

**Evaluierung des Tumormarkers (TU M2-PK) bei Lungenkrebspatienten
und Anwendung in der arbeitsmedizinischen
Berufskrebsforschung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Neu, Kathleen
aus Lich

Gießen 2005

Aus dem Medizinischen Zentrum für Ökologie
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
Komm. Leiter: Priv.-Doz. Dr. J. Schneider

Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. Joachim Schneider

Gutachter: Herr Prof. Dr. Hans Georg Velcovsky

Tag der Disputation: 12.12.2005

Erklärung :

Hiermit erkläre ich, Kathleen Neu, daß ich die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Assistenz und nur mit den Hilfen angefertigt habe, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen, sowie alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

Erklärung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungen	VII
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie des Lungenkrebs	1
1.2. Risikofaktoren des Lungenkrebs	3
1.3. Berufslungenkrebskrankungen in Deutschland	4
1.4. Diagnostik des Lungenkrebs und Tumornachsorge	6
1.5. Klassifikation des Lungenkrebs	10
1.6. Therapieansätze des Lungenkrebs	14
1.7. Tumormarker und Indikationsstellung beim Lungenkrebs	19
1.8. Tumor Pyruvatkinase Typ M2 (TU M2-PK)	23
2. Fragestellung	26
3. Patientenkollektiv	27
3.1. Patienten mit primärem Lungenkrebs	27
3.2. Tumormarker-Monitoring im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten	31
3.3. Therapieeffekt im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten	33
3.4. Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen	35
3.5. TU M2-PK-Monitoring im Krankheitsverlauf von Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen	37
4. Materialgewinnung und Methodik der Tumormarkerbestimmung	38
4.1. Blutentnahmen, Probenaufbereitung und – lagerung	38
4.2. Nachweis der Pyruvatkinase Typ Tumor M2 (TU-M2-PK) im Plasma	38
4.3. Bestimmung von CEA, CYRRA-21-1, NSE, SCC und CRP im Serum	40

5. Ergebnisse	41
5.1. Markerkonzentrationen vor therapeutischer Intervention bei Lungenkrebspatienten	41
5.2. Einsatz von Tumormarkern zur Überprüfung des Therapieeffekts bei Lungenkrebspatienten	49
5.3. Tumormarker-Monitoring im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten	53
5.4. Kasuistisch-empirische Verlaufsbeschreibung von Tumormarkern bei Lungenkrebspatienten unter Chemotherapie (und Bestrahlung)	61
5.5. Kasuistisch-empirische Verlaufsbeschreibung von Tumormarkern bei Lungenkrebspatienten nach operativer Intervention	65
5.6. Präfinale Tumormarkerkonzentrationen bei Lungenkrebspatienten	67
5.7. Kombination der TU M2-PK mit den etablierten Tumormarkern sowie dem Entzündungsparameter CRP bei Lungenkrebspatienten	68
5.8. TU M2-PK bei Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen	73
6. Diskussion	74
6.1. Sozial- und arbeitsmedizinische Aspekte beim Lungenkrebs	74
6.2. Sekundärpräventive Ansätze zum Lungenkrebs	75
6.3. Berufskrankheit Lungenkrebs	77
6.4. Zigarettenrauchen als Risikofaktor des Lungenkrebs	80
6.5. Tumormarker des Lungenkrebs	81
6.6. Dignität der Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) bei proliferierenden Erkrankungen	83
6.7. Dignität der Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) im „follow-up“ bei verschiedenen Tumorerkrankungen	88
6.8. Dignität des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) im „follow-up“ beim Lungenkrebs	90
6.9. Dignität des Zytokeratin-19-fragments (CYFRA 21-1) im „follow-up“ beim Lungenkrebs	94
6.10. Dignität der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) im „follow-up“ beim Lungenkrebs	98
6.11. Dignität des Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) im „follow-up“ beim Lungenkrebs	101

6.12. Dignität des C-reaktiven-Proteins (CRP) im „follow-up“ beim Lungenkrebs	103
6.13. Dignität von TU M2-PK versus CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC im „follow-up“ beim Lungenkrebs	105
6.14. Dignität von Tumormarker-Kombinationen beim Lungenkrebs	106
7. Zusammenfassung	110
8. Summary	112
9. Literatur	114
Danksagung	135
Lebenslauf	136

Abkürzungen

BK	Berufskrankheit
BKV	Berufskrankheiten Verordnung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CYFRA 21-1	Zytokeratin-19-fragment
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
et al.	et alii
etc.	et cetera
g	Fallbeschleunigung
Gy	Gray
Hrsg.	Herausgeber
i.v.	intravenös
log.	Logarithmus
mg	Milligramm
mg/l	Milligramm/Liter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
µl	Mikroliter
n	Patientenanzahl
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
nm	Nanometer
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
p	Signifikanzniveau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
s.	siehe
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
SCLC	Small Cell Lung Cancer

s.o.	siehe oben
TU M2-PK	Tumor M2-Pyruvatkinase
u.	und
u.a.	und andere
U/ml	Units/Milliliter
u./o.	und/oder
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
z.Z.	zur Zeit
%	Prozent
° C	Grad Celsius

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Lungenkrebs

Zu Beginn des letzten Jahrhunderts war der Lungenkrebs eine seltene Erkrankung [Mason 1994; Samet 1994]. Erst nach den beiden Weltkriegen kam es zu einem Anstieg der Erkrankungshäufigkeit, zunächst bei Männern, später auch bei Frauen. Der Lungenkrebs entwickelte sich in den westlichen Industrienationen zu einer der häufigsten Krebstodesursache. Die Diagnose Lungenkrebs, als eigene Benennung, erfolgte erstmals in den internationalen Statistiken der 4. Fassung der Internationalen Classification of Diseases 1929 (ICD).

Mortalität von Lungenkrebs in Deutschland

Nach der Mortalitätsstatistik des Robert-Koch-Instituts [Krebs in Deutschland 2004] verstarben im Jahr 2000 108.835 Männer und 100.349 Frauen an einer Krebserkrankung. An erster Stelle der Krebsmortalität lag beim Mann der Lungenkrebs mit 26,8 % und bei der Frau der Brustkrebs mit 17,8 %. Gefolgt vom Darmkrebs nahm der Lungenkrebs bei der Frau mit 9,8 % die dritthäufigste Ursache der Krebsmortalität ein.

Auch für das Jahr 2002 konnte das Statistische Bundesamt in Deutschland keine wesentliche Veränderung im Ranking der führenden Krebstodesursachen feststellen. Es registrierte insgesamt ca. 841.686 Todesfälle (389.116 Männer und 452.570 Frauen). Die häufigste Todesursache waren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, an denen jeder zweite verstarb. Ein Viertel der Verstorbenen (ca. 210.043) erlag einer Krebserkrankung. An oberster Stelle standen bei den Männern weiterhin bösartige Neubildungen der Verdauungs- (ca. 35.878) und Atmungsorgane (ca. 30.420). Bei den Frauen dominierten unverändert die bösartigen Neubildungen der Verdauungsorgane (ca. 34.230) und der Brustdrüse (ca. 17.780), gefolgt vom Lungenkrebs. Das mittlere Erkrankungsrisiko für den Lungenkrebs betrug geschlechtsunabhängig ca. 66 Jahre.

Im internationalen Vergleich stellte die Krebsmortalität des Lungenkrebs in den USA für beide Geschlechter die häufigste Krebstodesursache dar [American Cancer Society 2002]. An zweiter Stelle der Mortalitätsliste stand der Prostatakrebs des Mannes bzw. der Brustkrebs der Frau sowie bei beiden Geschlechtern der Darmkrebs. Entsprechend wurde die Krebsmortalität

für den Lungenkrebs in den USA (2002) auf 31 % bei den Männern und auf 25 % bei den Frauen geschätzt.

Inzidenz von Lungenkrebs

Die Inzidenz für Lungenkrebs im Jahr 2000 rangierte nach Angaben¹ des Robert Koch-Institutes sowohl bei Männern (ca. 15,9 %) als auch bei Frauen (ca. 5,4 %) an dritter Stelle der Gesamtkrebsinzidenz. Auf dem ersten Platz lag der Prostata- (ca. 20,3 %) bzw. der Brustkrebs (ca. 24,4 %), gefolgt vom Darmkrebs (ca. 16,3 % beim Mann und ca. 17,6 % bei der Frau). Nach der Krebsinzidenzstatistik des Robert Koch-Instituts [Krebs in Deutschland 2004] erkrankten im Jahr 2000 insgesamt 200.018 Männer und 194.662 Frauen neu an einem Krebsleiden. Der Anteil an Lungenkrebs umfasste ca. 31.800 Männer und ca. 10.400 Frauen.

In den USA wurde die Inzidenz von Lungenkrebs für das Jahr 2002 bei den Männern auf 14 % und bei den Frauen auf 12 % geschätzt [American Cancer Society 2002]. Damit lag für beide Geschlechter die Inzidenz von Lungenkrebs an zweiter Stelle der Krebsneuerkrankungen, hinter derjenigen des Prostata- bzw. Mammakarzinoms.

Zeitlicher Trend von Inzidenz und Mortalität des Lungenkrebs in Deutschland

In Deutschland wurde die höchste Inzidenz für Lungenkrebs bei den Männern Mitte der 70er Jahre bis Ende der 80er Jahre erreicht. In der altersstandardisierten Inzidenzaufzeichnung erreichten die Neuerkrankungen an Lungenkrebs im Saarland ihren Gipfel Mitte der 80er Jahre (ca. 120 Neuerkrankte pro 100.000 Personen). Seitdem war ein leicht rückläufiger Trend zu erkennen. Bei den Frauen dagegen stieg die Inzidenz für Lungenkrebs weiterhin kontinuierlich an.

Ein ähnlicher Trend wurde auch für die Mortalität von Lungenkrebs in Deutschland registriert. Der Gipfel der Lungenkrebssterblichkeit wurde Mitte der 80er Jahre erreicht (ca. 75 Verstorbene pro 100.000 Personen). Dagegen ließ sich in den letzten Jahren bei den Frauen eine ansteigende Tendenz der Sterblichkeit an Lungenkrebs erkennen, die auf eine zunehmende Prävalenz des Rauchens bei den Frauen zurückgeführt wird.

¹ Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen kann aufgrund einer nicht vollständigen, flächendeckenden Krebsregistrierung in Deutschland nur geschätzt werden. Die Schätzung der 2000 in Deutschland neu an Krebs erkrankten Personen wurde unter Berücksichtigung des Trends für die Neuerkrankungen des Saarlandes in den einzelnen Altersgruppen sowie der Mortalität im Saarland und in Deutschland insgesamt mit Hilfe log-linearer Modelle vom Robert Koch-Institut vorgenommen.

1.2. Risikofaktoren des Lungenkrebs

Die starke Zunahme der Erkrankungshäufigkeit an Lungenkrebs seit Beginn des letzten Jahrhunderts wird auf den quantitativen Anstieg des älteren Bevölkerungsanteils, auf verbesserte medizinische Diagnostik und auf Einwirkungen inhalativer Noxen zurückgeführt. Insbesondere ist der Anstieg des Lungenkrebs bei den Frauen durch steigenden Zigarettenrauchkonsum als besorgniserregend zu vermerken.

Ätiologische Risikofaktoren für den Lungenkrebs sind neben Lebensstil, Individualfaktoren wie Konstitution und Disposition, individuelle Enzymausstattung, Immunabwehr, endokrine Regulation, bakterielle und virale Infektionen, Ernährungsgewohnheiten und Medikamentenverbrauch. Nach Woitowitz [1990] ist das Atmungsorgan Lunge (neben der Haut) als das bedeutsamste „Umweltorgan“ anzusehen und kann durch karzinogene Gefahrenstoffe am Arbeitsplatz oder im individuellen Umfeld angegriffen werden.

Circa 90 % aller Lungenkrebsfälle können durch bekannte Risikofaktoren erklärt werden. Als herausragender Risikofaktor für die Erkrankung an Lungenkrebs wird derzeit die Tabakrauchinhalation angesehen. Bereits in den 50er Jahren wurden Publikationen veröffentlicht, die auf einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs hinwiesen [Wynder et Graham 1950; Doll et Hill 1950]. Bei Männern sind bis zu 85 %, bei Frauen bis zu 60 % der Lungenkrebserkrankungen auf das aktive, inhalative Rauchen zurück zu führen [Samet 1993]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, der Dauer des Rauchens sowie der Inhalationstiefe an. Für Pfeifen- und Zigarrenraucher ist ebenso eine Steigerung des Lungenkrebsrisikos nachgewiesen worden [Lubin et Blot 1984]. Neuere Erkenntnisse beschreiben auch ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für das Passiv-Rauchen [Janerich et al. 1990; Jöckel et al. 1995].

Aus arbeitsmedizinischer Sicht werden Todesfälle an Lungenkrebs durch krebserzeugende Arbeitsstoffe, den sogenannten Humankanzerogenen (K1-Arbeitsstoffe) und durch ionisierende Strahlung hervorgerufen [Woitowitz 1987; Woitowitz 1989; Rösler et Woitowitz 1993]. Durch ionisierende α -Strahlung infolge Radon und dessen Zerfallsprodukten konnte im letzten Jahrhundert eine vermehrte Häufigkeit von Lungenkrebsfällen bei Bergleuten im Uranerzbergbau beobachtet werden. Dieses bekannte Beispiel aus dem Erzgebirge wird als so genannter „Schneeberger-Lungenkrebs“ bezeichnet.

1.3. Berufslungenkrebskrankungen in Deutschland

Im industriellen und handwerklichen Berufsleben sind bestimmte Personengruppen (Hochrisikogruppen) in besonderem Maße krebserzeugenden Stoffen ausgesetzt (exponiert). Seit den 90er Jahren hat bereits die Anzahl der jährlich tödlich verlaufenden Berufserkrankungen (n = 2040, 1998) die der tödlichen Arbeitsunfälle (n = 1278, 1998) überschritten [BMA Hrsg.: Arbeitssicherheit 1999 Unfallverhütungsbericht Arbeit]. Führend bei der Berufserkrankung mit tödlichem Ausgang ist das beruflich zu erwartende Krebsleiden. Mit 52,5 % stellt der Lungenkrebs die häufigste Organmanifestation dar [Butz 1999], gefolgt von bösartigen Erkrankungen der Pleura (33,3 %) in Form des durch Asbestfaserstaub verursachten diffusen malignen Pleuramesothelioms.

Voraussetzung zur Anerkennung einer Berufskrebserkrankung ist der Nachweis der Verursachung durch bestimmte Arbeitsstoffe bzw. durch definierte gesundheitsschädigende Einwirkungen, die in ursächlichem Zusammenhang mit der arbeitsbedingt versicherten Tätigkeit stehen. Für den Lungenkrebs sind in Tabelle 1.1. die epidemiologisch gesicherten Erkenntnisse hinsichtlich der wichtigsten Ursachenfaktoren der derzeit bekannten Lungenkrebs-erzeugenden-Arbeitsstoffe und deren Einordnung in das geltende Berufskrankheiten-Recht aufgeführt.

Ein Krebs erzeugender Kausalzusammenhang von Tumoren des Atemtraktes aufgrund beruflicher Einwirkungen ist gesichert für: Asbestfaserstaub, Arsenverbindungen, Chrom VI-Verbindungen, Nickelverbindungen, Dichlordiethylsulfid = Lost (Senfgas), Haloether, Kokereirohgase, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Quarzstaub sowie ionisierende Strahlung.

Doll und Peto [1991] schätzen den Anteil der beruflich bedingten Lungenkrebsfälle in den USA für Männer auf 15 % und auf 5 % bei den Frauen.

Nach Butz [1999] sind circa 2/3 aller entschädigten Berufskrebserkrankungen (65,5 %) auf Asbestfaserstaub, gefolgt von ionisierender Strahlung (Einwirkung von Radon und Folgeprodukten) zurückzuführen. Trotz des Asbestverbots durch die Bundesregierung 1986 ist aufgrund der langen Latenzzeiten von im Mittel 30 Jahren („30-Jahres-Regel der Latenzzeit“) [Selikoff et al. 1980; Woitowitz 1986; Schneider et al. 1996] mit einem weiteren Erkrankungsanstieg in den nächsten 10-20 Jahren zu rechnen.

Daneben stellt die Einwirkung radioaktiver Strahlung ein Lungenkrebsrisiko dar. Ionisierende α -Strahlung als Folge des radioaktiven Zerfalls von Radon ist als so genannter Schneeberger-Lungenkrebs bekannt. Je nach geologischer Formation sind erhebliche regionale Unterschiede

der Radonbelastung auch im Umweltbereich zu erkennen. Gebiete mit erhöhtem Radonvorkommen sind in Deutschland im Hunsrück (Bad Kreuznach), im Bayerischen Wald, im Erzgebirge und in Österreich (Bad Hofgastein) zu finden. In England ist Cornwall als ein Gebiet mit hoher Radonstrahlung bekannt. Die Radonbelastung in Wohnhäusern als Faktor für ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko wird von Mehlhorn [1992] und der WHO [1996] beschrieben. Risikoabschätzungen ergaben, daß jährlich in Deutschland (alte Bundesländer) etwa 2000 Lungenkrebstodesfälle auf eine Innenraumbelastung mit Radon zurückzuführen seien [Steindorf et al. 1995].

Tabelle 1.1.

Lungenkrebserzeugende Arbeitsstoffe und ihre Einordnung in das Berufskrankheiten-Recht der Bundesrepublik Deutschland

Lungenkrebserzeugende Arbeitsstoffe	Berufskrankheiten-Recht
Asbestarten: Chrysotil, Krokydolith, Amosit, Antophyllit, Aktinolith, Tremolit	Nr. 4104 BKV („Asbestlungenkrebs“)
Arsenverbindungen: Arsentrioxid, Arsenpentoxid, arsenige Säure, Arsensäure und ihre Salze	Nr. 1108 BKV („Arsenlungenkrebs“)
Chrom VI-Verbindungen: insbesondere Zinkchromat	Nr. 1103 BKV („Chromatlungenkrebs“)
Dichlordiethylsulfid: Lost, Senfgas	Nr. 1311 BKV („Lost Lungenkrebs“)
Haloether: insbesondere Bis [chlormethyl] ether und 2,3,7,8-Tetrachlordienzodioxin	Nr. 1310 BKV („BCME-Lungenkrebs“, „TCDD-Lungenkrebs“)
Ionisierend strahlende Stoffe: Uran, Radon und Folgeprodukte	Nr. 2402 BKV („Schneeberger -Lungenkrebs“)
Nickelverbindungen: Nickelsulfid und sulfidische Erze, Nickeloxid, Nickelkarbonat	Nr. 4109 BKV („Nickel-Lungenkrebs“)
Kokereirohgase	Nr. 4110 BKV („PAH-Lungenkrebs“)
Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH): Benzo(a)pyren, Dibenz(a,h)anthrazen, Benzo(b)fluoranthen, Indeno(1,2,3-cd)pyren, Chrysen	z.Z. § 9 (2) SGB VII („PAH-Lungenkrebs“)
Quarzstaub, Christobalit, Tridymit	Nr.4112 BKV („Quarz-Lungenkrebs“)

Berufskrebserkrankungen stellen somit ein Paradigma für industrielle Latenzschäden dar. Ihre Prävention erfordert Interventionsstrategien, die eine Minimierung der Erkrankungshäufigkeit bzw. der Sterblichkeit der arbeitenden Bevölkerung zum Ziel haben. Ein weiteres zentrales Anliegen der modernen arbeitsmedizinischen Onkologie ist das sekundär präventive Bemühen um die frühestmögliche Diagnose einer entstehenden Berufskrebserkrankung [Woitowitz et Calavrezos 1986; Woitowitz et al. 1986; Schneider 2003].

