Rohrpost (Präanalytik), Bestimmung der Werte, ihrer Validierung (Analytik) und schliesslich der Eingabe in ein Labor-Informationssystem, dem die Poliklinik-Ärzte die Resultate entnehmen können, sofern es nicht zeitweise zusammenbricht (Post-Analytik). Diese komplizierte «Kette» impliziert lästige Wartezeiten für Ärzte, Pflege und die Patienten – und mitunter Pannenpotential.

Die Möglichkeit, in der onkologischen Poliklinik kapillär entnommene Blutproben zu analysieren, wäre meines Erachtens effizienter – sie wird von den Zentrallaboratorien jedoch meist

<sup>1</sup> Prof. Dr. med. Martin Fey, Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Universität und Inselspital Bern

CA-125 normalerweise durch Zellen des peritonealen Überzugs produziert wird, impliziert eine Reduktion der peritonealen Zellmasse einen tieferen Normwert. Ein steter Anstieg des CA-125 von postoperativ sehr tiefen Werten bis in den oberen «Normbereich» kann mithin ein Rezidiv anzeigen, obwohl die Marker-Werte immer noch in der Norm liegen. Dasselbe gilt für Männer, die wegen eines Prostatakarzinoms radikal prostatektomiert wurden – ihre PSA-Werte liegen postoperativ fast unmessbar tief; für sie gilt demnach ein «neuer Normbereich». Es wäre zu erwägen, ob die Befundblätter der Laboratorien auf diese Aspekte hinweisen könnten – die Vernetzung von klinischen und Labordaten in einer elektronischen Krankengeschichte sollte dies ermöglichen.

*Ceterum censeo*, dass generell zu oft Serum-Tumor-Marker bestimmt werden – was nicht den Laboratorien angelastet werden darf, sondern als unkritische Indikationsstellung durch die Auftraggeber gewertet werden muss. Eine kürzlich publizierte Studie aus dem U.K. zeigte beispielsweise, dass bei Patientinnen mit behandeltem Ovarialkarzinom die serienmässige Bestimmung des Markers CA-125 anlässlich von Nachkontroll-Untersuchungen keine Vorteile bietet – der Früheinsatz einer medikamentösen Therapie bei asymptomatischen Patientinnen mit reinem Marker-Anstieg verbessert die Gesamt-Ergebnisse nicht, bringt aber Toxizität mit sich, *id est* eine Verschlechterung der Lebensqualität. Trotzdem hält sich der Brauch, CA-125 im Verlauf bestimmen zu lassen, ortsweise recht hartnäckig.

#### **Suche nach konstitutionellen Genmutationen bei familiärer Krebsprädisposition.**

Die Entschlüsselung des menschlichen Erbgutes hat Techniken mit sich gebracht, die sich für eine rasche und effiziente molekulare Diagnostik zur Suche nach konstitutiven Genveränderungen, beispielsweise in Leukozyten des peripheren Blutes, eignen. Mittlerweile sind denn auch zahlreiche Gene bekannt geworden, deren Mutationen zu genetischer Krebsprädisposition führen können.

#### **Kraft der Medien**

Die amerikanische Filmschauspielerin Angelina Jolie trat nicht nur in zahlreichen Hollywood-Filmen, sondern auch mit ihrer Nachricht ins Scheinwerferlicht, sie hätte sich zu einer prophylaktischen bilateralen Mastektomie entschlossen. Bei ihr wurde als genetische Basis für eine familiäre Mamma-Karzinombelastung eine Keimstrombahn-Mutation in einem BRCA-Gen gefunden. Diese Mutationen, die zu einer Inaktivierung des Gens führen, vermitteln ein massiv erhöhtes Risiko für Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und andere Karzinome. Der durch Jolie ausgelöste «hype» in den Medien machte sich auch in unserer Sprechstunde für genetische Tumor-Prädisposition bemerkbar – die Anfragen von Krebspatienten und ihren Angehörigen nach «Gentests» stiegen beträchtlich.

Die Suche nach konstitutionellen Genmutationen in Familien mit genetischer Prädisposition zu malignen Neoplasien bedingt vor einer Blutentnahme eine sorgfältige Familien-Anamnese mit Erstellung eines Stammbaumes – ein nicht immer triviales Unterfangen. Dabei sind nicht nur Fälle von Krebskrankheiten zu erfassen, sondern auch das Erkrankungsalter (die Patienten sind oft jünger als epidemiologisch erwartet), das Auftreten bilateraler Tumoren in paarigen Organen, und typische Kombinationen von verschiedenen Tumoren (z.B. Mamma- und Ovarialkarzinom in BRCA-Familien). Schliesslich sollten die Implikationen eines genetischen Test-Resultats mit den Familienangehörigen vorbesprochen werden, und eine Kostengut-sprache bei der Krankenversicherung eingeholt werden, bevor zur Blutentnahme-Nadel gegriffen wird.

#### **Ausblick**

Die moderne Labormedizin liefert uns Diagnostik auf hohem Niveau. Die Zusammenarbeit zwischen den Proben-Lieferanten (d.h. den Ärzten in einer onkologischen Poliklinik oder einer Bettenstation) und den Analytikern (d.h. dem Personal in diagnostisch tätigen Laboratorien) würde indessen pro-

## Qu'attend l'oncologue de la part du laboratoire?

Les oncologues et les médecins de laboratoire sont des partenaires essentiels à l'hôpital. L'oncologue attend du médecin de laboratoire un service de bonne qualité, une logistique sans accroc et parfois une aide dans l'interprétation des résultats, cette dernière étant cependant trop rare. La collaboration entre les fournisseurs d'échantillons, c.-à-d. les médecins d'une polyclinique d'oncologie ou d'une unité de soins, et les personnes chargées de l'analyse, c.-à-d. le personnel des laboratoires diagnostiques, pourrait toutefois bénéficier de contacts humains, qui font souvent défaut dans les grands hôpitaux équipés de laboratoires centraux. Un changement partiel de paradigme pourrait s'avérer utile; le contact entre le personnel du laboratoire et la polyclinique d'oncologie serait sans aucun doute meilleur si un personnel de laboratoire délégué en périphérie dans les polycliniques analysait les paramètres biologiques fréquemment demandés et sélectionnés selon le principe «point of care». Ce changement de paradigme justifierait même d'éventuels surcoûts. A présent, des technologies nouvelles et onéreuses enrichissent justement le domaine de l'oncologie, comme par ex. le diagnostic moléculaire. Cependant, leur mise en œuvre nécessite une base clinique bien consolidée.

fitieren durch persönliche Kontakte, die in grossen Spitälern mit ihren Zentrallaboratorien oft fehlen. Ein partieller Paradigmen-Wechsel wäre vielleicht dienlich – der Kontakt zwischen Labor-Personal und der onkologischen Poliklinik wäre zweifellos besser, wenn peripher delegiertes Laborpersonal ausgewählte häufig verlangte Laborparameter im «point-of-care»-Prinzip in den Polikliniken bestimmen würde. Dieser Paradigmen-Wechsel wäre doch etwas Mehrkosten wert, oder? Ferner befruchten neue und kostspielige Techniken gerade die Onkologie, namentlich die molekulare Diagnostik – ihr Einsatz bedingt jedoch eine gut abgestützte klinische Basis.

Korrespondenz:  
Martin.Fey@insel.ch

#### **Literatur**

beim Verfasser auf Anfrage.