

Maligne Ergüsse

Pleura – Peritoneum – Perikard

Bandherausgeber

D. K. Hossfeld, Hamburg; *U. Gatzemeier*, Großhansdorf

30 Abbildungen (davon 4 farbig) und 50 Tabellen, 1988



Inhalt

Vorwort	VI
Pfitzer, P. (Düsseldorf): Pathologie und Zytologie maligner Ergüsse	1
Wunderer, G.; Walter, I.; Lang, M. (München): Pathophysiologie der Aszitesbildung unter besonderer Berücksichtigung von Permeabilitätsfaktoren	11
Jüngst, D.; Xie, Y.N.; Gerbes, A.L. (München): Stellenwert von Zytologie und laborchemischen Methoden im Aszites	15
Hiddemann, B.; von Bassewitz, D.B. (Münster): Stellenwert der Durchflußzytometrie in der Diagnostik maligner Zellen in Pleuraergüssen	20
Ehninger, G.; Jaschonek, K. (Tübingen): Pharmakokinetische Aspekte bei der Therapie maligner Ergüsse	26
Gatzemeier, U.; Magnussen, H. (Großhansdorf): Diagnostik und Differentialdiagnose von Pleuraergüssen	31
Drings, P. (Heidelberg): Die Therapie von Pleuraergüssen	43
Ostrowski, M.J. (Norwich, UK): Intracavitary Therapy with Bleomycin for the Treatment of Malignant Pleural Effusions	52
Kreuser, E.-D.; Seifried, E. (Ulm): Effektivität der Fibrinpleurodese bei malignen Pleuraergüssen	62
Schlimmer, P.; Schweizer, J.; Sybrecht, G.W. (Homburg/Saar): 90-Yttrium-Silikat und Fibrinpleurodese beim malignen Pleuraerguß	69
Heckmayr, M.; Gatzemeier, U.; Neuhaus, R. (Großhansdorf); von Pawel, J.; Häußinger, K. (Gauting): Mitoxantron in der lokalen Therapie maligner Pleuraergüsse	75
Branscheid, D.; Bischoff, H.; Vogt-Moykopf, I. (Heidelberg): Chirurgie der malignen Pleuraergüsse einschließlich des malignen Pleura-Mesothelioms	81
Queißer, W. (Mannheim): Diagnostik und Therapie maligner abdomineller Ergüsse aus der Sicht des Internisten	98
Jonat, W.; Ulmer, H.U. (Hamburg): Diagnostik und Therapie maligner abdomineller Ergüsse aus der Sicht des Gynäkologen	108
Nowrouzian, M.R.; Firusian, N.; Schmidt, C.G. (Essen): Diagnostik und Therapie maligner Perikardergüsse	114

Stellenwert von Zytologie und laborchemischen Methoden im Aszites

D. Jüngst, Y.N. Xie, A.L. Gerbes

Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern der Universität München, BRD

Einleitung

Am häufigsten wird ein Aszites durch chronische Lebererkrankung, maligne Neoplasie mit Peritonealkarzinose oder Lebermetastasen verursacht. Andere Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Pankreatitis oder Peritonealtuberkulose können auch mit einer Aszitesbildung einhergehen, sind aber wegen ihrer Seltenheit in der Differentialdiagnostik von geringerer Bedeutung.

Obwohl oft bereits durch die Anamnese und die klinische Untersuchung die Genese eines Aszites vermutet werden kann, wird man auf eine weitere diagnostische Klärung durch Aszitespunktion nicht verzichten. Als wichtigste Untersuchung gilt die Asziteszytologie, die abhängig von der Qualität des Materials, des untersuchten Kollektivs und der Erfahrung des Zytologen eine diagnostische Sensitivität von 30–70% bei hoher Spezifität von 100% erreicht [1–3]. Die nicht ausreichende Sensitivität in der Diagnostik des malignen Aszites wird als Hauptnachteil der Zytologie angesehen. Daher sind zahlreiche Labormethoden auf ihre differential-diagnostische Wertigkeit im Aszites überprüft worden, wobei insbesondere die aufgrund der Proteinkonzentration mögliche Einteilung in Transsudate und Exsudate klinische Bedeutung erlangt hat [4, 5]. Daneben wurde die Bestimmung des Albumins, des Fibronektins, des Cholesterins, der Pseudocholesterase, der LDH sowie verschiedener Tumormarker zur Differentialdiagnostik von Patienten mit Aszites vorgeschlagen [6–14].