1.4. Diagnostik des Lungenkrebs und Tumornachsorge

Die Prognose und das Therapiekonzept sind beim Lungenkrebs vom histologischen Tumortyp und seiner Ausdehnung abhängig. Trotz erheblicher Bemühungen zur Verbesserung der Diagnostik und der Therapie hat sich in den vergangenen Jahrzehnten die Prognose des Lungenkrebs nicht entscheidend verbessert. Der Hauptgrund der späten Erkrankungsdetektion ist die fehlende Frühsymptomatik. Die klinischen Symptome wie Inappetenz, Krankheitsgefühl und Gewichtsverlust manifestieren sich meistens im fortgeschrittenen Tumorstadium. Diese Symptome sind zusätzlich unspezifisch und nicht für die kausale Diagnostik geeignet. Auch Dyspnoe, Husten, Hämoptysen und Fieber werden erst im fortgeschrittenen Tumorstadium deutlich. Eine kurativ intentionierte Intervention ist zu diesem Zeitpunkt meistens nicht mehr möglich. Klinisch kann der Lungenkrebs oftmals auch durch seine Metastasen oder paraneoplastischen Syndrome (z.B. Lambert-Eaton-Syndrom², Cushing-Syndrom, SIADH³) in Erscheinung treten.

Screening

Die Screeningmethoden von Lungenkrebs in den 80er Jahren (Sputumzytologie und konventionelle Thoraxübersichtsaufnahme) zeigten keinen Erfolg hinsichtlich einer Steigerung der Überlebensraten [Brett 1968; Brucot et Weiss 1973; Tayler et al. 1981].

Neue Screeningtechniken zur Lokalisation und zum lokalen Staging befinden sich zur Zeit in klinischer Erprobung. Dazu zählt u.a. die „low dose“ Spiral-Computertomographie zur Detektion kleiner, peripherer Rundherde [Henschke et al. 1999; Diederich et al. 2001; Swensen et al. 2002]. Ebenfalls werden neue Methoden der automatisierten Sputumzytometrie evaluiert [Marek et al. 1999].

Als neue Früherkennungsverfahren bieten sich auch Laboruntersuchungen, wie die Bestimmung von Biomarkern oder -indikatoren an. Außerdem wird der Nachweis von Genprodukten, die im Mehrstufen-Konzept der Lungenkrebsentstehung zu Beginn des Erkrankungsprozesses auftreten, als aussichtsreich angesehen.

Vielversprechende Möglichkeiten zur Steigerung von Sensitivität und Spezifität (etablierter) Tumormarker liegen in einem besonderen mathematischen Verfahren, der so genannten „Fuzzy-Logik-Analyse“ vor [Schneider 2003]. Ein ausgewähltes Tumormarker-Panel ist einem einzelnen Tumormarker oder sogar einer Tumormarkerkombination

² Lambert-Eaton-Syndrom: paraneoplastisches Syndrom mit Myastenie-artiger Muskelschwäche

³ SIADH: Syndrom der inadäquaten Adiuretinsekretion

überlegen und kann zur Optimierung der Diagnostik beitragen.

Diagnostik

Der Umfang der Diagnostik und des Staging bei Lungenkrebskranken orientiert sich an der subjektiven und objektiven Belastbarkeit des Patienten und an den zu erwartenden therapeutischen Konsequenzen.

Nach therapeutischen Gesichtspunkten unterteilt die Deutsche Krebsgesellschaft [2002] die Diagnostik des Lungenkrebs in eine standardisierte Basisdiagnostik und eine weiterführende Diagnostik. Mit der Basisdiagnostik wird die Tumorerkrankung gesichert. Die weiterführende Diagnostik liefert Informationen zum Tumorstadium.

Die Basisdiagnostik beinhaltet Anamnese (familiäre Karzinombelastung, berufliche Exposition, persönliche Risikofaktoren, etc.), Symptombeschreibung (Husten, Auswurf, Hämoptysen, Thoraxschmerzen, Heiserkeit, Gewichtsverlust, u.a.), klinische Untersuchung und physikalischer Befund (somatischer Status unter besonderer Berücksichtigung der Thoraxorgane). Zur labordiagnostischen Basismethode zählt: Gerinnungsstatus, Blutbild, Leber- u. Nierenwerte. Die Parameter LDH⁴, AP⁵, CYFRA 21-1⁶, CEA⁷, NSE⁸, ProGRP⁹ können zur Verlaufsdagnostik dienen. Röntgenaufnahmen des Thorax werden in Hartstrahltechnik (125-140 kV) in 2 Ebenen durchgeführt. Zur weiteren Basisuntersuchung gehören Lungenfunktionstestung und die Bronchoskopie. Die Bronchoskopie (mit konventioneller Biopsie, bronchoalveolärer Lavage und transbronchialer Lungenbiopsie) dient der Diagnosesicherung. Die Gewebebiopsie liefert die Grundlage für eine histologische und zytologische Tumorgewebeuntersuchung. Ist ein peripherer Tumor durch die Bronchoskopie nicht zu erreichen, kann im Einzelfall eine CT-gesteuerte, perkutane Feinnadelpunktion erfolgen, oder der Patient wird chirurgisch zur diagnostischen Thorakotomie und -skopie vorgestellt.

Die weiterführende Diagnostik beinhaltet die i.v. Kontrastmittel-Spiral-Computertomographie von Thorax und Oberbauch (inklusive Nebennieren). Das Schnittbildverfahren liefert die genaue Lokalisation des Tumors, die Tumorausbreitung/Invasion (T-Stadium), den Befall der Lymphknotenstationen (N-Stadium) sowie das M-Stadium (pulmonale Metastasen oder Fernfiliae). Bei mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen dient die Mediastinoskopie zur

⁴ LDH: Lactatdehydrogenase

⁵ AP: Alkalische Phosphatase

⁶ CYFRA 21-1: Zytokeratin-19-fragment

⁷ NSE: Neuronen-spezifische Enolase

⁸ CEA: Carcinoembryonales Antigen

⁹ ProGRP: Pro-Gastrin-Releasing-Peptid

Diagnosesicherung. Erreichbare Lokalisation der Mediastinoskopie sind die paratrachealen, tracheobronchialen (Azygosgruppe rechts) und die ventralen Bifurkationslymphknoten. Nicht erfaßbar sind die Lymphknoten im vorderen Mediastinum, im aortopulmonalen Fenster und präaortal gelegene Lymphknoten. Diese können durch eine parasternale diagnostische Mediastinotomie oder eine Thorakoskopie erreicht werden.

Die weitere Diagnostik konzentriert sich zusätzlich auf die Prädilektionsorgane der Metastasierung wie Skelett, Zentralnervensystem, Nebennieren und Leber. Mittels Skelettszintigraphie erfolgt bei Skelettschmerzen mit erhöhten Kalzium- und alkalischen Phosphatasekonzentrationen im Serum die Abklärung von Knochenfiliae. Die Szintigraphie kann im Einzelfall wegen unspezifischen Anreicherungen (Trauma, Entzündung) zu einer falsch-positiven Klassifikation führen und sollte durch Computer- und/oder Kernspintomographie ergänzt werden. Gehirnfiliae können mit der Schädel-CT, ggf. ergänzt durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden. Die Sonographie, die Spiral-CT und die MRT des Oberbauchs ermöglichen die Abklärung von Leber- und Nebennierenmetastasen. Läßt sich der Verdacht auf eine Fernmetastasierung nicht ausschließen, kann eine Biopsie erfolgen. Sonographisch lassen sich auch regionäre Lymphknotenstationen (supraklavikulär, zervikal) beurteilen. Gegenüber der Computertomographie bietet die Magnetresonanztomographie Vorteile beim Tumorbefall von Perikard, Herzhöhlen, Wirbelkörpern, Spinalkanal und Gefäßen (z.B. beim Pancoast-Tumor). Die Bedeutung der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) im Rahmen der Lungenkrebsdiagnostik ist gegenwärtig noch nicht geklärt. Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [Drings et Wannemacher 1998] ist die PET zur Dignitätsbeurteilung eines peripheren Rundherdes (Risikopatienten), zum mediastinalen Lymphknotenstaging und zur Beurteilung eines möglichen Lokalrezidivs einsetzbar.

In Zukunft kann zur Lokalisationsdiagnostik von Frühkarzinomen möglicherweise die Fluoreszenzendoskopie [Baumgartner et al. 1996; Lam et al. 1998, Häußinger et al. 1999; Moro-Sibilot et al. 2002] beitragen. Das Prinzip der Autofluoreszenz setzt dabei die Anwesenheit von Farbstoffen im Gewebe der Bronchialschleimhaut voraus. Als eine weitere invasive Methode zum lokalen Staging von Frühkarzinomen ist der endobronchiale Ultraschall in Erprobung (EBUS) [Becker et Herth 2000].

Tumornachsorge und Überwachung des Therapieerfolges

Die Tumornachsorge dient der frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Rezidiven, insbesondere nach kurativ intentionierter Operation. Außerdem sollen in der Tumornachsorge mögliche Zweittumoren rechtzeitig detektiert werden. Die Überwachung des Therapieerfolges erfolgt mittels Basis- und weiterführender Diagnostika (s. o.). Für den „follow-up“ ist die Spiral-CT zurzeit die sensitivste Imaging-Modalität der Wahl. Die Re-evaluation in der CT wird aber durch residuales Tumorgewebe oder vorangegangene, neoadjuvante Chemotherapie erschwert. Möglicherweise kann in Zukunft die CT durch die PET ergänzt werden. Problematisch in der CT-Diagnostik ist weiterhin die Differenzierung pulmonaler Rundherde (sowohl beim Staging als auch beim „follow-up“ von Lungenkrebspatienten). Lungenrundherde gehören zu den häufigsten CT-Befunden und können neben einer vaskulären Pathologie (z.B. Hämangiom, Angiom) auch durch eine Atelektase, Quarzstaubgranulome oder Schwielen vorgetäuscht werden. Ein kleiner Lungenrundherddurchmesser, eine glatte Begrenzung, der Nachweis von Fettgewebe und die Anwesenheit von Verkalkungen suggerieren Benignität, sie sind aber nicht beweisend. Als Malignitätskriterien gelten ein irregulärer, spikulärer Rand, konvergierende Gefäße, der sogenannte Pleurafinger, Retraktion umliegender Strukturen, Durchmesser > 3 cm, Größenzunahme, drainierende Lungenvene, Dichte < 100 HU¹⁰, schnelles Enhancement¹¹ > 20 HU. Die Größenzunahme ist nach Empfehlungen der American Society for Thoracic Radiology [Aberle 2001] das einzige Kriterium für den „follow-up“ von undeterminierten Rundherden unter 1 cm. Nach den derzeitigen Empfehlungen sollten Rundherde unter 5 mm nach sechs bis zwölf Monaten kontrolliert und bei Größenwachstum reseziert werden. Rundherde von 5-8 mm sind in drei- bis sechsmonatigem Abstand zu kontrollieren und ggf. zu resezieren. Rundherde von 8-10 mm sollen im dreimonatigen Abstand beobachtet oder sofort biopsiert oder reseziert werden. Rundherde über 10 mm sind grundsätzlich zu biopsieren oder zu resezieren.

¹⁰ HU: Hounsfield Unit

¹¹ Enhancement: Dichteanhebung durch Kontrastmittel in der Spiral-CT

1.5. Klassifikation des Lungenkrebs

Histologische Klassifikation des Lungenkrebs

Der Lungenkrebs (synonym Bronchialkarzinom) wird nach WHO-Kriterien in verschiedene histologische Tumortypen eingeteilt [Travis et al. 1999] (Tabelle 1.2). Zu den häufigsten Typen zählen die Adeno- und Plattenepithelkarzinome, die großzelligen Karzinome und die kleinzelligen Karzinome. Bei Mischtypen erfolgt die Klassifizierung in der Regel nach dem vorherrschenden histologischen Tumortyp. Aufgrund des therapeutischen Vorgehens hat sich die Unterscheidung in kleinzellige (SCLC¹²) und nichtkleinzellige (NSCLC¹³) Karzinome [Dold 1993] sowie die Einteilung in die Ausdehnungs-Stadien I-IV [Hermanek 1992] bewährt. Als nichtkleinzellige Karzinome werden alle Lungenkarzinome zusammengefaßt, die keine kleinzelligen Anteile enthalten und nicht typischen Karzinoidtumoren entsprechen.

Tabelle 1.2.

Histologische Klassifikation maligner epithelialer Tumore der Lunge [WHO 1999]

	histologische Klassifikation
1.	Plattenepithelkarzinom
2.	Kleinzelliges Karzinom, kombiniertes kleinzelliges Karzinom
3.	Adenokarzinom
3.a	Azinäres Adenokarzinom
3. b	Papilläres Adenokarzinom
3. c	Bronchiolo-alveoläres Karzinom
3. d	Solides Karzinom mit Schleimbildung
3. e	Sonstige
4.	Adeno-squamöses Karzinom
5.	Großzelliges Karzinom
5. a	Großzelliges neuroendokrines Karzinom
5. b	Klarzelliges Karzinom
5. c	Basaloides Karzinom
5. d	Lymphoepitheliales Karzinom
6.	Pleomorphes-sarkomatoides Karzinom
7.	Karzinoidtumoren
7. a	Typisch
7. b	Untypisch
8.	Bronchialdrüsenkarzinom
8. a	Adenoid-zystisches Karzinom
8. b	Mukoepidermoides Karzinom
9.	Andere Tumore

¹² SCLC: Small Cell Lung Cancer

¹³ NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer

Der vorherrschende histologische Tumortyp ist bei den Männern das Plattenepithelkarzinom mit ca. 42,2 %, gefolgt vom Adenokarzinom mit ca. 25,3 % und dem kleinzelligen Karzinom mit ca. 19,9 % [Jöckel et al. 1995]. Bei den Frauen führt das Adenokarzinom mit ca. 36,4%, gefolgt vom kleinzelligen Karzinom mit ca. 27,3 % und dem Plattenepithelkarzinom mit ca. 19,4 %. Neuere Untersuchungen aus den USA [El-Torky et al. 1990] und Thailand [Perng et al. 1996] weisen auf einen zunehmenden Anteil der kleinzelligen Karzinome und der Adenokarzinomen hin. Gleichzeitig wird ein Rückgang der Plattenepithelkarzinome und großzelligen Karzinomen beobachtet.

Kleinzellige Karzinome weisen eine schnelle Zell-Proliferationsrate auf und metastasieren frühzeitig hämatogen in Leber (42 %), Knochen (35 %), Lunge (17 %), Nebennieren (11%) und ins Zentralnervensystem (6%). Die lymphogene Metastasierung erfolgt vorzugsweise in die lokoregionären Lymphknotenstationen (22 %) entlang der kleinen Luftwege und der Trachea [Drings 2003]. Zusätzlich fallen kleinzellige Karzinome durch paraneoplastische Symptome auf (ektope Synthese von ADH¹⁴, ACTH¹⁵ und Kalzitinin). Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen werden im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms vorwiegend parathormonähnliche Substanzen exprimiert, die laborchemisch mit einer Hyperkalzämie verbunden sind.

TNM-Klassifikation und IASLC-Klassifikation

Prätherapeutisch wird das Ausbreitungsstadium des Tumors nach dem TNM-System der UICC (Union Internationale contre le Cancer) bestimmt [Wittekind et Wagner 1997]. Die TNM-Klassifikation ist entscheidend für die Prognose und Therapie des Lungenkrebs. Die Abkürzung „T“ steht für die Ausbreitung des Primärtumors, „N“ für den Befall der lokoregionären Lymphknotenstationen und „M“ für die Fernmetastasierung. Postoperativ wird die Klassifikation durch die histopathologische Untersuchung des Resektionspräparates ergänzt (pTNM).

Das TNM-System hat sich zur Klassifikation der nichtkleinzelligen Karzinomen bewährt. Für die kleinzelligen Karzinome gilt weiterhin die Klassifikation der Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALG). Therapeutische Aspekte gliedern das kleinzellige Bronchialkarzinom in ein „limited disease“ (LD)-Stadium und ein „extensive disease“ (ED)-Stadium [Zelen 1973] ein. Das „limited disease“-Stadium umschließt die TNM-Stadien I-IIIb. Das „extensive disease“-Stadium ist mit einer (Fern-) Metastasierung gleichzusetzen.

¹⁴ ADH: antidiuretisches Hormon

¹⁵ ACTH: adrenocorticotropes Hormon

Zusätzliche Modifikationen liegen durch die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [Stahel et al. 1989] und die Marburger Studiengruppe [Wolf et Havemann 1995] vor. Zunehmend wird die Einteilung der TNM-Klassifikation aber auch bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen präferiert.

Tabelle 1.3.

Kurzfassung der TNM-Klassifikation nach UICC [in Wittekind u. Wagner 1997]

Tumorausdehnung	
Tx	positive Zytologie; der Primärtumor kann nicht beurteilt werden; der Tumor ist weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor \leq 3 cm
T2	Tumor $>$ 3 cm; der Tumor befällt den Hauptbronchus und ist aber \geq 2 cm von der Carina entfernt; Invasion von viszeraler Pleura; partielle Atelektase
T3	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinaler Pleura, parietalem Perikard; der Tumor befällt Hauptbronchus und ist $<$ 2 cm von der Carina entfernt; totale Atelektase
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großer Gefäße, Carina, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper; getrennte Tumorherde im selben Lungenlappen; maligner Pleuraerguß
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten
N2	ipsilaterale mediastinale/subcarinare Lymphknoten
N3	kontralaterale mediastinale, hiläre Lymphknoten; ipsi- oder kontralaterale Skalenuslymphknoten oder supraklavikuläre Lymphknoten
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1.4.

Stadieneinteilung nach einem Vorschlag der UICC (in Wittekind et Wagner 1997)

Stadium	TNM		
okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 1.5.

Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach IASLC (Stahel et al. 1989)

Krankheitsstadium	Merkmale
limited disease (LD)	<p>der Tumor ist auf einen Hemithorax begrenzt</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit oder ohne ipsilaterale oder kontralaterale mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen - mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguß, unabhängig vom zytologischen Befund
extensive disease (ED)	Tumorbefall beider Thoraxhälften bzw. eine Tumorausbreitung über das „limited disease“-Stadium hinaus

1.6. Therapieansätze des Lungenkrebs

Zur Therapie des Lungenkrebs stehen verschiedene Therapiemodalitäten wie Operation, Strahlentherapie (Radiotherapie) und Chemotherapie zur Verfügung. Eine Kombination der Modalitäten ist ebenfalls möglich. Die Behandlungskonzepte sind vom histologischen Tumortyp und -stadium abhängig.

Die chirurgische Tumorentfernung mit lokoregionärer Lymphknotendissektion bietet zur Zeit den einzigen kurativen Therapieansatz. Allerdings kann die kurativ intentionierte Operation nur bei ca. 15-30 % der Erkrankten in Betracht kommen, da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit lokaler Inoperabilität oder Fernmetastasierung vorliegt [Delarue et al. 1985; Sunder-Plassmann et al. 1991; Beattie et al. 1992].

Das kleinzellige Bronchialkarzinom besitzt mit seiner hohen Proliferationsrate und der Tendenz zur frühzeitigen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung eine ungünstige Prognose. Die rasche Proliferation der kleinzelligen Bronchialkarzinome geht aber mit einer hohen Sensibilität gegenüber Chemo- und Strahlentherapie einher. Beide Therapiemodalitäten sind daher führend in der Behandlung kleinzelliger Karzinome.

Zum Anwendungsbereich der Strahlentherapie zählt das nicht resektable Tumorstadium III, die Tumorstadien I-II bei inoperablen Patienten infolge konkurrierender, schwerer Begleiterkrankung, sowie palliative Maßnahmen im Stadium IV (z.B. oberer Einflußstauung) [Egelmeers et al. 1996; Donato et al. 2001].

Die folgende Aufführung der therapeutischen Konzepte entspricht den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft [2002], der ESMO [2001 et 2002] und dem Lehrbuch „Management des Lungenkarzinoms“ [Drings et al. (Hrsg.) 2003].

Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Therapie der Wahl ist ein kurativer Ansatz mit chirurgischer Entfernung des Tumorgewebes. Als operatives Standardverfahren gelten die Lobektomie einschließlich ihrer Modifikationen, die Bilobektomie und die Pneumonektomie. Bei allen Verfahren erfolgt eine systematische interlobäre und mediastinale Lymphknotendissektion [Ginsberg et al. 1983; Sunder-Plassmann et al. 1991].

Die Tumorstadien I und II bieten günstige Voraussetzungen für eine komplette, chirurgische Tumorentfernung. Zusätzlich ist nach einer R0-Resektion eine Strahlentherapie

empfehlenswert [PORT 1998]. Wird die Operation vom Patienten verweigert oder liegt eine kardiorespiratorische Inoperabilität oder sonstige Kontraindikation vor, kann bestrahlt werden. Die Radiotherapie bietet dabei in den Stadien I und II eine potentiell kurative Heilungschance. Die Tumorvernichtungsdosis beträgt ca. 60 Gy und wird innerhalb von sechs Wochen appliziert.

Im Stadium III ist die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen vom Befall der mediastinalen Lymphknotenstationen abhängig. Der Befall ist mediastinoskopisch abzuklären. Im Stadium III wird prinzipiell zwischen einer potentiellen Resektabilität oder Nicht-Resektabilität unterschieden. Liegen kontralaterale mediastinale Lymphknoten vor (N3, Stadium III B), kann ein kurativer intentionierter Therapieeinsatz nicht mehr erfolgen. Dagegen stehen für das Stadium III A (N2) mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. In Abhängigkeit vom Patienten und seiner Lungenfunktion kann eine primäre Bestrahlung oder eine primäre Operation mit radikaler Lymphadenektomie und Nachbestrahlung erfolgen. In klinischer Evaluation befinden sich zur Zeit Studienkonzepte mit neoadjuvanter Chemotherapie, sekundärer Resektion bei Remission und anschließender Strahlentherapie. Zusätzlich wird eine präoperative Radiotherapie in Verbindung mit Chemotherapie geprüft. Bisher ist die präoperative Radiotherapie ausschließlich beim Pancoast-Tumor indiziert.

Carinanaher Tumorsitz, Hilusbefall oder Infiltration benachbarter Organstrukturen bedingen eine schlechte Prognose. Jedoch können kurativ intentionierte, operative Eingriffe sinnvoll sein, sofern eine komplette Resektion gelingt. Die Prognose wird dabei vom Lymphknotenstatus und weniger von der T-Kategorie bestimmt [Barthlen 1993].

Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Lungenkarzinoms ist die Bestrahlung in Kombination mit der Chemotherapie. Hauptzielgruppe sind Patienten mit einem N3 Lymphknotenbefall (Stadium IIIB). Außerdem können inoperable Patienten im Stadium IIIA von einer Radio-Chemotherapie profitieren. Für beide Gruppen ist die Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit einer thorakalen Radiotherapie das Verfahren der Wahl [European Society of Clinical Oncology 2001; Schiller 2001]. Weitere Chemotherapeutika, die sowohl als Monotherapie als auch in Kombination zum Einsatz kommen können sind: Ifosfamid, Mitomycin, Carboplatin, Etoposid, Gemcitabin, Vinorelbin, Paclitaxel und Docetaxel. Für die neuen Zytostatika Paclitaxel und Docetaxel sowie Vinorelbin wurden im prospektiven Vergleich keine signifikanten Verlängerungen der medianen Überlebenszeiten nachgewiesen.

Im Stadium IV erfolgt die Operation bei Tumorblutung, tumorbedingter Atelektase mit Retentionspneumonie, Abszedierung oder bei großen Tumoren mit Verdrängung und

Kompression der Trachea aus palliativen Gründen. Sie kann gegebenenfalls durch eine Stent-Implantation ergänzt werden. Die palliativen operativen Maßnahmen erfolgen meistens in Kombination mit der Radio- und/oder Chemotherapie. Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen im Stadium IV wird der Chemotherapie als palliative Methode zunehmende Bedeutung beigemessen [Blanke et al. 1995; Johnson et al. 1996].

Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die chirurgische Intervention spielt beim kleinzelligen Bronchialkarzinom eine untergeordnete Rolle. Die Operation bleibt auf frühe Krankheitsstadien ($T_1 N_0$ oder $T_2 N_0$) mit fehlendem Lymphknotenbefall begrenzt. Ergänzend wird eine adjuvante Chemotherapie mit vier bis sechs Behandlungszyklen empfohlen [Sheperd et al. 1991]. Stellt sich bei der Operation ein mediastinaler oder hilärer Lymphknotenbefall ($T_1 N_1$ oder $T_2 N_1$) heraus, ist eine zusätzliche lokoregionäre Strahlentherapie zu empfehlen. Ergänzend erfolgt die prophylaktische Bestrahlung des Schädels. Inwieweit die Strahlentherapie in den Stadien $T_1 N_0$ oder $T_2 N_0$ Anwendung finden soll, bleibt weiteren Studien überlassen.

Patienten im „limited disease“-Stadium weisen neben einem lokalen Tumor meistens einen hilären und/oder mediastinalen Lymphknotenbefall auf. Eine primäre Operation kann daher nicht mehr angestrebt werden. Therapie der Wahl ist zur Zeit eine Polychemotherapie ergänzt durch eine lokoregionäre Bestrahlung des Primarius sowie des mediastinalen (und supraklavikulären) Lymphabflußgebietes [Salazar et al. 1980; Mira et al. 1982]. Unberücksichtigt von der Therapie bleibt das Risiko einer zerebralen Tumorausbreitung von ca. 40 % nach Induktion der Vollremission [Bunn et al. 1978]. Aufgrund dieser Rezidivrate erhalten Patienten im „limited disease“-Stadium nach erreichter Vollremission eine adjuvante Schädelbestrahlung. Die Hirnmetastasen-Rezidivquote kann mittels lokaler Radiotherapie von 37 % auf unter 20 % gesenkt werden [Auperin et al. 1999; Arriagada et al. 2002]. Die adjuvante Schädelbestrahlung wird im Regelfall mit einer Gesamtdosis von 30 Gy durchgeführt. Außerdem stehen – zur Senkung des Lokalrezidivrisikos - Überlegungen zur sekundären Operation des Primarius nach erfolgter Radio-Chemotherapie in Diskussion.

Chemotherapeutisch sind Zytostatikakombinationen einer Monotherapie vorzuziehen. Etablierte Kombinationen setzen sich zusammen aus: Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin = Oncovin (ACO), Adriamycin/Cyclophosphamid/Etoposid (ACE), Epi-Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin (EpiCO), Cisplatin/Etoposid (PE) und Carboplatin/Etoposid/Vincristin (CEV) [Schiller 2001]. Die Steigerung der Zytostatika auf vier oder mehrere Präparate weist toxische Nebenwirkungen auf, ohne die Gesamtprognose

zu verbessern [Pujol et al. 2001]. Außerdem soll der Einsatz Cisplatin-haltiger Therapieprotokolle die Therapie-Effektivität signifikant verbessern [Pujol et al. 2000].

Im „limited disease“-Stadium werden bei entsprechender Tumorsensibilität die Zytostatika in vier bis sechs Zyklen alle drei bis vier Wochen appliziert. Bei unzureichender Therapieeffizienz auf die Primärkombination ist nach maximal zwei Zyklen auf eine andere Kombination zu wechseln. Die Behandlung wird in der Regel nach sechs Zyklen beendet. Beträgt der rezidivfreie Intervall weniger als sechs Monate, ist auf eine alternative Zytostatikakombination umzusteigen. Nach einem therapiefreien Intervall von mehr als neun Monaten kann das initial verwendete Behandlungsprotokoll erneut wieder eingesetzt werden. Nach einer Polychemotherapie erleiden ca. 75 - 80% der Patienten ein Lokalrezidiv [Salazar et al. 1980; Mira et al. 1982]. Eine zusätzliche, konsolidierende Radiotherapie kann die Rezidivquote auf weniger als 30 % senken [Busch et al. 2000] und das relative Risiko am Tumor zu versterben verringern [Pignon et al. 1992; Warde et al. 1992]. Die durchschnittlichen Strahlendosen betragen ca. 50 Gy und schließen das Tumorgebiet, das Mediastinum und elektiv die Fossa supraclavicularis ein. Neuere Studien präferieren den simultanen Einsatz der Radio- und Chemotherapie [Ishihara et al. 2000; Skarlos et al. 2001; Takada et al. 2002; Fietkau et al. 2002]. Nach zwei Zyklen mit Cisplatin-Etoposid-haltigen Zytostatika soll mit der Strahlentherapie begonnen werden. Weitere Studien weisen auf den Vorteil einer akzeleriert-hyperfraktionierten Radiotherapie hin, die die Gesamtbehandlungsdauer verkürzen soll [Turrisi et al. 1999].

Ca. 60 % der Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom befinden sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik im „extensive disease“-Stadium (Stadium IV nach UICC). In diesem Stadium steht die systemische Polychemotherapie im Vordergrund. Sie reduziert klinische Symptome, verlängert die Überlebenszeit und verbessert die Lebensqualität. Bei fehlender Therapie-Effektivität kann der Wechsel auf eine andere Zytostatikakombination versucht werden. Die Radiotherapie wird ergänzend bei einer Metastasierung eingesetzt [Jeremic et al. 1999]. Außerdem ist aus palliativen Gründen oder Tumor bedingten Komplikationen - wie bei den nichtkleinzelligen Karzinomen - die chirurgische Intervention möglich.

Prognose

Verschiedene Therapiemodalitäten stehen zur Behandlung des Lungenkrebs zur Verfügung. Die Überlebensraten des Bronchialkarzinoms sind aber weiterhin schlecht und haben sich in den letzten Jahren nur unwesentlich verbessert. Innovationsansätze von Therapie und Diagnostik zeigen nur begrenzten Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensrate, die mit ca. 13 % miserabel ist [Mountain 1997]. Aufgrund der hohen Proliferationsrate des kleinzelligen Karzinoms (Tumorverdoppelungszeit 10-50 Tage) und seiner frühzeitigen Metastasierungstendenz besitzt es eine äußerst ungünstige Prognose. Insgesamt betragen die mittleren Überlebenszeiten ohne Therapie beim Plattenepithelkarzinom ca. 7 Monate, beim kleinzelligen Karzinom ca. 3-5 Monate, beim Adenokarzinom ca. 8 Monate und beim großzelligen Karzinom ca. 4 Monate [Tumorzentrum Freiburg 2000]. Die 5-Jahres-Überlebenszeit bei Plattenepithelkarzinomen im Stadium I liegt bei ca. 50 %, im Stadium II bei ca. 30 %, im Stadium III bei ca. 10 % und im Stadium IV bei ca. 0 % [Mountain 1988].

1.7. Tumormarker und Indikationsstellung beim Lungenkrebs

Definition von Tumormarkern

Tumormarker sind krebsassoziierte Substanzen, die im Serum oder Plasma eines Tumorpatienten gemessen werden können. Sie besitzen einen Protein-, Lipid- oder Kohlenhydratcharakter und können in Körperflüssigkeiten (humorale Tumormarker) auftreten oder werden durch zelluläre Expression (zelluläre Tumormarker) gebildet. Nach Ammon [1990] werden humorale Tumormarker in zwei Gruppen eingeteilt: die erste Gruppe umfaßt Substanzen, die von den Tumorzellen selbst produziert werden wie tumorassoziierte Antigene (z.B. CEA), ortho- und ektopen Hormone (z.B. Kalzitinin), Enzyme (z.B. NSE, PSA¹⁶) und Serumproteine (z.B. Paraproteine, Bence-Jones-Proteine). Zur zweiten Gruppe gehören Substanzen, die vom Tumor induziert werden wie Akute-Phase-Proteine (z. B. Ferritin), Substanzen der Immunantwort (z. B. Neopterin) und Substanzen die von Tumorgewebe synthetisiert und sezerniert, durch Tumorzerfall freigesetzt oder als Reaktion des Organismus auf einen Tumor gebildet werden (z.B. AP, LDH).

Testmethodik von Tumormarkern

Der Tumormarkernachweis gelingt mittels Radioimmunoassay, immunoradiometrischem Assay, Enzymimmunoassay oder Fluoreszenz- und Lumineszenzimmunoassay unter Verwendung poly- wie monoklonaler Antikörper [Lamerz 1992]. Um Fehlerquellen bei der Tumormarkerbestimmung zu vermeiden, ist zur Marker-Verlaufsbestimmung die Beibehaltung der gleichen Test-Methodik obligat. Es sollten immer gleiche Testsysteme vom selben Hersteller und das gleiche Labor verwandt werden. Daneben sind Kennwerte über die Intra- und Inter-Assay-Variation des Tests, seine Sensitivität (Prozentsatz der richtig-positiven Resultate bei Tumorpatienten), seine Spezifität (Prozentsatz der richtig-negativen Resultate bei Nicht-Tumorpatienten) und seinen positiven bzw. negativen prädiktiven Wert notwendig. Spezifität und Sensitivität hängen dabei von der Lage des Schwellenwertes zur Diskriminierung zwischen maligner und benigner Erkrankung ab. Dieser Trennwert basiert auf der 95 %igen Spezifität gegenüber einer benignen Erkrankung des gleichen Organs.

¹⁶ PSA: Prostataspezifisches Antigen

Einflußgrößen auf die Tumormarkerkonzentration

Die Tumormarkerkonzentration, die zu einem bestimmten Zeitpunkt im Blut eines Tumorpatienten bestimmt wird, hängt von mehreren Einflußmöglichkeiten ab. Hierzu zählen die Tumormasse- und -ausbreitung, die Tumormarkereexpression, sowie Syntheseleistung, Freisetzung (Sekretion, Apoptose oder Zellnekrose) und Elimination des Tumormarkers. Auch die unterschiedliche Blutversorgung des Tumors kann zu Tumormarkerkonzentrationsschwankungen führen. Ferner beeinflussen akute Therapieeinwirkungen wie z.B. Operation, Strahlen- und Chemotherapie (akuter Zellzerfall), postoperativer Verdünnungseffekt (Infusion, Hämodilution) sowie Leber- und Niereninsuffizienz (Störung des Katabolismus) die Konzentration der Tumormarkerbestimmung. Der Einfluß dieser Faktoren führt zu einer interindividuellen Variabilität der Marker-Serumkonzentrationen.

Alle bisher klinisch etablierten Tumormarker gelten als tumorassoziierte Marker, da sie keineswegs tumorspezifisch sind. Neben der geringen Tumorspezifität besitzen die Tumormarker nur selten eine reine Organspezifität. Dennoch können sie nach der Häufigkeit ihres Vorkommens bestimmten Zielorganen zugeordnet werden. Dabei müssen Tumormarkererhöhungen berücksichtigt werden, die auch bei benignen Erkrankungen auftreten können.

Einsatzmöglichkeiten von Tumormarkern beim Lungenkrebs

Beim Lungenkrebs haben sich in der klinischen Routine die Marker CEA [Ebert et al. 1994], CYFRA 21-1 [Pujol et al. 1993; Ebert et al. 1994], NSE [Ebert et al. 1994] und SCC [Stieber et al. 1993; Niklinski et al. 1994; Ebert et al. 1994] durchgesetzt. Daneben erlangten SCC¹⁷, TPA¹⁸, TPS¹⁹ und ProGRP [Yamaguchi et al. 1995; Stieber et al. 1997; Lamy et al. 2000, Schneider et al. 2003] an Bedeutung.

Keiner dieser Marker hat sich bisher in der Primärdiagnostik des Lungenkrebs zum Screening bewährt. Zur Vorsorge asymptomatischer Personen sind diese Einzelmarker wegen unzureichender Organspezifität und infolgedessen mangelnder diagnostischer Effizienz mit eingeschränkter Sensitivität und Spezifität ungeeignet [Drings et al. 2003; Schneider 2003]. Beispielsweise kann der Tumormarker NSE nicht zwischen einem zentralen Bronchialkarzinom oder einer anderen malignen Mediastinalverbreiterung (wie z.B. Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Thymom, Teratom) unterscheiden [Ebert et al. 1996]. Außerdem können die Tumormarker auch bei benignen Erkrankungen und beim Gesunden

¹⁷ SCC: Squamous Cell Carcinoma Antigen

¹⁸ TPA: Tissue-Polypeptid-Antigen

¹⁹ TPS: Tissue-polypeptidspezifisches Antigen

auftreten. Differentialdiagnostisch müssen beispielsweise erhöhte CEA-Konzentrationen von entzündlichen und chronischen Lebererkrankungen, einer Pankreatitis oder entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes abgegrenzt werden. Benigne Erkrankungen, die mit angehobenen CYFRA 21-1- Konzentrationen einhergehen, können den Gastrointestinaltrakt, die Niere (Niereninsuffizienz) oder gynäkologische Veränderungen betreffen. Eine vermehrte NSE Serumkonzentration findet sich beispielsweise bei Patienten mit benignen Lungenerkrankungen, der Tuberkulose oder bei beatmungspflichtigen Patienten. Als Ursache wird eine direkte Schädigung von neuralen oder neuroendokrinen Zellen der Lunge bzw. Zustände mit Hypoxie angesehen. Falsch positive SCC Konzentrationen lassen sich bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie Hauterkrankungen (Psoriasis, Pemphigus, atopische Dermatitis) beobachten.

Tumormarker besitzen in der allgemeinen Primärdiagnostik des Lungenkrebs neben den etablierten Verfahren nur einen additiven Effekt. Sie können auf eine neoplastische Lungenveränderung hinweisen, histologische Differenzierungshilfe (NSCLC contra SCLC) und eine Abschätzung über das Tumorstadium (hohe Markerkonzentrationen sind mit Tumorfrühstadien meist inkompatibel) liefern. Vermehrt kommen Tumormarker im fortgeschrittenen Tumorstadium und schlechter Patientencompliance zum Einsatz. Versagt das Routine-Diagnostikprogramm oder können invasive diagnostische Maßnahmen aufgrund der Tumorausdehnung oder des Patientenallgemeinzustandes nicht durchgeführt werden, lassen sich Tumormarker bei symptomatischen Patienten mit bildgebenden Verfahren kombinieren. Schließlich ist die Bestimmung von Tumormarkern bei unklaren primärdiagnostischen Befunden (z.B. Vorliegen von Mikrometastasen, Atelektasen oder einer Lymphangiosis carcinomatosa bzw. dem Fehlen von typischen Lymphknotenvergrößerungen) gerechtfertigt, insbesondere wenn sich die Diagnosesicherung über einen längeren Zeitraum hinzieht. Eine mehrfach positive Tumormarkerbestimmung kann dann auf eine maligne Ätiologie hinweisen.

Das Einsatzgebiet der Tumormarker als prognostischer Faktor wird u.a. von den Autoren Pujol et al. [1993]; Ebert et al. [1995]; Pujol et al. [2001] postuliert.

Primär erfolgt die Tumormarkerbestimmung in der klinischen Routine zur Verlaufskontrolle der Erkrankung und Überprüfung des Therapieeffekts (Therapiewirksamkeitskontrolle). Außerdem werden Tumormarker zum Monitoring der Tumornachsorge eingesetzt. Die Bestimmung von Tumormarkern ist gerechtfertigt, wenn sich aus dem Ergebnis der Untersuchung therapeutische Konsequenzen ergeben wie z.B. ein Therapiewechsel bei fehlender Tumoransprache auf eine Chemotherapie. Verlaufsuntersuchungen erfassen

unabhängig vom ermittelten Einzelwert eines Tumormarkers die Tumormarkerkinetik und können damit das therapeutische Resultat einschätzen. Im Einzelfall sollte aus der Tumormarker-Verlaufskontrolle eine Modifikation des Behandlungskonzepts resultieren bzw. die Früherkennung des Tumorrezidivs vor klinischer Manifestation möglich sein.