Die Bedeutung dieser laborchemischen Methoden und insbesondere ihr Stellenwert im Vergleich zur Zytologie in der Differentialdiagnostik des Aszites wird jedoch unterschiedlich beurteilt und hat uns veranlaßt, die nachfolgende Studie durchzuführen.

Material und Methodik

Patienten

Untersucht wurden prospektiv 51 Patienten mit Aszites, 27 Männer und 24 Frauen, im Alter von 15 bis 81 Jahren.

Die Diagnosen stützten sich auf die klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunde und konnten zum größten Teil durch Biopsien oder aufgrund der Sektionsprotokolle auch histologisch gesichert werden.

Bei den 28 Patienten mit Aszites bei benigner Grunderkrankung lagen 22 Leberzirrhosen unterschiedlicher Ätiologie vor. Bei den übrigen 6 Patienten bestand je einmal eine Peritonealtuberkulose, ein Budd-Chiari-Syndrom, eine Pankreatitis, ein systemischer Lupus erythematoses, und bei zweien lag ein ovarielles Überstimulationssyndrom vor.

Bei den 23 Patienten mit Aszites bei maligner Grunderkrankung handelte es sich bei 8 um Ovarialkarzinome, bei 5 um Mammakarzinome (2 mit Lebermetastasen), bei 4 um Magenkarzinome (2 mit Lebermetastasen) und je einmal um eine Peritonealkarzinose mit unbekanntem Primärtumor, eine Leukose, ein Blasenkarzinom, ein Nierenkarzinom, ein Lymphosarkom und ein primäres Leberkarzinom.

Methoden

Die zytologische Untersuchung erfolgte innerhalb von 2 h nach der Aszitespunktion. Dazu wurde nach 10 min Zentrifugation von 10–20 ml Aszites bei 3000rpm das Sediment 2 × nach Giemsa und einmal nach Papanicolaou gefärbt und gemeinsam von 2 Zytologen beurteilt (Institut für Pathologie, Klinikum Großhadern der Universität München). Cholesterin, Cholinesterase und LDH wurden enzymatisch, Fibronektin und Albumin mit Lasernephelometrie bestimmt. Die Tumormarker CEA, CA 19/9 und CA 12/5 wurden radioimmunologisch und das Gesamtprotein mit der Biuretmethode gemessen.

Ergebnisse

Die Auswertung der Zytologie ergab bei 15 der 23 Patienten mit Aszites bei maligner Grunderkrankung ein positives Ergebnis, entsprechend einer Sensitivität von 65%. Dagegen war die Zytologie negativ bei allen 28 Proben von Patienten mit Aszites bei benigner Grunderkrankung, entsprechend einer Spezifität von 100%.

Die Konzentrationen des Fibronektins, des Cholesterins, der Pseudocholinesterase, der LDH, des Proteins und des Albumins sowie der Tumormarker CEA, CA 19/9 und CA 12/5 waren im malignen Aszites signifikant höher als im benignen Aszites. Aufgrund von ROC-Kurven wurden die geeignetsten Diskriminationswerte für die einzelnen Parameter ermittelt, die

Tabelle I. Sensitivität und Spezifität der Zytologie im Vergleich zu verschiedenen laborchemischen Methoden in der Differentialdiagnostik des Aszites (Werte in %)