Evaluation eines neuen Tumormarkers beim Lungenkrebs

Ziel unserer Untersuchungen ist die Evaluation eines neuen Tumormarkers, der sogenannten Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) bei Patienten mit Lungenkrebs. Die Ergebnisse sollen neue Erkenntnisse über den Einsatz von Tumormarkern in der arbeitsmedizinischen Sekundärprävention beruflich-bedingter Lungenkrebskrankungen liefern. In der vorliegenden Untersuchung soll die Einsatzfähigkeit der TU M2-PK beim Lungenkrebs überprüft und mögliche Einflußfaktoren auf den Marker analysiert werden. Letztendlich ist die Aussagefähigkeit der TU M2-PK mit derjenigen der etablierten Tumormarker zu vergleichen.

1.8. Tumor Pyruvatkinase Typ M2 (TU M2-PK)

Besonderheiten des Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsels in Tumorzellen

Seit den 20er Jahren ist bekannt, daß Tumorzellen auch in Verbindung mit Sauerstoff vermehrt Lactat = Milchsäure bilden [Warburg 1926]. Normale Zellen verwenden diesen ineffektiven Weg der Energiegewinnung nur unter Sauerstoff-Mangelbedingungen [Krebs 1972]. Man bezeichnet deshalb die Umwandlung von Glucose zu Lactat in Gegenwart von Sauerstoff als *aerobe Glycolyse* (s. Abbildung 1.2.). In ausdifferenzierten Geweben wird die Glucose in Gegenwart von Sauerstoff in der Glycolyse zu Pyruvat umgesetzt und anschließend in der mitochondrialen Atmung zu CO₂, H₂O und Energie umgewandelt. Die Weiterleitung von Pyruvat in die mitochondriale Atmung ist für die Zelle Energie-effektiver als die alleinige Energiegewinnung aus der Glycolyse. Neben der Glycolyse gibt es in Tumorzellen aber noch einen zweiten Weg der Energiegewinnung. Dies ist die Umwandlung der Aminosäure Glutamin zu Lactat. In Analogie zur *Glycolyse* wird diese Transformation als *Glutaminolyse* bezeichnet. Im Gegensatz zur Glycolyse ist die Glutaminolyse sauerstoffabhängig. In Tumorzellen werden ca. 60 % des Energiebedarfes über die Glutaminolyse gedeckt [Hugo et al. 1992]. Unter Sauerstoffmangelbedingungen ermöglicht die aerobe Glycolyse den Tumorzellen das Überleben [Eigenbrodt et al. 1985]. Als Ursache für die in den Tumorzellen beobachtete aerobe Glycolyse wird eine Veränderung des Isoenzymmusters der Glycolyse- und Glutaminolyseenzymen angenommen [Staal et al. 1987; Arora et al. 1990; Schwarz 1990; Eigenbrodt et al. 1992].

Isoenzyme der Pyruvatkinase

Untersuchungen von Eigenbrodt et al. [1992] zeigten, daß die Tumorgenese mit einer Stoffwechselveränderung der Zellen einhergeht. Der Wandel im Stoffwechsel der Tumorzellen korreliert dabei mit den Veränderungen im Isoenzymmuster der Pyruvatkinase [Staal et al. 1987; Schwartz 1990; Eigenbrodt et al. 1992]. In der Glycolyse katalysiert die Pyruvatkinase die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat und ist für die Netto-ATP-Synthese verantwortlich. In vivo treten vier Isoenzymformen der Pyruvatkinase auf [Eigenbrodt et al. 1985]: In der Leber und in den proximalen Nierentubuli kommt das Isoenzym der Pyruvatkinase vom Typ L vor. In energieverbrauchendem Gewebe wie Muskulatur und Zentralnervensystem wird das Isoenzym der Pyruvatkinase vom Typ M1 exprimiert. Die Pyruvatkinase vom Typ R ist charakteristisch für die Erythrozyten. In der Lunge und in den Geweben mit hoher Nukleinsäure-Syntheserate (z.B. embryonales Gewebe,

adulte normal-proliferierende Zellen, Tumorzellen) findet sich das Isoenzym der Pyruvatkinase vom Typ M2 [Brinck et al. 1994; Eigenbrodt et al. 1994; Hacker et al. 1998; Steinberg et al. 1999, Wechsel et al. 1999]. Mit der Tumorentstehung geht das jeweilige gewebespezifische Isoenzym der Pyruvatkinase unter und es kommt zur Expression der Pyruvatkinase vom Typ M2 (Tumor M2-PK) [Van Veelen et al. 1979; Eigenbrodt et al. 1985; Hacker et al. 1998].

Pyruvatkinase vom Typ M2 im Tumorstoffwechsel

Das Isoenzym der Pyruvatkinase vom Typ M2 tritt in zwei unterschiedlichen Zustandsformen auf: Die Pyruvatkinase Typ M2 kann in einer hochaktiven, tetrameren Form mit hoher Affinität zum Substrat Phosphoenolpyruvat (PEP) vorliegen. Das Isoenzym kommt aber auch in einer wenig aktiven, dimeren Form mit geringer Affinität zu PEP vor. In der tetrameren Form wird die Glucose unter Energiegewinnung zu Lactat umgesetzt. In der wenig aktiven, dimeren Form kommt es zu einem Rückstau aller oberhalb der Pyruvatkinase-Reaktion anfallenden glycolytischen Zwischenprodukte. Die Energiegewinnung der Tumorzellen erfolgt in diesem Zustand über die Glutaminolyse. Die anfallenden Zwischenprodukte der Glycolyse können als Ausgangsstoffe für die Zellbausteinsynthese (z. B. Nukleinsäure- und Phospholipid-Synthese) dienen. Bei weiter steigenden Fructose 1,6-bisphosphat-Spiegeln bedingt die inaktive, dimere Form der M2-PK (neben anfallenden glycolytischen Zwischenprodukten) auch eine Entkopplung der negativen Feedback-Hemmung auf das Bildungsenzyms der Fructose 1,6-bisphosphatase (Phosphofruktokinase). Die Glycolyse ist damit von der Regulation durch das in der mitochondrialen Atmung anfallende ATP gelöst und kann trotz Anwesenheit von Sauerstoff seinen Glycolyse-Durchsatz erhöhen [Hugo et al. 1992]. Mit weiter ansteigenden Fructose 1,6-bisphosphat-Spiegeln wird bei Überschreitung eines bestimmten Schwellenwertes die dimere Form der M2-PK in die tetramere Form überführt. Infolgedessen bauen sich die Fructose 1,6-bisphosphat-Spiegel wieder ab und die Phosphometabolite werden unter Energiegewinnung zu Lactat umgesetzt. Fallen die Fructose 1,6-bisphosphat-Spiegel aufgrund des Abbaus unter einen bestimmten Wert, dissoziiert die M2-PK wieder in die dimere Form zurück und der Oscillationscyclus beginnt erneut.

In der gesunden Zelle kommt es nur unter Anoxie zu steigenden Fructose 1,6-bisphosphat-Spiegeln. Die Spiegel werden durch eine nicht vom Regulationszyklus entkoppelte Phosphofruktokinase abgebaut und bewirken einen erhöhten Glycolyse-Durchsatz [Krebs 1972].

In Tumorzellen überwiegt die dimere Form der M2-PK. Daher wird die dimere Form der Pyruvatkinase Typ M2 als Tumor M2-PK bezeichnet (TU M2-PK) [Presek et al. 1988; Brinck et al. 1994; Scheefers-Borchel et al. 1994; Eigenbrodt et al. 1997; Oremek et al. 1997; Hugo et al. 1999; Oremek et al. 1999; Wechsel et al. 1999a/b/c; Zwerschke et al. 1999; Mazurek et Eigenbrodt 2003].

Die M2-PK gilt als Angriffspunkt verschiedener Onkoproteine mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Eines dieser Onkoproteine ist die pp60^{v-src} Kinase, eine Tyrosinkinase, die das transformierende Prinzip des Rous Sarcoma Virus darstellt. In temperatursensitiven Rous Sarcoma Virus transformierten Hühner-Embryozellen zeigten Presek et al. [1988], daß die Tyrosinphosphorylierung der M2-PK zu einer Dimerisierung der M2-PK und einem Anstieg der Fructose 1,6-bisphosphonat und P-Ribose-PP-Spiegel führt.

Das E7 Onkoprotein des humanen Papillomvirus Typ 16 bindet direkt an die M2-PK und führt in ras-exprimierenden NRK (normal-rat-kidney) Zellen ebenfalls zu einer Dimerisierung der M2-PK [Zwerschke et al. 1999].

Eigenbrodt et al. [1992] isolierten monoklonale Antikörper, die selektiv die dimere Form der M2-PK erkennen und nicht auf die tetramere Form der Pyruvatkinase M2 ansprechen. Mit Hilfe der monoklonalen Antikörper kann die Tumor M2-PK nachgewiesen werden. Diese Antikörper reagieren nicht mit der M2-PK aus der Lunge, die ausschließlich in der tetrameren Form vorliegen.

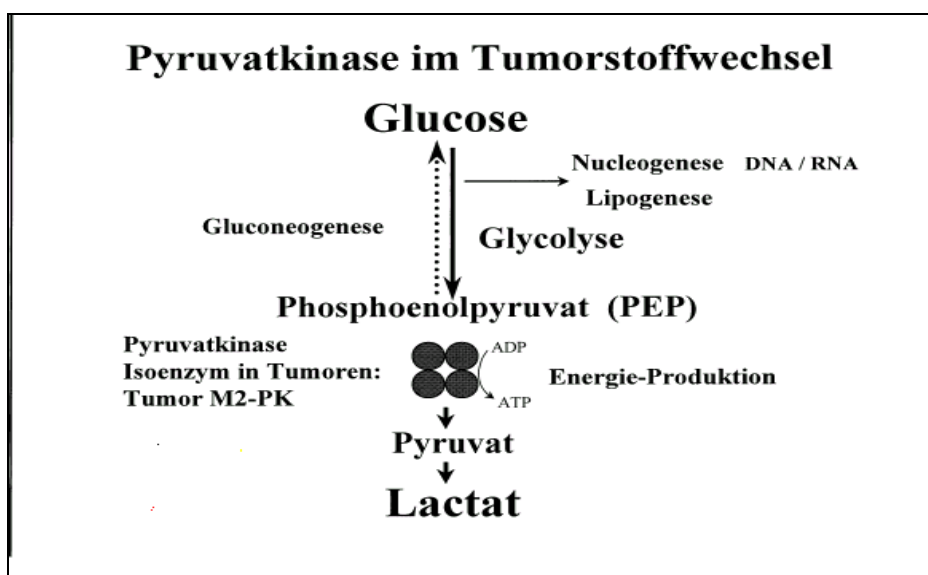


Abbildung 1.1. Pyruvatkinase im Tumorstoffwechsel

2. Fragestellung

Die vorliegende Studie soll arbeitsmedizinische Untersuchungen nach einer verbesserten Prävention beruflich-bedingter Lungenkrebserkrankungen unterstützen. Ein Sektor der Sekundär- und Tertiärprävention beinhaltet die Überprüfung von Tumormarkern. Mögliches Einsatzgebiet von Tumormarkern stellt dabei die „Früh“-Erkennung von Lungenkrebs bzw. die Beurteilung der Lungenkrebserkrankung im zeitlichen Verlauf dar (erkennbarer Therapieeffekt ?, frühzeitige Rezidivdetektion ?). In der vorliegenden Untersuchung soll einerseits ein neuer Tumormarker für den Lungenkrebs, die Tumor M2-PK, evaluiert werden. Andererseits ist die TU M2-PK im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten zu analysieren und hinsichtlich ihrer Einsatzfähigkeit in der Tertiärprävention zu überprüfen. Zusätzlich soll ein Vergleich der TU M2-PK mit den etablierten Tumormarkern des Lungenkrebs (CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC) sowie dem Entzündungsparameter CRP erfolgen. Im einzelnen wird auf folgende Fragen eingegangen:

- 1.) Welche Markerkonzentrationen (TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC, CRP) lassen sich zum Diagnosezeitpunkt der Lungenkrebserkrankung feststellen ? Liegen signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den histologischen Tumortypen oder dem Tumorstadium vor ?
- 2.) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Therapieeffekt und der Konzentrationsänderung der Marker vor und nach Therapie ? Lassen sich signifikante Konzentrationsschwankungen bezüglich des Therapieeffekts ableiten ? Wie fällt der Vergleich von TU M2-PK mit den etablierten Markern (CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC, CRP) aus ?
- 3.) Kann die TU M2-PK zum Monitoring im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten herangezogen werden ? Weisen Konzentrationsänderungen der Marker auf eine Tumorremission bzw. -progression oder ein Rezidiv hin ? Lassen sich Unterschiede von TU M2-PK zu den etablierten Tumormarkern (CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC) feststellen ?
- 4.) Gibt es additive Effekte durch Kombination von TU M2-PK mit einem weiteren Marker (CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC, CRP) hinsichtlich der Verlaufsbeurteilung ?
- 5.) Zur Überprüfung relevanter Einflußfaktoren auf die TU M2-PK-Konzentrationen werden Patienten mit entzündlichen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie untersucht. Evaluierung des therapeutischen Einfluß auf die Konzentrationsänderungen der TU M2-PK.

3. Patientenkollektiv

Im Einvernehmen mit Herrn Prof. Dr. Hans Georg Velcovsky (Medizinische Klinik II der Justus-Liebig-Universität Gießen) und Herrn Prof. Dr. Harald Morr (Pneumologische Klinik Waldhof-Elgershausen) nahmen n = 80 Patienten (n = 16 Medizinische Klinik II, n = 64 Pneumologische Klinik Waldhof-Elgershausen) zwischen 1999 und 2003 an den Untersuchungen teil. Vor Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte ihre mündliche Aufklärung und -einwilligung.

Es lagen n = 53 histologisch gesicherte Bronchialkarzinome und n = 1 diffuses, malignes Pleuramesotheliom (nach Nr. 4105 BKV) vor. Die Diagnosesicherung der entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen (n = 26) erfolgte mikrobiologisch. Nur unbehandelte Patienten wurden im Rahmen der Primärdiagnostik rekrutiert.

Das Staging der Bronchialkarzinome erfolgte entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft [2002] und der WHO [1981]. Sowohl beim primären Staging als auch dem Re-Staging und in den Verlaufsuntersuchungen dienten die bildgebenden Verfahren als entsprechendes Verifikationsmittel.

3.1. Patienten mit primärem Lungenkrebs

Gesamtkollektiv

Insgesamt lagen n = 53 Patienten (43 männlich, 10 weiblich) mit einem histologisch gesicherten, primären Bronchialkarzinom vor.

Die histologische Einteilung der Bronchialkarzinome erfolgte nach der WHO-Klassifikation. Es lagen n = 33 nichtkleinzellige Karzinome (n = 13 Adenokarzinome, n = 15 Plattenepithelkarzinome und n = 5 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome) sowie n = 16 kleinzellige Karzinome und n = 4 gemischt-kleinzellige Karzinome vor (s. Tabelle 3.1.)

Die Stadieneinteilung der nichtkleinzelligen Karzinome erfolgte nach UICC (Stadium I bis IV). Bei n = 6 Patienten lag das Stadium I, bei n = 3 das Stadium II, bei n = 15 das Stadium III und bei n = 9 Patienten das Stadium IV vor.

Patienten mit einem kleinzelligen oder gemischten Karzinom wurden nach IASLC in ein „limited disease“-Stadium oder ein „extensive disease“-Stadium eingeteilt. Es befanden sich n

= 9 Patienten im „limited disease“-Stadium und n = 11 Patienten im „extensive disease“-Stadium.

Table 3.1. Patienten mit primärem Lungenkrebs

Bronchial- karzinome	n	Alter				Sex		Rauchverhalten			
		Minimum	Maximum	Median	x ± s	M	W	Nie-R.	Ex-R.	R.	PJ
GESAMT- KOLLEKTIV	53	34	77	62,0	61,8 ± 7,9	46	7	0	21	30	40
Nichtkleinzellige Karzinome	33	34	73	64,0	62,3 ± 7,4	31	2	0	16	16	40
Adenokarzinome	13	34	69	59,0	58,3 ± 8,8	13	0	0	3	10	40
Plattenepithel- karzinome	15	54	70	65,0	63,8 ± 5,0	13	2	0	11	4	40
sonstige NSCLC	5	64	73	68,0	68,0 ± 4,1	5	0	0	2	2	45
Kleinzellige Karzinome*	20	46	77	59,0	61,1 ± 8,9	15	5	0	5	14	40
Stadium I	6	57	73	67,0	66,2 ± 5,4	6	0	0	4	2	40
Stadium II	3	54	70	62,0	62,0 ± 8,0	3	0	0	1	2	60
Stadium III	15	34	71	64,0	61,8 ± 9,1	14	1	0	8	6	40
Stadium IV	9	55	69	64,0	60,6 ± 5,0	8	1	0	2	6	40
limited disease	9	50	72	60,0	61,7 ± 8,2	7	3	0	1	8	35
extensive disease	11	46	77	58,0	60,5 ± 9,7	8	3	0	4	6	40

n = Patientenzahl

x ± s = Mittelwert mit Standardabweichung

M = männlich, W = weiblich

Nie-R. = Nieraucher, Ex-R. = ehemaliger Raucher, R. = Raucher, PJ = Packungsjahre (Angabe als Median)

sonstige NSCLC: n = 1 großzelliges Karzinom, n = 1 Mukoepidermoidkarzinom, n = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

**Kleinzellige Karzinome: n = 16 kleinzellige Karzinome sowie n = 4 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt*

Alter

Patients with a bronchial carcinoma were in the median 62 years old and thus younger than the average age of onset of 66 years reported by the Federal Statistical Office in Germany [2002]. The age of the youngest patient was 34 years, and the age of the oldest patient was 77 years. Patients with a small cell bronchial carcinoma were in the median 59 years old.

Jahre jünger (Median 59 Jahre) als Patienten mit einem nichtkleinzelligen Karzinom (Median 64 Jahre).

Geschlecht/Histologie/Stadium

Das Gesamtkollektiv umfaßte mehr Männer (86,8 %) als Frauen. Männer erkrankten am häufigsten am kleinzelligen Karzinom (n = 15), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (n = 13) und Adenokarzinom (n = 13). Auch bei den Frauen führte das kleinzellige Karzinom mit n = 5 die Häufigkeitsverteilung an, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit n = 2. Das Bronchialkarzinom wurde bei den Männern am häufigsten im Stadium IV bzw. „extensive-disease“-Stadium detektiert (n = 16), gefolgt vom Stadium III mit n = 14. Auch bei den Frauen lagen die meisten Bronchialkarzinome im Stadium III oder IV vor.

Damit spiegeln die Häufigkeitsverteilungen die schlechte Detektionsrate von Lungenkrebs im „Frühstadium“ wider und weisen auf die fortbestehende Präsenz von Lungenkrebs im männlichen Bevölkerungsanteil hin.

Arbeitsanamnese

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und beruflicher Belastung ließ sich bei neun Patienten feststellen. Bei n = 8 war eine Asbestfaserstaub- und bei n = 1 eine Quarzstaubeinwirkung zu ermitteln. Bei fünf Patienten erfolgte die Anzeige wegen begründeten Verdachts auf eine Berufskrankheit: n = 4 mit Asbestfaserstaubeinwirkung nach Nr. 4104 der BKV (n = 3 nichtkleinzellige Karzinome, n = 1 gemischt-kleinzelliges Karzinom) und n = 1 mit Quarzstaubeinwirkung gemäß Nr. 4112 der BKV (Plattenepithelkarzinom). Drei weitere Patienten (n = 2 nichtkleinzellige Karzinome und n = 1 kleinzelliges Karzinom) gaben anamnestisch eine Exposition zu Chrom VI- und Nickelverbindungen an. Bei den übrigen 41 Patienten ließ sich kein Kontakt zu bekanntermaßen Lungenkrebs erzeugenden Arbeitsstoffen eruieren.

Die Patientenzahlen weisen auf die Bedeutung einer fundierten Arbeitsanamnese bei einer Lungenkrebs Erkrankung hin.

Rauchgewohnheiten

Konkurrierend zu den kanzerogenen Gefahrenstoffen am Arbeitsplatz zählt das Rauchen zu den Risikofaktoren des Lungenkrebs. Im Kollektiv waren ca. 58,8 % der Lungenkrebspatienten Raucher (n = 16 nichtkleinzellige Karzinome, n = 12 kleinzellige Karzinome und n = 2 gemischt-kleinzellige Karzinome) und ca. 41,1 % der Patienten

ehemalige Raucher, sogenannte Exraucher (n = 16 nichtkleinzellige Karzinome, n = 3 kleinzellige Karzinome und n = 2 gemischt-kleinzellige Karzinome). Zwei Patienten gaben keine Auskunft über ihren Rauchkonsum. Entsprechend der Patientenangaben ließ sich bei n = 36 Patienten die kumulative Anzahl der Zigaretten-Packungsjahre (ein Packungsjahr beinhaltet das tägliche Rauchen von 20 Zigaretten über die Dauer von einem Jahr) ermitteln. Der Rauchkonsum betrug im Durchschnitt $43,7 \pm 19,9$ Packungsjahre. Der Median lag bei 40 Packungsjahren, das Minimum bei 12 und das Maximum bei 100 Packungsjahren. Als Raucher wurden Patienten klassifiziert, die bis zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung Zigaretten geraucht hatten. Exraucher bzw. ehemalige Raucher lagen vor, wenn in der Vergangenheit ein Rauchkonsum festzustellen war.

Somit bestand das Gesamt-Kollektiv ausschließlich aus Rauchern bzw. Exrauchern. Diese Beobachtung unterstützt die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für Lungenkrebs.

3.2. Tumormarker-Monitoring im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten

Zusätzlich zur Tumormarkerbestimmung bei Diagnosebeginn erfolgte ein Tumormarker-Monitoring (TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC) im weiteren Krankheitsverlauf. Die zeitliche Beobachtungsdauer des Krankheitsverlaufes variierte entsprechend der Klinik individuell für jeden Patienten. Durchschnittlich lag ein Beobachtungszeitraum von ca. sieben Monaten vor. Der kürzeste Zeitraum betrug vier Wochen, der längste 81 Wochen. Im zeitlichen Verlauf dieses Monitoring wurden die Tumormarker bestimmt. Durchschnittlich erfolgten 6,4 Tumormarkerbestimmungen pro Patient (Minimum zwei Blutentnahmen, Maximum 28 Blutentnahmen). Die Blutentnahmen zur Tumormarkerbestimmung erfolgten im Rahmen der notwendigen, klinischen Routineblutuntersuchungen.

Das Tumormarker-Monitoring umfaßte neben den Verlaufsuntersuchungen der Tumormarker auch den Vergleich mit der Therapie und dem Therapieeffekt. Die Tabelle 3.2. stellt die histologischen Tumortypen den angewandten Therapien gegenüber. Von $n = 53$ Patienten mit primärem Lungenkrebs wurden $n = 15$ Patienten mit einer primären, kurativen Zielsetzung operiert. Bei zwei Patienten schloß sich eine konsolidierende lokale Bestrahlung und bei einem Patienten (kleinzelliges Karzinom) eine ACO-Chemotherapie (Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin) an. Eine primäre Polychemotherapie erhielten $n = 12$ Patienten. Es wurden folgende Zytostatikakombinationen verwendet: Navelbine / Carboplatin ($n = 3$), Carboplatin / Etoposid ($n = 3$), Doxorubicin / Cyclophosphamid / Vincristin ($n = 1$), Etoposid / Cyclophosphamid / Vincristin ($n = 1$), Paclitaxel / Carboplatin ($n = 1$), Epirubicin / Cyclophosphamid / Vincristin ($n = 1$), Gemcitabin / Cisplatin ($n = 1$) und Gemzar ($n = 1$). Bei $n = 18$ Patienten erfolgte eine kombinierte Polychemotherapie mit lokaler, palliativer oder konsolidierende Schädelbestrahlung. In Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp kamen folgende Zytostatikakombinationen zum Einsatz: Epi-Adriamycin / Cyclophosphamid / Vincristin ($n = 4$), Navelbine / Carboplatin ($n = 1$), Doxorubicin / Cyclophosphamid / Vincristin ($n = 1$), Carboplatin / Taxol ($n = 4$), Etoposid / Cyclophosphamid / Vincristin ($n = 1$) und Carboplatin / Etoposid ($n = 7$). Die Strahlentherapie richtete sich bei $n = 15$ Patienten auf den lokalen Tumorbefund (4 von 15 Patienten erhielten eine zusätzliche konsolidierender Schädelbestrahlung). Bei $n = 3$ Patienten wurde in Kombination zur Polychemotherapie eine palliative Bestrahlung von Gehirn- und Knochenfiliae durchgeführt. Aufgrund funktioneller Inoperabilität erhielten $n = 3$ Patienten eine reine lokale Bestrahlungstherapie und ein Patient eine palliative Radiotherapie bei

zerebraler Metastase. Bei vier Patienten wurden keine tumorspezifischen Therapien durchgeführt. Davon waren drei Patienten präfinal und ein Patient zeigte nach umfassender Aufklärung keine Compliance für eine hochpotente Therapie.

Bis auf einen Patienten wurde bei allen anderen Patienten im Stadium I und II eine kurativ-intentionierten Operation durchgeführt. Lediglich ein Patient war aufgrund einer eingeschränkten Lungenfunktionsanalyse inoperabel und erhielt eine Bestrahlungstherapie.

Alle Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom unterzogen sich einer Polychemotherapie. Bei einem Patienten war eine Operation vorgeschaltet und bei n = 13 Patienten kam eine Strahlentherapie hinzu.

3.2. Therapieplan der Lungenkrebspatienten

Bronchialkarzinome	n	primäre Operation	Polychemotherapie	Bestrahlung	kombinierte Polychemotherapie mit Bestrahlung	keine tumorspezifische Therapie
GESAMT-KOLLEKTIV	53	15	12	4	18	4
Nichtkleinzellige Karzinome	33	14	6	4	5	4
Adenokarzinome	13	4	5	1	1	2
Plattenepithelkarzinome	15	8	1	2	3	1
sonstige NSCLC	5	2	0	1	1	1
Kleinzellige Karzinome *	20	1	6	0	13	0
Stadium I	6	5	0	1	0	0
Stadium II	3	3	0	0	0	0
Stadium III	15	5	2	2	4	2
Stadium IV	9	1	4	1	1	2
limited disease	9	1	3	0	5	0
extensive disease	11	0	3	0	8	0

n = Patientenzahl

sonstige NSCLC: n = 1 großzelliges Karzinom, n = 1 Mukoepidermoidkarzinom, n = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

**Kleinzellige Karzinome: n = 16 kleinzellige Karzinome sowie n = 4 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt*

3.3. Therapieeffekt im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten

Die Wirkung der angewandten Therapie (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung) auf den Tumor wurde als Therapieeffekt bezeichnet. Die Verifikation des Therapieeffekts erfolgte mittels Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen, Sonographie des Abdomens, Spiral-CT des Thorax und des Oberbauches, Kopf-CT oder Skelettszintigraphie. Als Therapieeffekt ließ sich eine Tumorremission, -progression oder ein stabiler Krankheitsverlauf feststellen. Die komplette Remission umfaßte das Verschwinden aller nachweisbarer Tumorparameter durch zwei Kontrolluntersuchungen, die mindestens vier Wochen auseinander lagen. Die partielle Remission beschrieb den Rückgang der Tumorausdehnung um mindestens 50 % über eine Dauer von mindestens vier Wochen. Unter Tumorprogreß (bzw. Rezidiv) war eine neue Tumormanifestation oder die Zunahme bestehenden Tumorgewebes zu verstehen. Ein stabiler Krankheitsverlauf wies keine signifikante Änderung der Tumorausdehnung über mindestens vier Wochen auf, d.h. keine meßbare Größenänderung, eine Abnahme um weniger als 50 % oder eine Zunahme um weniger als 25 %.

In unseren Untersuchungen erwies sich der therapeutische Einsatz bei $n = 30$ Patienten mit Lungenkrebs vorläufig als Erfolg versprechend (s. Tabelle 3.3.). Im Mittel zeigte sich in den ersten 20 Wochen nach Therapiebeginn eine partielle oder komplette Tumorremission. Ineffektiv erwies sich die Therapie bei $n = 12$ Patienten, bei denen sich eine Tumorprogression ausbildete. Die Tumorprogression ging vorwiegend mit den fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadium IV bzw. „extensive disease“-Stadium) einher. Der therapeutische Einsatz konnte bei $n = 11$ Patienten die Tumorprogression vorläufig aufhalten, so daß der Krankheitsverlauf zunächst stabil blieb. Am häufigsten lag ein stabiler Krankheitsverlauf im Stadium III vor.

Nach der 50. Beobachtungswoche kam es bei 21 von 41 Patienten mit anfänglicher Tumorremission oder stabilem Krankheitsverlauf zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei $n = 5$ operierten Patienten trat nach durchschnittlich $22,2 \pm 13,2$ Wochen ein Rezidiv auf. Bei $n = 10$ Patienten schlug die anfängliche Tumorremission in eine Tumorprogression um. Bei $n = 6$ Patienten mit zunächst stabilem Krankheitsverlauf wuchs der Lokalbefund oder es traten Fernmetastasen auf.

Während des Tumormarker-Monitoring verstarben $n = 13$ Patienten an den Folgen des fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms.

Tabelle 3.3. Therapieeffekt der Lungenkrebspatienten in den ersten 20 Wochen

Bronchialkarzinome	n	Tumorregression	Tumorprogression	stabiler Krankheitsverlauf
GESAMT-KOLLEKTIV	53	30	12	11
Nichtkleinzellige Karzinome	33	17	7	9
Adenokarzinome	13	5	4	4
Plattenepithel-karzinome	15	10	2	3
sonstige NSCLC	5	2	1	2
Kleinzellige Karzinome*	20	13	5	2
Stadium I	6	5	1	0
Stadium II	3	3	0	0
Stadium III	15	7	2	6
Stadium IV	9	2	4	3
limited disease	9	8	0	1
extensive disease	11	5	5	1
Operation	15	15	0	0
Radiatio und/oder Polychemotherapie	34	15	9	10
keine tumorspezifische Therapie	4	0	3	1

n = Patientenzahl

Tumorregress = partielle und komplette Regression

sonstige NSCLC: n = 1 großzelliges Karzinom, n = 1 Mukoepidermoidkarzinom, n = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

**Kleinzellige Karzinome: n = 16 kleinzellige Karzinome sowie n = 4 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt*

3.4. Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen

Gesamtkollektiv

Das Patientenkollektiv mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen setzte sich aus n = 26 Patienten (16 Männern und 10 Frauen) zusammen (s. Tabelle 3.4.). Mikrobiologisch konnten achtzehn Tuberkulosen gesichert werden. Ein Patient hatte röntgenologisch eine Silikose, daher erfolgte die Anzeige nach BK Nr. 4102. Fünf Patienten waren an einer (Pleuro-) Pneumonie und drei Patienten an einem Pleuraempyem erkrankt.

Alter

Das Alter des jüngsten Patienten betrug 23 Jahre, das des ältesten 86 Jahre. Beide waren an Lungentuberkulose erkrankt. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Tuberkulose (Median von 55 Jahre) lag deutlich unter dem der Patienten mit einer (Pleuro-) Pneumonie oder einem Empyem (Median von 65 Jahren).

Arbeitsanamnese

Bei n = 3 Patienten konnten Asbeststaub- oder Quarzstaub-Einwirkungen ermittelt werden. Bei einem Patienten erfolgte die BK-Anzeige Nr. 4102 wegen begründeten Verdachts einer Siliko-Tuberkulose. Bei den übrigen n = 23 Patienten ließen sich keine Humankanzerogene im Arbeitsumfeld feststellen.

Rauchgewohnheiten

Als konkurrierender Faktor wurde das Rauchverhalten ermittelt. Es lagen n = 10 Raucher, n = 11 Nieraucher und n = 4 Exraucher vor. Die kumulative Zigarettenrauch-Dosis betrug zwischen sechs und 120 Packungsjahren (vgl. Tabelle 3.4)

Tabelle 3.4. Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen

Entzündliche Lungen- u. Pleuraerkrankungen	n	Alter				Geschlecht		Rauchverhalten			
		Min.	Max.	Median	$x \pm s$	M	W	Nie-R.	Ex-R.	R.	PJ
GESAMT-KOLLEKTIV	26	23	86	56	54,8 ±16,4	16	10	10	4	11	25
Tuberkulose	18	23	86	55	51,8 ±18,6	11	7	8	2	8	2
(Pleuro-) Pneumonie oder Empyem	8	51	69	65	61,8 ±6,7	7	1	3	2	2	2

n = Patientenzahl

Min. = Minimum, Max. = Maximum

$x \pm s$ = Mittelwert mit Standardabweichung

M = männlich, W = weiblich

Nie-R. = Nieraucher, Ex-R. = ehemalige Raucher, R. = Raucher, PJ = Packungsjahre (Angabe als Median)

3.5. TU M2-PK-Monitoring im Krankheitsverlauf von Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen

Die TU M2-PK-Bestimmung erfolgte zu Diagnosebeginn sowie im weiteren Krankheitsverlauf. Die zeitliche Beobachtungsdauer des Krankheitsverlaufes variierte entsprechend der Klinik individuell für jeden Patienten. Durchschnittlich lag ein Beobachtungszeitraum von ca. 11 Wochen ($11,2 \pm 3,0$ Wochen) bei den Tuberkulosepatienten und von ca. vier Wochen bei den Patienten mit einer (Pleuro-) Pneumonie oder einem Empyem vor. Im zeitlichen Verlauf dieses Monitoring wurde die TU M2-PK bestimmt. Durchschnittlich erfolgten vier ($4,1 \pm 1,4$) TU M2-PK-Bestimmungen pro Tuberkulosepatient und zwei TU M2-PK-Bestimmungen ($2,1 \pm 0,4$) pro Patienten mit einer (Pleuro-) Pneumonie oder einem Empyem. Die Blutentnahmen zur Tumormarkerbestimmung erfolgten im Rahmen der notwendigen, klinischen Routineblutuntersuchungen.

Das Tumormarker-Monitoring umfaßte neben den Verlaufsuntersuchungen von TU M2-PK auch den Vergleich mit der Therapie und dem Therapieeffekt. Patienten mit einer Lungentuberkulose erhielten eine Mehrfachkombination von Antituberkulotika: n = 10 Isoniazid / Ethambutol / Pyrazinamid / Rifampicin / Streptomycin, n = 3 Isoniazid / Ethambutol / Pyrazinamid, n = 1 Isoniazid / Pyrazinamid / Rifampicin, n = 1 Isoniazid / Ethambutol, n = 1 Isoniazid / Ethambutol / Pyrazinamid / Rifampicin, n = 2 Isoniazid / Ethambutol / Pyrazinamid / Streptomycin. Patienten mit Pleuropneumonie wurden entsprechend dem Antibiogramm bakterizid bzw. bakteriostatisch behandelt. Eine zusätzliche Drainagebehandlung erhielten die Patienten mit einem Pleuraempyem.

Die Wirkung der angewandten Therapie auf die Erkrankung wurde als Therapieeffekt bezeichnet. Die Verifikation des Therapieeffekts erfolgte mittels Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen, Spiral-CT des Thorax, Sputumzytologie oder Labor- und klinischen Parametern.

4. Materialgewinnung und Methodik der Tumormarkerbestimmung

4.1. Blutentnahmen, Probenaufbereitung und -lagerung

Die Blutentnahmen erfolgten bei allen Patienten nach mündlichem Einverständnis im Rahmen der erforderlichen klinischen Routineuntersuchungen.

Über das liegende Venenpunktionsbesteck wurden ca. 3 ml Blut in EDTA-Monovetten und ca. 10 ml Vollblut in Serum-Monovetten ohne Antikoagulantien gewonnen und innerhalb von 2 Stunden (Aufbewahrung bei Zimmertemperatur) bis maximal 8 Stunden (Lagerung im Kühlschrank) bei 3.000g über 5 Minuten zentrifugiert.

Das überstehende Plasma bzw. Serum wurde abpipetiert. Anschließend erfolgte die Aliquotierung und Lagerung der Proben bis zu den Analysen bei minus 18 Grad Celsius im Gefrierschrank.

4.2. Nachweis der Pyruvatkinase Typ Tumor M2 (TU-M2-PK) im Plasma

Der Nachweis der TU-M2-PK im Plasma erfolgt mittels einem Enzyme-linked Immunosorbent Assay = ELISA (ScheBo[®].Tech, Gießen) in 96-Loch Mikrotiterplatten. Der Test basiert auf der Verwendung monoklonaler Antikörper, die spezifisch für die TU-M2-PK sind und nicht mit den anderen Isoenzymen der Pyruvatkinase (Typ L, R, M1 und M2-Wildtyp) reagieren. Die ELISA-Platte ist mit einem monoklonalen Antikörper beschichtet, der nur das Isoenzym der humanen Pyruvatkinase Typ Tumor M2 erkennt. Die TU M2-PK aus EDTA-Plasma-Proben bzw. -Standards wird durch Bindung am Antikörper immobilisiert. Als Probenmaterial dient humanes EDTA-Plasma. 10 µl Plasma werden mit dem mitgelieferten Proben-/Waschpuffer (phosphatgepufferte Kochsalzlösung mit Detergens, pH 7,2) im Verhältnis 1:100 verdünnt und hiervon jeweils 50µl nebeneinander als Doppelwerte in die Vertiefungen pipettiert. Die Standards sowie die Kontrollen werden in 300 µl Proben-/Waschpuffer verdünnt. Nach einer Inkubation über 60 Minuten bei Raumtemperatur erfolgen drei Waschschrte mit jeweils 200 µl Proben-/Waschpuffer. Anschließend erfolgt die 60-minütige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem zweiten monoklonalem Antikörper gegen die Tumor M2-PK. Hierzu werden 50 µl des 1:100 verdünnten biotinylierten Antikörpers pro

Vertiefung zugegeben. Dieser Antikörper ist mit Biotin markiert und reagiert in der nächsten Inkubation mit dem Konjugat von Peroxidase (POD) und Streptavidin. Nach dreimaligem Waschen (s.o.) wird 50 µl POD-Streptavidin (1:400 verdünnt in wässriger Lösung) hinzugegeben und 30 Minuten abgedunkelt bei Raumtemperatur inkubiert. Die Peroxidase ihrerseits ist in der Lage, das Substrat 2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure)-Diammoniumsalz (ABTS) zu oxidieren. Oxidiertes ABTS wird photometrisch bestimmt. Für die Farbreaktion werden 100 µl gebrauchsfertige Substratlösung (ABTS in wässriger Lösung) zugegeben und erneut 30 Minuten abgedunkelt bei Raumtemperatur inkubiert. Das Abstoppen der Farbreaktion erfolgt durch Zugabe von 100 ml Stopplösung (wässrige alkalische Lösung). Gemessen wird mittels Photometer der Firma Bibbi Dunn (Asbach) bei 405 nm zwischen 5 und 30 Minuten nach Zugabe der Stopplösung. Wird gegen eine Referenzwellenlänge gemessen, beträgt diese 492 nm.