	Sensitivität	Spezifität	Diskriminationswerte
Zytologie	65	100	
Fibronectin	91	82	12 mg/dl
Cholesterin	91	82	45 mg/dl
Pseudocholinesterase	91	82	650 U/L
LDH	83	89	200 U/L
Protein	91	68	2,5 g/dl
Albumin	91	68	1,3 g/dl
CEA	48	100	2,5 ng/ml
CA 19/9	39	100	80 U/ml
CA 12/5	30	100	5000 U/ml

in Tabelle I dargestellt sind. Eine Sensitivität von über 90% errechnete sich für Fibronectin, Cholesterin, Pseudocholinesterase, Protein und Albumin, wobei die Spezifität zwischen 68 und 86% lag (Tab. I). Die LDH-Bestimmung war mit 83% weniger sensitiv, aber mit 89% spezifischer. Die Tumormarker weisen nur eine geringe Sensitivität, aber eine hohe Spezifität auf, wobei allerdings bei der CA-12/5-Bestimmung ein sehr hoher Grenzwert angelegt wurde (Tab. I). Darüber hinaus zeigten die Einzeldaten sowie der Vergleich mit den Ergebnissen der Zytologie einige wesentliche Befunde. So wies kein Patient mit einer Leberzirrhose im Aszites einen LDH-Wert von über 200 U/l auf, und kein Patient mit einem nicht-zirrhosischen Aszites bei sonographisch ausgeschlossenen Lebermetastasen hatte ein Gesamtprotein im Aszites unter 2,5 g/dl.

Alle Patienten mit einem Protein unter 2,5 g/dl, einem Cholesterin unter 45 mg/dl, einem Fibronectin unter 12 mg/dl oder einer Pseudocholinesterase unter 650 U/l wiesen ohne Ausnahme einen unauffälligen zytologischen Befund im Aszites auf.

Zusammenfassung

Die zytologische Untersuchung nimmt in der Differentialdiagnostik des Aszites einen hohen Stellenwert ein, dagegen wird die Bedeutung laborchemischer Parameter unterschiedlich beurteilt. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob durch zusätzliche Bestimmung von Laborparametern im Aszites eine verbesserte Diagnostik im Vergleich zur alleinigen Asziteszytologie ermöglicht wird.

Untersucht wurden 28 Patienten mit Aszites bei benigner sowie 23 Patienten mit Aszites bei maligner Grunderkrankung. Eine hohe Sensitivität von über 90% für die Diagnostik eines malignen Aszites wiesen Fibronectin, Cholesterin, Pseudocholinesterase, Gesamtprotein und Albumin auf. Eine hohe Spezifität bis zu 100% fand sich für die Zytologie und die Tumormarker CEA, Ca 19/9 und CA 12/5. Aufgrund dieser Ergebnisse wird ein Stufenschema zur Diagnostik von Patienten mit Aszites vorgeschlagen, das eine rationelle und effiziente Abklärung erlaubt.

Alle Patienten mit einem Protein unter 2,5 g/dl, einem Cholesterin unter 45 mg/dl, einem Fibronectin unter 12 mg/dl oder einer Pseudocholinesterase unter 650 U/l weisen ohne Ausnahme einen unauffälligen zytologischen Befund im Aszites auf. Bei diesen Patienten, deren laborchemische Ergebnisse auf ein Transsudat hinwiesen, ergab der Befund der Zytologie keine zusätzliche Information und erscheint daher entbehrlich. Dagegen sollte bei allen Patienten mit erhöhten Werten der oben genannten Parameter eine zytologische Untersuchung kombiniert mit der CEA-Bestimmung im Aszites vorgenommen werden. Dadurch konnten 20 der 23 Patienten mit malignem Aszites, entsprechend einer Sensitivität von 87%, erfaßt werden, dagegen lag die Sensitivität der Zytologie alleine bei 65% und die des CEA alleine bei 48%.

Es wird daher vorgeschlagen, bei einem Patienten mit Aszites zunächst eine diagnostische Punktion vorzunehmen und zum Beispiel durch eine einfache Cholesterinbestimmung zu untersuchen, ob ein Transsudat (Cholesterin >45 mg/dl) vorliegt. Transsudate weisen auf eine hepatische Genese des Aszites hin, wobei hier auch Lebermetastasen oder ein hepatozelluläres Karzinom in einer Leberzirrhose vorliegen können. Für diese Patienten wird eine weitere Differenzierung durch eine Sonographie empfohlen. Findet sich dagegen ein Exsudat, kann durch die kombinierte Anwendung von Zytologie und CEA-Bestimmung spezifisch eine maligne Genese, zumeist aufgrund einer Peritonealkarzinose, nachgewiesen werden. Sind diese beiden Untersuchungen unauffällig, muß an seltenere Ursachen des Aszites, wie eine Pankreatitis, eine Peritonealtuberkulose, ein Budd-Chiari-Syndrom oder einen systemischen Lupus erythematoses gedacht werden. Auch 3 Patienten mit maligner Grunderkrankung wie einer Leukose oder einem Lymphom wiesen diese Befundkonstellation im Aszites auf.