Nach Subtraktion des Blank-Mittelwertes ist der Mittelwert der Absorption der Doppelwerte zu berechnen. Die Konzentration der Standards wird gegen ihre Absorption aufgetragen (log-log-Skaleneinteilung) = Standardkurve. Die Konzentrationen berechnen sich anhand einer Eichkurve mit gebrauchsfertigen Standards (5, 15, 40 und 100 U/ml). Eine gebrauchsfertige Kontrolle mit 20 U/ml wird als Interassay-Kontrolle jeweils mitgetestet. Sämtliche EDTA-Plasma Proben sowie die Kontrollen erfolgen in Doppelbestimmung. Bei Abweichung beider Meßwerte um mehr als 10 % werden die Patientenproben erneut analysiert. Sind die Standards oder Kontrollen betroffen, werden sämtliche Messungen mittels neuem Testkit wiederholt. Die Intraassay-Varianz ist durch 20-fache Bestimmung von 6 Proben (10-88 U/ml) zu ermitteln. Der mittlere Variationskoeffizient liegt bei 3,5 % (2,4-7,0 %).

Die Interassay-Varianz wird anhand dieser 6 Proben, die an 10 verschiedenen Tagen bestimmt werden, berechnet. Der mittlere Variationskoeffizient liegt bei 5,3 % (3,3 - 7,5 %). Der Testkit erlaubt die zuverlässige Bestimmung der Tumor M2-PK im Meßbereich von 5-100 U/ml Plasma. Bei höheren Konzentrationen werden die zu analysierenden Proben erneut 1 : 5 verdünnt. Tumor M2-PK ist aus Stabilitätsgründen im Plasma zu bestimmen [Hugo et al. 1999].

Die Haltbarkeit der Plasmaproben beträgt bei 4° C 3 Tage, bei -20 ° C 1 Jahr [ScheBo®.Tech 1998].

Referenzkonzentration für TU-M2-PK

Laut Herstellerangaben [ScheBo[®].Tech 1998] liegen TU-M2-PK Konzentrationen $\leq 15,0$ U/ml im Normalbereich. Dies entspricht einer Spezifität von 90 %. Als Kontrollgruppe sind n = 393 Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen herangezogen worden.

4.3. Bestimmung von CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC und CRP im Serum

Die Messungen der Tumormarker CEA, CYFRA-21-1, NSE, SCC und von CRP erfolgten im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Justus-Liebig-Universität, Gießen (Leiter: Prof. Dr. Dr. N. Katz).

Die Tumormarker CEA, CYFRA-21-1 und NSE wurden im Serum unter Benutzung der Reagenzien der Firma Roche[®] Diagnostica Mannheim auf einem ES 600 ELISA Analyzer (Roche[®], Mannheim) gemessen.

Die Bestimmung des Tumormarkers SCC erfolgte mit einem MEIA Testsystem unter Anwendung eines IMX-Analyzer (Abbott[®], Wiesbaden).

Die Messung des Entzündungsparameter CRP wurde mit einem Immunoassay-System am Hitachi 917 (Roche[®], Mannheim) bestimmt.

5. Ergebnisse

5.1. Markerkonzentrationen vor therapeutischer Intervention bei Lungenkrebspatienten

Nach histologischer Verifikation der Diagnose Lungenkrebs erfolgte vor Behandlungsbeginn bei n = 53 Patienten die Tumormarkerbestimmung von TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC. Außerdem wurde bei n = 47 (von 53) Patienten der Entzündungsparameter CRP bestimmt. Den histologischen Tumortypen und -stadien werden in den Tabellen 5.1. - 5.6. die gemessenen Markerkonzentrationen gegenübergestellt.

Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK)

Die Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) wurde vor therapeutischer Intervention mit durchschnittlich 25,7 U/ml ermittelt (s. Tabelle 5.1.). Die niedrigste Konzentration von 1,5 U/ml lag bei einem kleinzelligen Karzinom vor. Die höchste Konzentration von 157,5 U/ml wurde bei einem Adenokarzinom gemessen. Der Median betrug im Gesamt-Kollektiv 17,4 U/ml. Im Median zeigten die nichtkleinzelligen Karzinome (19,3 U/ml) signifikant ($p = 0,002$) höhere Konzentrationen als die kleinzelligen Karzinome (11,2 U/ml).

Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen betragen die Konzentrationen vor therapeutischer Intervention minimal 5,2 U/ml (Stadium II bzw. III) und erreichten maximal 157,5 U/ml (Stadium III).

Bei den kleinzelligen Karzinomen wurde die niedrigste Konzentration (1,5 U/ml) im „limited disease“-Stadium und die höchste Konzentration (85,1 U/ml) im „extensive disease“-Stadium gemessen. Der Durchschnitt der TU M2-PK-Konzentrationen beim kleinzelligen Karzinom im „extensive disease“-Stadium betrug 23,5 U/ml und lag nur geringfügig unter dem Durchschnitt der nichtkleinzelligen Karzinome im Stadium IV (26,5 U/ml).

Die Klassifikation der Bronchialkarzinome nach dem histologischen Tumortyp ließ einen signifikanten Konzentrationsunterschied zwischen den nichtkleinzelligen und den kleinzelligen Karzinomen erkennen. Die nichtkleinzelligen Karzinome zeigten signifikant ($p = 0,002$) höhere TU M2-PK-Konzentrationen als die kleinzelligen Karzinome. In der Gruppe der nichtkleinzelligen Karzinome hatten die Adenokarzinome (durchschnittlich $39,2 \pm 40,3$ U/ml) signifikant ($p = 0,019$) höhere Konzentrationen als die kleinzelligen Karzinome (durchschnittlich $20,1 \pm 21,0$ U/ml). Die Gliederung in das Tumorstadium I-IV der nichtkleinzelligen Karzinome bzw. in das „limited- und extensive disease“-Stadium der

kleinzelligen Karzinome ergab bei großer Streubreite der Meßergebnisse keine signifikanten Konzentrationsunterschiede.

Tabelle 5.1. TU M2-PK vor therapeutischer Intervention

Bronchialkarzinome	TU M2-PK [U/ml]					p (Signifikanz)
	n	Minimum	Maximum	Median	$\bar{x} \pm s$	
GESAMTKOLLEKTIV	53	1,5	157,5	17,4	25,7 ± 26,0	
						gegenüber kleinzelligen Karzinomen
Nichtkleinzellige Karzinome	33	5,2	157,5	19,3	29,2 ± 28,4	0,002
Adenokarzinome	13	5,2	157,5	23,3	39,2 ± 40,3	0,019
Plattenepithelkarzinome	15	5,2	49,9	17,7	22,7 ± 14,0	0,105
Sonstige NSCLC	5	6,6	51,6	14,3	22,6 ± 18,3	0,165
Kleinzellige Karzinome	20	1,5	85,1	11,2	20,1 ± 21,0	-
						gegenüber Stadium I
Stadium I	6	6,6	57,9	38,8	34,8 ± 19,7	-
Stadium II	3	5,2	36,7	6,1	16,0 ± 17,9	0,092
Stadium III	15	5,2	157,5	19,3	31,2 ± 36,8	0,312
Stadium IV	9	6,9	72,3	17,4	26,5 ± 20,6	0,480
						gegenüber limited disease
limited disease	9	1,5	57,5	9,6	16,0 ± 16,7	-
extensive disease	11	4,4	85,1	17,3	23,5 ± 24,0	0,595

n = Patientenzahl

$\bar{x} \pm s$ = Mittelwert mit Standardabweichung

sonstige NSCLC: *n* = 1 großzelliges Karzinom, *n* = 1 Mukoepidermoidkarzinom, *n* = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

Kleinzellige Karzinome: *n* = 16 kleinzellige Karzinome sowie *n* = 4 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt

Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) wurde vor therapeutischer Intervention mit durchschnittlich 28,8 ng/ml ermittelt (s. Tabelle 5.2.). Die niedrigste Konzentration (0,5 ng/ml) lag bei einem Plattenepithelkarzinom vor. Die höchste Konzentration wurde bei einem Adenokarzinom (640,0 ng/ml) gemessen. Der Median betrug im Gesamt-Kollektiv 6,6 ng/ml. Die kleinzelligen Karzinome zeigten im Median (4,8 ng/ml) niedrigere Konzentrationen als die nichtkleinzelligen Karzinome (8,7 ng/ml).

Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen betragen die Konzentrationen vor therapeutischer Intervention minimal 0,5 ng/ml (Stadium I) und erreichten maximal 640,0 ng/ml (Stadium IV).

Der Durchschnitt der CEA-Konzentrationen lag beim kleinzelligen Karzinom im „extensive disease“-Stadium bei 8,6 ng/ml und damit erheblich niedriger als der Durchschnitt der nichtkleinzelligen Karzinome im Stadium IV (101,9 U/ml).

Die Klassifikation der Bronchialkarzinome nach dem histologischen Tumortyp ermittelte einen signifikanten Konzentrationsunterschied zwischen den Adenokarzinomen und den kleinzelligen Karzinomen. Die Adenokarzinome wiesen signifikant ($p = 0,015$) höhere

Konzentrationen (durchschnittlich $71,4 \pm 173,6$ ng/ml) als die kleinzelligen Karzinome (durchschnittlich $8,6 \pm 10,3$ ng/ml) auf. Zwischen den CEA-Konzentrationen im Tumorstadium I-IV der nichtkleinzelligen Karzinome oder dem „limited- und extensive disease“-Stadium der kleinzelligen Karzinome ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Tabelle 5.2. CEA vor therapeutischer Intervention

Bronchialkarzinome	n	CEA [ng/ml]				p (Signifikanz)
		Minimum	Maximum	Median	$\bar{x} \pm s$	
GESAMTKOLLEKTIV	53	0,5	640,0	6,6	28,8 ± 92,3	
						gegenüber kleinzelligen Karzinomen
Nichtkleinzellige Karzinome	33	0,5	640,0	8,7	41,1 ± 115,7	0,261
Adenokarzinome	13	4,7	640,0	12,0	71,4 ± 173,6	0,015
Plattenepithelkarzinome	15	0,5	222,0	7,2	27,1 ± 56,5	0,373
Sonstige NSCLC	5	1,0	10,3	3,4	4,0 ± 3,7	0,257
Kleinzellige Karzinome	20	1,3	38,9	4,8	8,6 ± 10,3	-
						gegenüber Stadium I
Stadium I	6	0,5	113,0	8,0	26,1 ± 43,3	-
Stadium II	3	2,3	56,8	24,1	27,7 ± 27,4	0,605
Stadium III	15	1,0	67,7	5,9	13,9 ± 17,9	0,785
Stadium IV	9	1,9	640,0	10,1	101,9 ± 213,9	0,556
						gegenüber limited disease
limited disease	9	2,1	38,9	5,8	8,5 ± 11,6	-
extensive disease	11	1,3	31,8	3,1	8,6 ± 9,6	0,732

n = Patientenzahl

$\bar{x} \pm s$ = Mittelwert mit Standardabweichung

sonstige NSCLC: *n* = 1 großzelliges Karzinom, *n* = 1 Mukoepidermoidkarzinom, *n* = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

Kleinzellige Karzinome: *n* = 16 kleinzellige Karzinome sowie *n* = 4 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt

Zytokeratin-19-fragment (CYFRA 21-1)

Das Zytokeratin-19-fragment (CYFRA 21-1) wurde vor therapeutischer Intervention mit durchschnittlich 6,4 ng/ml ermittelt (s. Tabelle 5.3.). Die niedrigste Konzentration (0,7 ng/ml) lag bei einem kleinzelligen Karzinom vor. Die höchste Konzentration wurde erwartungsgemäß bei einem nichtkleinzelligen Karzinom (56,4 ng/ml) gemessen. Im Median (5,7 ng/ml) zeigten die nichtkleinzelligen Karzinome signifikant ($p = 0,005$) höhere Konzentrationen als die kleinzelligen Karzinome (3,2 ng/ml).

Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen betragen die Konzentrationen vor therapeutischer Intervention minimal 1,4 ng/ml (Stadium II) und erreichten maximal 56,4 ng/ml (Stadium III). Bei den kleinzelligen Karzinomen wurde unabhängig vom Tumorstadium die niedrigste (0,7 ng/ml) und die höchste Konzentration (10,2 ng/ml) im „extensive disease“-Stadium gemessen. Der Durchschnitt der CYFRA 21-1-Konzentrationen beim kleinzelligen Karzinom

im „extensive disease“-Stadium betrug 4,5 ng/ml und lag damit deutlich unter dem Durchschnitt der nichtkleinzelligen Karzinome im Stadium IV (8,6 ng/ml).

Die Klassifikation der Bronchialkarzinome nach dem histologischen Tumortyp ermittelte einen signifikanten Konzentrationsunterschied zwischen den nichtkleinzelligen und den kleinzelligen Karzinomen. Die nichtkleinzelligen Karzinome (durchschnittlich $7,9 \pm 9,6$ ng/ml) wiesen signifikant ($p = 0,005$) höhere Konzentrationen als die kleinzelligen Karzinome (durchschnittlich $4,0 \pm 2,7$ ng/ml) auf. In der Gruppe der nichtkleinzelligen Karzinome zeigten die Plattenepithelkarzinome (durchschnittlichen $5,8 \pm 2,5$ ng/ml) signifikant ($p = 0,013$) höhere Konzentrationen als die kleinzelligen Karzinome (durchschnittlich $4,0 \pm 2,7$ ng/ml). Die Gliederung in das Tumorstadium I-IV der nichtkleinzelligen Karzinome bzw. in das „limited- und extensive disease“-Stadium der kleinzelligen Karzinome ergab keine signifikanten Konzentrationsunterschiede.

Tabelle 5.3. CYFRA 21-1 vor therapeutischer Intervention

Bronchialkarzinome	n	CYFRA 21-1 [ng/ml]				p (Signifikanz)
		Minimum	Maximum	Median	$\bar{x} \pm s$	
GESAMTKOLLEKTIV	53	0,7	56,4	4,4	6,4 ± 8,0	
						gegenüber kleinzelligen Karzinomen
Nichtkleinzellige Karzinome	33	1,4	56,4	5,7	$7,9 \pm 9,6$	0,005
Adenokarzinome	13	1,4	18,9	4,3	$7,0 \pm 5,5$	0,392
Plattenepithelkarzinome	15	2,0	11,5	5,7	$5,8 \pm 2,5$	0,013
Sonstige NSCLC	5	3,3	56,4	5,9	$16,8 \pm 22,6$	0,044
Kleinzellige Karzinome	20	0,7	10,2	3,2	$4,0 \pm 2,7$	-
						gegenüber Stadium I
Stadium I	6	3,0	9,6	6,4	$6,5 \pm 2,2$	-
Stadium II	3	1,4	7,9	7,5	$5,6 \pm 3,6$	0,796
Stadium III	15	2,0	56,4	4,3	$8,5 \pm 13,6$	0,259
Stadium IV	9	2,7	18,9	6,7	$8,6 \pm 6,0$	0,723
						gegenüber limited disease
limited disease	9	0,7	6,7	3,1	$3,1 \pm 2,0$	-
extensive disease	11	0,7	10,2	3,9	$4,5 \pm 3,2$	0,305

n = Patientenzahl

$\bar{x} \pm s$ = Mittelwert mit Standardabweichung

sonstige NSCLC: n = 1 großzelliges Karzinom, n = 1 Mukoepidermoidkarzinom, n = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

Kleinzellige Karzinome: n = 16 kleinzellige Karzinome sowie n = 4 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt

Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Die Konzentrationen der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) lagen zwischen 0,8 ng/mg und 150 ng/ml vor therapeutischer Intervention. Die höchste Konzentration wurde bei einem kleinzelligen Karzinom gemessen (s. Tabelle 5.4.). Im Median (17,8 ng/ml) zeigten die

kleinzelligen Karzinome erwartungsgemäß signifikant ($p = 0,0009$) höhere Konzentrationen als die nichtkleinzelligen Karzinom (Median von 6,9 ng/ml).

Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen betragen die Konzentrationen vor therapeutischer Intervention minimal 0,8 ng/ml (Stadium II) und erreichten maximal 11,8 ng/ml (Stadium III). Beim kleinzelligen Karzinom wurde die niedrigste Konzentration (4,8 ng/ml) im „limited disease“-Stadium und die höchste Konzentration (150,0 ng/ml) im „extensive disease“-Stadium gemessen. Der Durchschnitt der NSE-Konzentrationen beim kleinzelligen Karzinom im „extensive disease“-Stadium betrug 50,1 ng/ml und lag damit über dem Durchschnitt der nichtkleinzelligen Karzinome im Stadium IV (8,5 ng/ml).

Die Klassifikation der Bronchialkarzinome nach dem histologischen Tumortyp ermittelte signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den nichtkleinzelligen und den kleinzelligen Karzinomen. Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom zeigten signifikant ($p = 0,0009$) höhere NSE-Konzentrationen als Patienten mit einem nichtkleinzelligen Karzinom. Die Gliederung in das Tumorstadium I-IV der nichtkleinzelligen Karzinome ließ keine signifikanten Konzentrationsunterschiede erkennen. Allerdings wiesen die kleinzelligen Karzinome signifikant ($p = 0,0056$) höhere NSE-Konzentrationen im „extensive disease“-Stadium gegenüber dem „limited disease“-Stadium auf.

Tabelle 5.4. NSE vor therapeutischer Intervention

Bronchialkarzinome	n	NSE [ng/ml]				p (Signifikanz)
		Minimum	Maximum	Median	$x \pm s$	
GESAMTKOLLEKTIV	53	0,8	150,0	9,8	17,4 ± 24,7	
						gegenüber kleinzelligen Karzinomen
Nichtkleinzellige Karzinome	33	0,8	15,4	6,9	7,9 ± 3,5	0,0009
Adenokarzinome	13	0,8	15,0	9,8	9,1 ± 3,9	0,0091
Plattenepithelkarzinome	15	3,9	14,0	6,7	6,9 ± 2,7	0,0003
Sonstige NSCLC	5	4,5	15,4	6,2	8,2 ± 4,1	0,2580
Kleinzellige Karzinome	20	4,8	150,0	17,8	33,1 ± 35,1	-
						gegenüber Stadium I
Stadium I	6	6,2	14,1	6,9	8,0 ± 3,0	-
Stadium II	3	0,8	8,6	3,9	4,4 ± 3,9	0,3017
Stadium III	15	4,0	15,4	7,2	8,3 ± 3,6	0,8456
Stadium IV	9	4,6	15,0	8,7	8,5 ± 3,4	1,0001
						gegenüber limited disease
limited disease	9	4,8	20,0	12,3	12,4 ± 5,0	-
extensive disease	11	7,6	150,0	47,0	50,1 ± 40,2	0,0056

n = Patientenanzahl

$x \pm s$ = Mittelwert mit Standardabweichung

sonstige NSCLC: n = 1 großzelliges Karzinom, n = 1 Mukoepidermoidkarzinom, n = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

Kleinzellige Karzinome: n = 16 kleinzellige Karzinome sowie n = 4 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt

Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC)

Das Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) wurde vor therapeutischer Intervention mit durchschnittlich 1,9 ng/ml ermittelt (s. Tabelle 5.5.). Die niedrigste Konzentration (0,1 ng/ml) lag bei einem kleinzelligen Karzinom vor. Die höchste Konzentration wurde bei einem nichtkleinzelligen Karzinom (13,4 ng/ml) gemessen. Im Median zeigten die kleinzelligen Karzinome (0,6 ng/ml) niedrigere Konzentrationen als die nichtkleinzelligen Karzinome (0,9 ng/ml).

Bei den kleinzelligen Karzinomen lag das Minimum (0,1 ng/ml) und das Maximum (11,2 ng/ml) der SCC-Konzentrationen im „limited disease“-Stadium.