Das empfohlene Stufenschema, ausgehend von einem einzigen Laborparameter mit hoher Sensitivität, gefolgt von Methoden mit hoher Spezifität, ermöglicht eine rationelle und effiziente Unterscheidung von Patienten mit Aszites bei benigner und maligner Grunderkrankung, die durch eine bereits anfängliche Kombination dieser Methoden nicht verbessert werden kann.

Literatur

- 1 Tomb, J.: A cytopathological study on serous fluid in cancer. *Lab. Med. J.* 27: 51–58 (1974).
- 2 Ghosh, A. K.; Sriggs, A. I.; Taylor-Papadimitriou, J.; Mason, D. W.: Immuno cytochemical staining of cells in pleural and peritoneal effusions with a panel of monoclonal antibodies. *J. clin. Path.* 36: 1154–1164 (1983).
- 3 Paddock, F. K.: The diagnostic significance of serous fluid in disease. *New Engl. J. Med.* 223: 1010–1015 (1940).
- 4 Rovelstad, R. A.; Bartholomew, L. G.; Cain, J. C. et al.: I. The value of examination of ascitic fluid and blood for lipids and for proteins by electrophoresis. *Gastroenterology* 34: 436–450 (1958).

- 5 Sampliner, R. E.; Iber, F. L.: High protein ascites in patients with uncomplicated hepatic cirrhosis. *am. J. med. Sci.* 267: 275–279 (1974).
- 6 Boyer, T. D.; Kahn, A. M.; Reynolds, T. B.: Diagnostic value of ascitic fluid lactic dehydrogenase, protein and WBC levels. *Arch. intern. Med.* 138: 1103–1105 (1978).
- 7 Kirkeby, K.; Prydz, H.: LDH activity in pleural and peritoneal effusions. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 11: 185–189 (1959).
- 8 Eimermacher, H.; Tinnefeld, W.; Prebler, H.; Schuster, P.; Beyer, H. K.: Carcinoembryonales Antigen (CEA) und CEA-like Aktivität in Ascites und Pleuraergüssen. *Klin Wschr.* 57: 575–579 (1979).
- 9 Nystrom, J. S.; Dyce, B.; Wada, J. et al.: Carcinoembryonic antigen titers in effusion fluid. *Arch. intern. Med.* 137: 875–879 (1977).
- 10 Mezger, J.; Lamerz, R.; Gerbes, A.; Arnholdt, H.; Wilmanns, W.; in Greten, Klapdor, Unterscheidung benigner und maligner Ursachen von Aszites und Pleuraergüssen mit der Hilfe von Tumormarkern. *Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper*, p. 358–370 (G. Thieme Verlag, Stuttgart 1986).
- 11 Schölmerich, J.; Volk, B. A.; Köttgen, E. et al.: Fibronectin concentration in ascites differentiates between malignant and nonmalignant ascites. *Gastroenterology* 87: 1160–1164 (1984).
- 12 Polak, M., de Costa, A. C. T.; Bitelmann, B. et al.: Diagnostic value of the biochemical profile (protein, cholesterol, glucose, mucoprotein, amylase) of ascitic fluid. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. (S. Paulo)* 33: 186–199 (1978).
- 13 Jüngst, D.; Gerbes, A. L.; Martin, R.; Paumgartner, G.: Value of ascitic lipids in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites. *Hepatology* 6: 239–243 (1986).
- 14 Gerbes, A. L.: Neuere Aspekte in Diagnose und Therapie des Aszites. *Z. Gastroenterol.* 25: 677–682 (1987).