Der Durchschnitt der SCC-Konzentrationen beim kleinzelligen Karzinom war sowohl im „limited disease“-Stadium als auch im „extensive disease“-Stadium niedriger als der der nichtkleinzelligen Karzinome im Stadium IV.

Die Klassifikation der Bronchialkarzinome nach dem histologischen Tumortyp ermittelte einen signifikanten Konzentrationsunterschied zwischen den Plattenepithelkarzinomen und den kleinzelligen Karzinomen. Die Plattenepithelkarzinome zeigten (durchschnittlich $3,2 \pm 3,3$ ng/ml) signifikant höhere Konzentrationen ($p = 0,014$) als die kleinzelligen Karzinome (durchschnittlich $1,2 \pm 2,4$ ng/ml). Die Gliederung in das Tumorstadium I-IV der nichtkleinzelligen Karzinome bzw. in das „limited- und extensive disease“-Stadium der kleinzelligen Karzinome ergab hingegen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede.

Tabelle 5.5. SCC vor therapeutischer Intervention

Bronchialkarzinome	SCC [ng/ml]					p (Signifikanz)
	n	Minimum	Maximum	Median	$x \pm s$	
GESAMTKOLLEKTIV	53	0,1	13,4	0,7	1,9 \pm 3,0	
						gegenüber kleinzelligen Karzinomen
Nichtkleinzellige Karzinome	33	0,2	13,4	0,9	2,3 \pm 3,2	0,064
Adenokarzinome	13	0,3	1,8	0,6	0,8 \pm 0,4	0,523
Plattenepithelkarzinome	15	0,2	11,4	2,6	3,2 \pm 3,3	0,014
Sonstige NSCLC	5	0,7	13,4	0,7	3,4 \pm 5,6	0,278
Kleinzellige Karzinome	20	0,1	11,2	0,6	1,2 \pm 2,4	-
						gegenüber Stadium I
Stadium I	6	0,4	4,7	2,2	2,3 \pm 1,7	-
Stadium II	3	1,2	9,4	2,4	4,3 \pm 4,4	0,606
Stadium III	15	0,4	13,4	0,9	2,0 \pm 3,3	0,310
Stadium IV	9	0,2	11,1	0,7	2,1 \pm 3,5	0,288
						gegenüber limited disease
limited disease	9	0,1	11,2	0,4	1,6 \pm 3,6	-
extensive disease	11	0,2	2,5	0,6	0,8 \pm 0,7	0,193

n = Patientenanzahl

$x \pm s$ = Mittelwert mit Standardabweichung

sonstige NSCLC: n = 1 großzelliges Karzinom, n = 1 Mukoepidermoidkarzinom, n = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

Kleinzellige Karzinome: n = 16 kleinzellige Karzinome sowie n = 4 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt

C-Reaktives-Protein (CRP)

Das C-Reaktive-Protein (CRP) wurde vor therapeutischer Intervention mit durchschnittlich 20,9 mg/l ermittelt (s. Tabelle 5.6.). Die höchste Konzentration lag bei einem kleinzelligen Karzinom (127,9 mg/l) vor. Der Median betrug im Kollektiv 7,0 mg/l. Im Median (4,0 mg/l) zeigten die kleinzelligen Karzinome niedrigere Konzentrationen als die nichtkleinzelligen Karzinome (7,2 mg/l).

Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen lagen die Konzentrationen vor therapeutischer Intervention in sämtlichen Tumorstadien I-IV häufig unter 4,0 mg/l. Die Konzentrationen erreichten maximal 76,6 mg/l (Stadium IV).

Das Minimum und Maximum der kleinzelligen Karzinome wurde im „limited disease“-Stadium gemessen. Der Durchschnitt der CRP-Konzentrationen beim kleinzelligen Karzinom im „limited disease“-Stadium betrug 24,1 mg/l und lag damit unter dem Durchschnitt der nichtkleinzelligen Karzinome im Stadium IV (32,2 mg/l).

Die Klassifikation der Bronchialkarzinome nach dem histologischen Tumortyp ermittelte keinen signifikanten Konzentrationsunterschied zwischen den nichtkleinzelligen und den kleinzelligen Karzinomen. Dagegen konnte die Einteilung in die Tumorstadien folgende signifikante Konzentrationsunterschiede feststellen: im Stadium II der nichtkleinzelligen Karzinome (n = 2) lagen (durchschnittlich $4,0 \pm 0,0$ mg/l) signifikant ($p = 0,036$) niedrigere Konzentrationen als im Stadium I (durchschnittlich $20,7 \pm 22,3$ mg/l) vor. Einschränkend sei vermerkt, daß diese Daten auf einer geringen Fallzahl von n = 2 beruhen. Die weitere Einteilung in die Tumorstadien I-IV der nichtkleinzelligen Karzinome bzw. in das „limited- und extensive disease“-Stadium der kleinzelligen Karzinome ergab keine signifikanten Konzentrationsunterschiede.

Tabelle 5.6. CRP vor therapeutischer Intervention

Bronchialkarzinome	CRP [mg/l]*					p (Signifikanz)
	n	Minimum	Maximum	Median	$\bar{x} \pm s$	
GESAMTKOLLEKTIV	47	4,0	127,9	7,0	20,9 ± 27,1	
						gegenüber kleinzelligen Karzinomen
Nichtkleinzellige Karzinome	30	4,0	76,6	7,2	20,6 ± 23,0	0,319
Adenokarzinome	11	4,0	76,6	17,7	29,7 ± 26,3	0,141
Plattenepithelkarzinome	14	4,0	64,8	4,9	16,8 ± 22,0	0,614
Sonstige NSCLC	5	4,0	27,7	7,0	11,2 ± 10,0	0,764
Kleinzellige Karzinome	17	4,0	127,9	4,0	21,5 ± 34,0	-
						gegenüber Stadium I
Stadium I	6	4,0	63,2	12,1	20,7 ± 22,3	-
Stadium II	2	4,0	4,0	4,0	4,0 ± 0	0,036
Stadium III	13	4,0	55,4	7,2	15,2 ± 15,9	0,288
Stadium IV	9	4,0	76,6	21,0	32,2 ± 31,0	0,679
						gegenüber limited disease
limited disease	7	4,0	127,9	4,0	24,1 ± 46,1	-
extensive disease	10	4,0	63,6	4,0	19,6 ± 25,0	0,597

n = Patientenzahl

$\bar{x} \pm s$ = Mittelwert mit Standardabweichung

sonstige NSCLC: *n* = 1 großzelliges Karzinom, *n* = 1 Mukoepidermoidkarzinom, *n* = 3 nicht näher klassifizierte nichtkleinzellige Karzinome

Kleinzellige Karzinome: *n* = 14 kleinzellige Karzinome sowie *n* = 3 gemischte Karzinome, aufgrund der WHO-Klassifikation nach dem vorherrschenden Typ eines kleinzelligen Karzinoms eingeteilt

*Anmerkung: Einheit mg/l war technisch bedingt

Zusammenfassend lassen sich deutliche Konzentrationsunterschiede von TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC zwischen den nichtkleinzelligen und den kleinzelligen Karzinomen feststellen. Signifikant höhere Konzentrationen lagen bei den nichtkleinzelligen Karzinomen für TU M2-PK (und Adenokarzinom) und CYFRA 21-1 (und Plattenepithelkarzinom) sowie für CEA (nur Adenokarzinom) und SCC (nur Plattenepithelkarzinom) vor. Dagegen übertrafen bei den kleinzelligen Karzinomen die NSE-Konzentrationen signifikant die Konzentrationen der nichtkleinzelligen Karzinome. NSE wies außerdem im „extensive disease“-Stadium signifikant höhere Konzentrationen als im „limited disease“- Stadium auf.

5.2. Einsatz von Tumormarkern zur Überprüfung des Therapieeffekts bei Lungenkrebspatienten

Die Tumormarker TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC wurden bei n = 53 Patienten und der Entzündungsparameter CRP exemplarisch bei n = 31 Patienten mit primärem Bronchialkarzinom vor und nach therapeutischer Intervention bestimmt. Die Tabelle 5.7. stellt die entsprechenden Markerkonzentrationen dem Therapieeffekt (kurative Resektion, klinische Tumorprogression/ -regression oder dem stabilen Krankheitsverlauf) gegenüber.

Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK)

Die Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) fiel im Median von initial 16,6 U/ml auf 8,0 U/ml nach erfolgreicher kurativer Resektion ab. Damit lag ein deutlicher, aber noch nicht signifikanter ($p = 0,054$) Abfall nach Operation vor. Dagegen ließ sich unter erfolgreicher Chemotherapie mit Tumorremission eine signifikante Konzentrationsabnahme ($p = 0,001$) feststellen. Die TU M2-PK nahm von 17,3 U/ml vor Chemotherapie auf 6,4 U/ml nach der Behandlung ab. Außerdem ließ sich unter Tumorprogression ein signifikanter Anstieg ($p = 0,002$) der TU M2-PK abgrenzen. Die TU M2-PK stieg von 22,2 U/ml auf 101,1 U/ml signifikant an. Im stabilen Krankheitsverlauf ließen sich keine signifikanten Tumormarkeränderungen detektieren. Die TU M2-PK blieb im Durchschnitt mit jeweils 33,0 U/ml konstant.

Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) zeigte im Vergleich mit dem Therapieeffekt lediglich nach chirurgischer Resektion eine signifikante Konzentrationsänderung. CEA fiel im Median signifikant ($p = 0,0262$) von 4,7 ng/ml vor Operation auf 2,8 ng/ml nach Resektion ab. Dagegen ließ sich sowohl unter Tumorremission als auch -progression keine signifikante Konzentrationsänderung in Relation zur Therapie verzeichnen. Die CEA-Konzentrationen blieben unter Tumorremission sowohl vor als auch nach Therapie mit 4,3 ng/ml bzw. 4,2 ng/ml im Median und bei Tumorprogression mit ca. 8,3 ng/ml bzw. 7,6 ng/ml nahezu konstant. Im stabilen Krankheitsverlauf ergaben sich keine signifikanten CEA-Konzentrationsänderungen vor bzw. nach Therapie. Die Konzentrationen lagen im Median bei 12,0 ng/ml vor Therapie bzw. 11,7 ng/ml nach Therapie.

Tabelle 5.7. Tumormarkerkonzentrationen vor und nach Therapie versus Therapieeffekt

Therapieeffekt	n	Tumormarker vor Therapie				Tumormarker nach Therapie				Sig.
		Min.	Max.	Median	$x \pm s$	Min.	Max.	Median	$x \pm s$	p
		TU M2-PK [U/ml] vor Therapiebeginn				TU M2-PK [U/ml] nach Therapie				
chir. Resektion	15	1,5	57,9	16,6	22,2 ± 18,2	3,7	21,5	8,0	9,1 ± 4,6	0,054
Tumorremission	15	6,2	85,1	17,3	23,3 ± 22,2	1,6	14,1	6,4	6,7 ± 3,6	0,001
stabiler Verlauf	11	6,8	157,5	17,5	33,0 ± 42,3	3,8	197,0	13,2	33,0 ± 55,6	0,367
Tumorprogression	12	4,4	72,3	22,2	26,7 ± 20,7	13,2	566,9	110,1	175,4 ± 192,5	0,002
		CEA[ng/ml] vor Therapie				CEA[ng/ml] nach Therapie				
chir. Resektion	15	0,5	113,0	4,7	17,2 ± 30,4	0,6	87,5	2,8	9,0 ± 21,8	0,0262
Tumorremission	15	1,3	31,8	4,3	8,0 ± 8,5	1,3	23,1	4,2	5,7 ± 5,7	0,443
stabiler Verlauf	11	3,4	222,0	12,0	36,8 ± 64,3	3,5	242,0	11,7	33,6 ± 69,5	1,000
Tumorprogression	12	1,4	640,0	8,3	62,2 ± 182,3	2,7	413,0	7,6	56,8 ± 121,6	0,686
		CYFRA 21-1 [ng/ml] vor Therapie				CYFRA 21-1 [ng/ml] nach Therapie				
chir. Resektion	15	1,4	56,4	5,7	8,4 ± 13,5	0,1	3,1	1,4	1,6 ± 0,8	0,0001
Tumorremission	15	0,7	18,9	3,6	4,6 ± 4,6	0,2	10,5	1,4	2,0 ± 2,5	0,007
stabiler Verlauf	11	2,1	14,7	4,5	6,1 ± 3,9	1,2	25,8	3,3	5,4 ± 7,0	0,158
Tumorprogression	12	0,7	16,6	6,3	6,5 ± 4,2	2,2	117,0	10,8	22,4 ± 32,8	0,214
		NSE [ng/ml] vor Therapie				NSE [ng/ml] nach Therapie				
chir. Resektion	15	0,8	15,4	6,7	7,4 ± 4,1	0,8	8,1	3,2	3,9 ± 2,6	0,029
Tumorremission	15	4,7	69,1	15,6	24,2 ± 21,8	1,2	10,6	5,5	5,4 ± 2,7	0,0003
stabiler Verlauf	11	4,5	14,8	10,0	8,9 ± 3,5	1,0	14,0	2,8	4,7 ± 4,1	0,011
Tumorprogression	12	5,4	150,0	9,5	29,4 ± 42,5	1,1	1006,0	6,6	96,7 ± 286,6	0,204
		SCC [ng/ml] vor Therapie				SCC [ng/ml] nach Therapie				
chir. Resektion	15	0,4	13,4	0,9	2,7 ± 3,8	0,2	3,7	1,0	1,3 ± 1,0	0,678
Tumorremission	15	0,1	11,2	0,6	1,7 ± 2,8	0,3	2,7	0,7	1,0 ± 0,7	0,739
stabiler Verlauf	11	0,2	11,1	0,5	1,5 ± 3,2	0,5	6,3	1,0	1,6 ± 1,8	0,048
Tumorprogression	12	0,3	3,6	0,8	1,3 ± 1,2	0,2	34,6	2,3	5,4 ± 9,6	0,284
		CRP [mg/l] vor Therapie				CRP [mg/l] nach Therapie				
chir. Resektion	10	4,0	63,2	5,5	16,1 ± 19,0	4,0	22,1	4,9	8,3 ± 6,2	0,250
Tumorremission	11	4,0	72,4	5,8	20,3 ± 25,4	4,0	48,2	4,0	10,6 ± 14,8	0,060
stabiler Verlauf	4	4,0	64,8	46,1	40,2 ± 26,8	4,0	104,1	58,2	56,1 ± 49,5	0,143
Tumorprogression	6	4,0	76,6	7,5	20,1 ± 28,4	13,3	150,0	46,7	65,1 ± 57,3	0,558

n = Patientenzahl

Min. = Minimum, *Max.* = Maximum; $x \pm s$ = Mittelwert mit Standardabweichung

chir. Resektion = kurative Resektion

Sig. = Signifikanz

chir. Resektion = chirurgische R0-Resektion

Zytokeratin-19-fragment (CYFRA 21-1)

Das Zytokeratin-19-fragment (CYFRA 21-1) zeigte einen signifikanten Abfall ($p = 0,0001$) von 5,7 ng/ml (im Median) vor Operation auf 1,4 ng/ml nach kurativer Resektion. Ebenfalls fielen unter Chemotherapie mit einhergehender Tumorremission die CYFRA 21-1-Konzentrationen von 3,6 ng/ml (im Median) auf 1,4 ng/ml signifikant ab ($p = 0,007$). Bei Tumorprogression nahmen die CYFRA 21-1-Konzentrationen von 6,3 ng/ml vor Therapie auf 10,8 ng/ml nach Therapie zu. Im stabilen Krankheitsverlauf waren keine signifikanten Konzentrationsänderungen feststellbar (Median 4,5 ng/ml vor Therapie versus 3,3 ng/ml nach Therapie).

Neuronen-spezifische (NSE)

Die Tumormarkerkonzentrationen der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) fielen unter kurativer Resektion von 6,7 ng/ml (im Median auf 3,2 ng/ml) und damit signifikant ($p = 0,029$) ab. Ebenfalls gingen die NSE-Konzentrationen unter Tumorremissionen und erfolgreicher Chemotherapie mit einem signifikanten Abfall ($p = 0,0003$) von 15,4 ng/ml vor Therapie auf 5,5 ng/ml nach Therapie einher.

Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC)

Das Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) fiel nach Tumorresektion im Durchschnitt von $2,7 \pm 3,8$ auf $1,3 \pm 1,0$ ng/ml ab. Mit $p = 0,678$ lag allerdings noch kein Signifikanzniveau vor. Nicht signifikant war auch die Abnahme der SCC-Konzentrationen unter erfolgreicher Chemotherapie mit einhergehender Tumorremission. Die SCC Konzentrationen fielen durchschnittlich von $1,7 \pm 2,8$ ng/ml auf $1,0 \pm 0,7$ ng/ml nach Therapie ab. Bei Progression der Tumorerkrankung stiegen die SCC-Konzentrationen im Median von 0,8 ng/ml auf 2,3 ng/ml deutlich an. Eine Signifikanz konnte mit $p = 0,284$ allerdings nicht festgestellt werden.

C-Reaktives-Protein (CRP)

Das C-Reaktive-Protein (CRP) fiel nach Resektion des Primärtumors im Median von 5,5 mg/l auf 4,9 mg/l nicht signifikant ab. Auch unter Polychemotherapie mit klinischer Befundbesserung war ein Abfall der CRP-Konzentrationen von 5,8 mg/l auf 4,0 mg/l zu verzeichnen ($p = 0,06$). Bei Tumorprogression stiegen die CRP-Konzentrationen im Median von 7,5 mg/l auf 46,7 mg/l erheblich, aber nicht signifikant an. Initial hohe (Median 46,1 mg/l) CRP-Konzentrationen zeigten im klinisch stabilen Krankheitsverlauf keine signifikante Änderung.

Zusammenfassend läßt sich bei TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1 und NSE ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapieeffekt und den gemessenen Markerkonzentrationen vor bzw. nach Therapie nachweisen. Nach Operation konnte ein signifikanter Abfall für CEA, CYFRA 21-1 und NSE festgestellt werden. Auch unter Tumorremission ließ sich bei TU M2-PK, CYFRA 21-1 und NSE eine signifikante Konzentrationsabnahme detektieren. Dagegen ergab sich ein signifikanter Konzentrationsanstieg unter Tumorprogression lediglich bei TU M2-PK. Korrespondierend zur Klinik eines stabilen Krankheitsverlaufs zeigten TU M2-PK, CEA und CYFRA 21-1 keine signifikanten Konzentrationsänderungen.

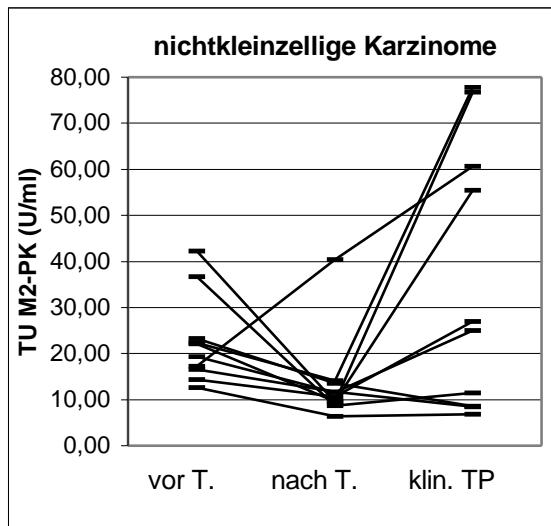
5.3. Tumormarker-Monitoring im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten

Von $n = 53$ Patienten mit primärem Bronchialkarzinom wiesen $n = 12$ Patienten eine Tumorprogression, $n = 11$ einen stabilen Krankheitsverlauf und $n = 30$ eine anfängliche Tumorremission unter entsprechender Therapie auf. Nach Beendigung der Behandlung kam es bei $n = 21$ Patienten (fünf operierten Patienten, zehn Patienten mit initialer Tumorremission und sechs Patienten mit einem initial stabilen Krankheitsverlauf) durchschnittlich nach der 22. Beobachtungswoche zum Fortschreiten der Tumorerkrankung. Die Tumormarker TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC wurden exemplarisch bei $n = 16$ Patienten (drei operierten Patienten, neun Patienten mit initialer Tumorremission und vier Patienten mit einem initial stabilen Krankheitsverlauf) gemessen. Der Entzündungsparameter CRP wurde exemplarisch bei $n = 11$ Patienten (zwei operierten Patienten, acht Patienten mit initialer Tumorremission und einem Patienten mit einem initial stabilen Krankheitsverlauf) bestimmt. Die Markerverläufe von TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC sind graphisch im Krankheitsverlauf der nichtkleinzelligen ($n = 10$) und kleinzelligen ($n = 6$) Bronchialkarzinompatienten dargestellt (Abbildungen 5.1- 5.12).

Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK)

In Abbildung 5.1. ist der Markerverlauf der Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) bei nichtkleinzelligen Karzinomen vor und nach Therapie sowie im weiteren Krankheitsverlauf dargestellt. Bei neun von 10 Patienten mit einem nichtkleinzelligen Karzinom kam es unter erfolgreicher Therapie zu einem Abfall der TU M2-PK-Konzentrationen. Nur bei einem Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium IV stiegen die TU M2-PK-Konzentrationen kontinuierlich an. Im weiteren Krankheitsverlauf mit Tumorprogression nahmen die TU M2-PK-Konzentrationen bei acht von zehn Patienten erneut zu.

In Abbildung 5.2. ist der Markerverlauf der TU M2-PK bei kleinzelligen Karzinomen dargestellt. Bei allen sechs Patienten fielen die TU M2-PK-Konzentrationen unter erfolgreicher Chemotherapie ab. Im weiteren Beobachtungsverlauf unter Tumorprogression kam es bei vier von sechs Patienten erneut zu leicht ansteigenden TU M2-PK-Konzentrationen. Lediglich zwei Patienten wiesen trotz klinischer Tumorprogression progredient fallende TU M2-PK-Konzentrationen auf. Im Vergleich zu den nichtkleinzelligen Karzinomen wurden bei den kleinzelligen Karzinomen niedrigere TU M2-PK-Konzentrationen gemessen (s. Abbildung 5.1. und 5.2).



vor T. = vor Therapie; nach T. = nach Therapie; klin. TP = klinische Tumorprogression

Abbildung 5.1.

TU M2-PK im zeitlichen Monitoring der Therapiephase und nachfolgender Tumorprogression

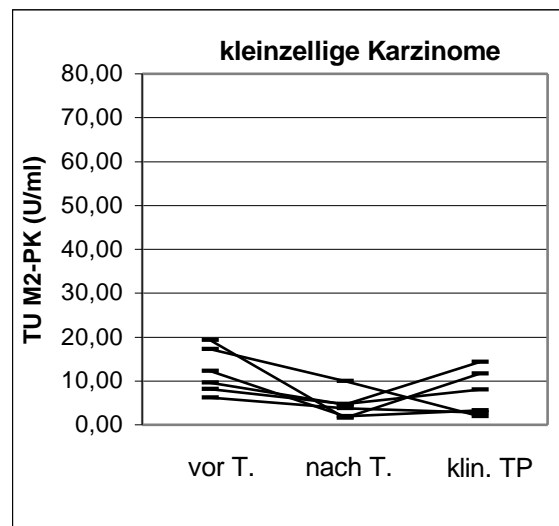


Abbildung 5.2.

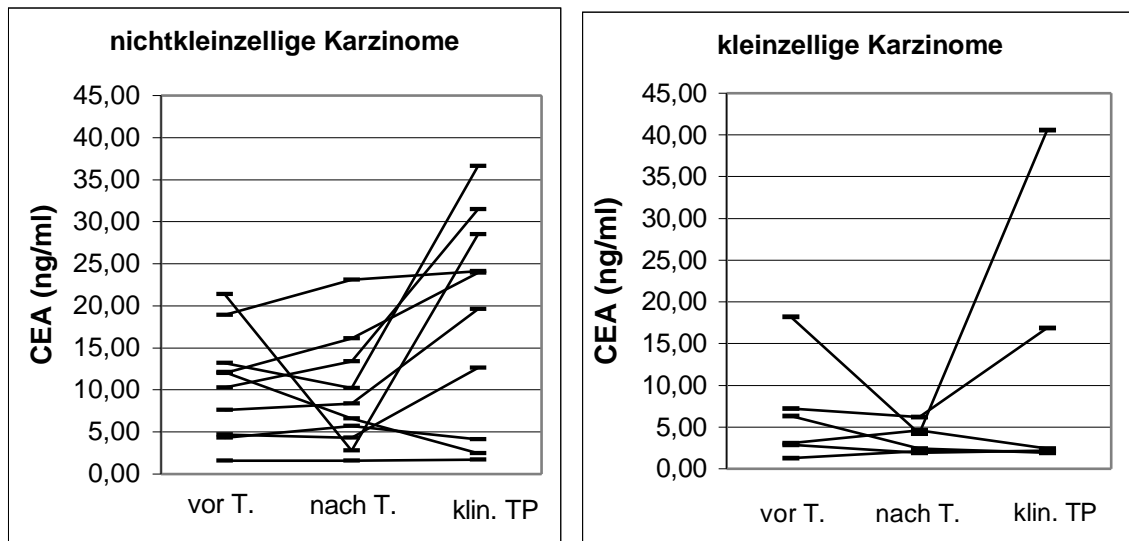
TU M2-PK im zeitlichen Monitoring der Therapiephase und nachfolgender Tumorprogression

Carcinoembryonale Antigen (CEA)

In Abbildung 5.3. ist der Tumormarkerverlauf des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) bei nichtkleinzelligen Karzinomen vor und nach Therapie sowie im weiteren Krankheitsverlauf dargestellt. Bei vier von zehn Patienten kam es unter erfolgreicher Therapie zum Abfall der CEA-Konzentrationen. Bei zwei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium III, zwei Patienten mit einem Adenokarzinom im Stadium IV und einem Patienten mit einer nicht näher differenzierten Histologie im Stadium III b lag ein Anstieg der CEA-Konzentrationen trotz therapeutischer Intervention vor. Ein Patient zeigte unverändert niedrige CEA-Konzentrationen während des gesamten Krankheitsverlaufes. Nach Abschluß der Polychemotherapie stiegen bei acht von zehn Patienten im klinischen Verlauf der Tumorprogression erneut die CEA-Konzentrationen. Bei diesen Patienten lagen die CEA-Konzentrationen deutlich über den Ausgangskonzentrationen vor Therapiebeginn.

In Abbildung 5.4. ist der Tumormarkerverlauf von CEA bei kleinzelligen Karzinomen dargestellt. Bei vier von sechs Patienten nahmen unter erfolgreicher Polychemotherapie die CEA-Konzentrationen ab. Nur bei zwei Patienten kam es trotz therapeutischer Intervention zum Anstieg der CEA-Konzentrationen. Im weiteren Krankheitsverlauf mit erneuter Tumorprogression stiegen die CEA-Konzentrationen bei zwei Patienten deutlich und bei einem Patienten nur leichtgradig an. Zwei Patienten wiesen sogar fallende CEA-Konzentrationen trotz klinischer Tumorprogression auf. Bei einem Patient konnte keine CEA-Konzentrationsänderung im gesamten Krankheitsverlauf verzeichnet werden.

Im Vergleich zu den nichtkleinzelligen Karzinomen wurden bei den kleinzelligen Karzinomen eher niedrigere CEA-Konzentrationen gemessen (s. Abbildung 5.3. und 5.4).



vor T. = vor Therapie; nach T. = nach Therapie; klin. TP = klinische Tumorprogression

Abbildung 5.3.

CEA im zeitlichen Monitoring der Therapiephase und nachfolgender Tumorprogression

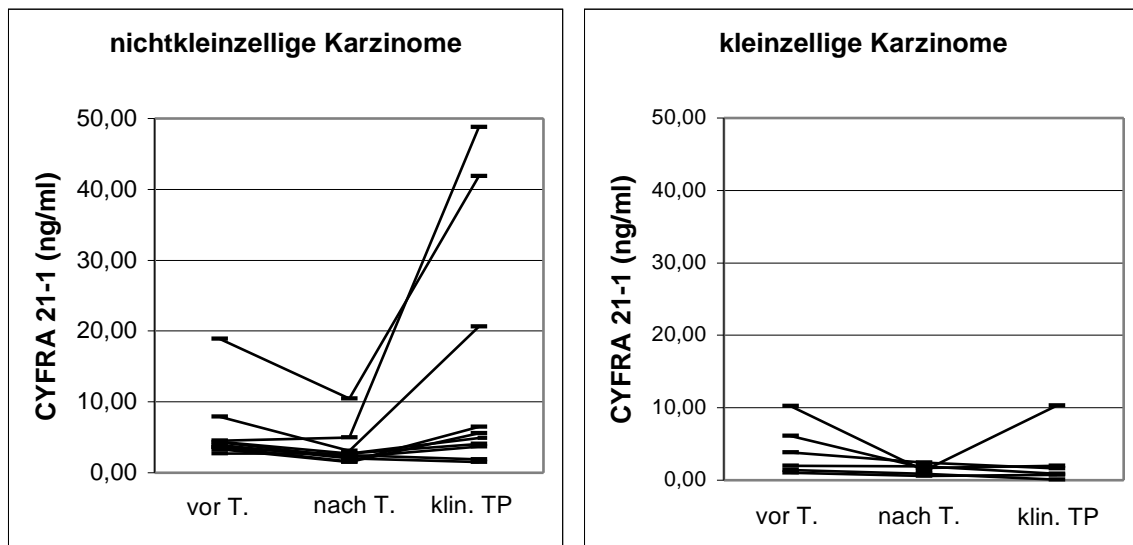
Abbildung 5.4.

Zytokeratin-19-fragment (CYFRA 21-1)

In Abbildung 5.5. ist der Tumormarkerverlauf des Zytokeratin-19-fragments (CYFRA 21-1) bei nichtkleinzelligen Karzinomen vor und nach Therapie sowie im weiteren Krankheitsverlauf dargestellt. Bei acht von zehn Patienten kam es unter erfolgreicher Therapie zum Abfall der CYFRA 21-1-Konzentrationen. Bei einem Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und einem weiteren Patienten mit einem Adenokarzinom, jeweils im Stadium IV, lagen ansteigende CYFRA 21-1-Konzentrationen unter therapeutischer Intervention vor. Im weiteren Krankheitsverlauf mit erneuter Tumorprogression nahmen die CYFRA 21-1-Konzentrationen wiederum bei acht von zehn Patienten zu. Lediglich bei einem Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium III b und einem Patienten mit einem Adenokarzinom im Stadium IV wurden fallende CYFRA 21-1-Konzentrationen trotz klinischer Tumorprogression registriert. Bei sieben von acht Patienten mit steigenden CYFRA 21-1-Konzentrationen unter Tumorprogression lagen die CYFRA 21-1-Konzentrationen deutlich über den Ausgangskonzentrationen.

In Abbildung 5.6. ist der Tumormarkerverlauf von CYFRA 21-1 bei kleinzelligen Karzinomen dargestellt. Alle sechs Patienten hatten unter erfolgreicher Polychemotherapie abfallende CYFRA 21-1-Konzentrationen. Im weiteren Beobachtungsverlauf unter Tumorprogression lagen bei drei von sechs Patienten steigende CYFRA 21-1-

Konzentrationen vor. Bei den anderen Patienten wurden fallende CYFRA 21-1-Konzentrationen trotz klinischer Tumorprogression festgestellt. Dabei handelte es sich um ein gemischt-kleinzelliges Karzinom im „extensive disease“-Stadium und zwei kleinzellige Karzinome im „limited disease“-Stadium. Im Vergleich zu den nichtkleinzelligen Karzinomen wurden bei den kleinzelligen Karzinomen tendenziell niedrigere CYFRA 21-1-Konzentrationen gemessen (s. Abbildung 5.5. und 5.6).



vor T. = vor Therapie; nach T. = nach Therapie; klin. TP = klinische Tumorprogression

Abbildung 5.5.

CYFRA 21-1 im Krankheitsverlauf vor und nach therapeutischer Intervention und folgender Tumorprogression

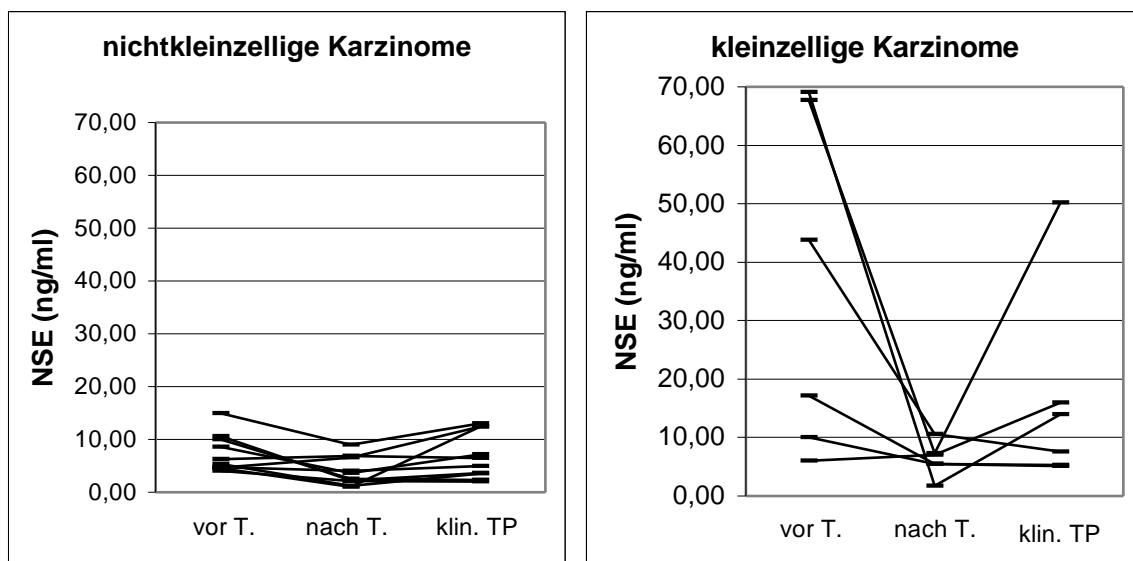
Abbildung 5.6.

Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

In Abbildung 5.7. ist der Tumormarkerverlauf der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) bei nichtkleinzelligen Karzinomen vor und nach Therapie sowie im weiteren Krankheitsverlauf dargestellt. Bei neun von zehn Patienten kam es zum Abfall der NSE-Konzentrationen unter erfolgreicher Therapie. Nur ein Patient mit einem Adenokarzinom im Stadium IV wies ansteigende NSE-Konzentrationen unter therapeutischer Intervention auf. Im weiteren Krankheitsverlauf mit erneuter Tumorprogression nahmen die NSE-Konzentrationen bei sieben von zehn Patienten zu. Lediglich ein Patient mit einem Adenokarzinom im Stadium IV, ein Patient mit einer nicht näher differenzierten Histologie im Stadium III b und ein Patient mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium III b zeigten fallende NSE-Konzentrationen trotz klinischer Tumorprogression.

In Abbildung 5.8. ist der Tumormarkerverlauf von NSE bei kleinzelligen Karzinomen dargestellt. Bei fünf von sechs Patienten fielen die NSE-Konzentrationen unter erfolgreicher Polychemotherapie ab. Bei einem Patienten kam es unter erfolgreicher Polychemotherapie

mit kompletter Tumorremission zum Anstieg der NSE-Konzentrationen. Im weiteren Krankheitsverlauf mit erneuter Tumorprogression nahmen die NSE Konzentrationen bei drei von sechs Patienten zu. Bei einem Patient kam es trotz Tumorprogression zu fallenden NSE-Konzentrationen und bei zwei weiteren Patienten wurden nahezu gleichbleibend-niedrige NSE-Konzentrationen mit 5,5 ng/ml nach Therapie und 5,3 ng/ml unter Tumorprogression festgestellt. Im Unterschied zu den vorangegangenen Abbildungen wurden bei den kleinzelligen Karzinomen höhere NSE Konzentrationen gemessen als bei den nichtkleinzelligen Karzinomen (s. Abbildung 5.7. und 5.8).



vor T. = vor Therapie; nach T. = nach Therapie; klin. TP = klinische Tumorprogression

Abbildung 5.7.

NSE im Krankheitsverlauf vor und nach therapeutischer Intervention und folgender Tumorprogression

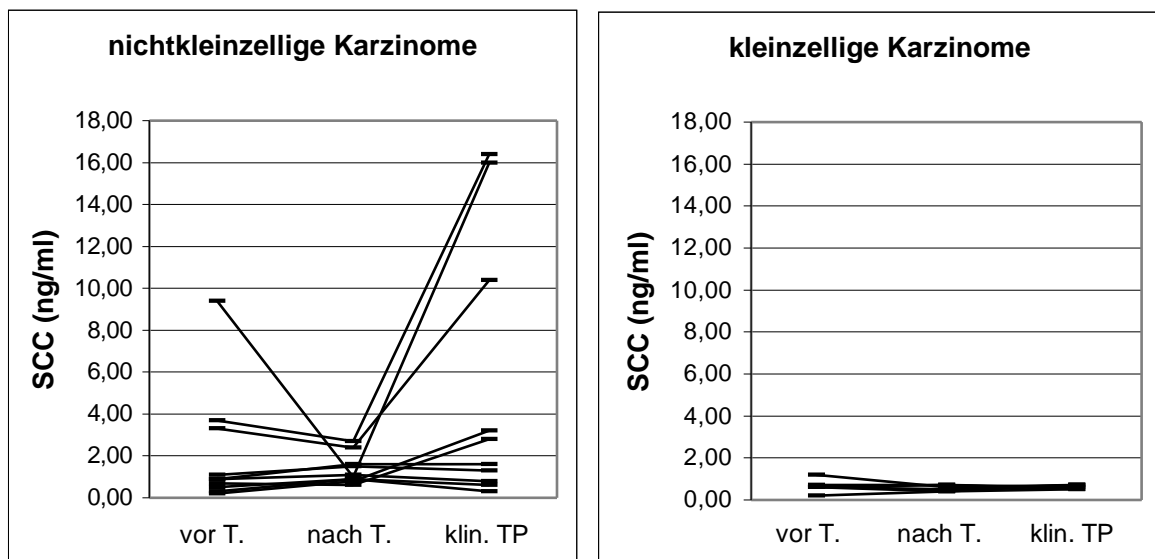
Abbildung 5.8.

Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC)

In Abbildung 5.9. ist der Tumormarkerverlauf des Squamous Cell Carcinoma Antigens (SCC) bei nichtkleinzelligen Karzinomen vor und nach Therapie sowie im weiteren Krankheitsverlauf dargestellt. Bei vier von zehn Patienten fielen die SCC-Konzentrationen unter erfolgreicher Therapie ab. Dabei handelte es sich um drei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium III b und um einen Patienten mit einer nicht näher differenzierten Histologie im Stadium III b. Die Mehrzahl der Patienten (vier Patienten mit einem Adenokarzinom im Stadium IV und zwei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium III b) zeigten einen leichtgradigen (graphisch kaum erkennbaren) Anstieg der SCC-Konzentrationen unter Polychemotherapie. Im weiteren Krankheitsverlauf mit erneuter Tumorprogression stiegen die SCC-Konzentrationen bei fünf von zehn Patienten deutlich an.

Es lagen dabei vier Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium III b und ein Patient mit einem nichtkleinzelligen Karzinom im Stadium III b vor. Bei sämtlichen fünf Patienten mit steigenden SCC-Konzentrationen unter Tumorprogression lagen die SCC-Konzentrationen deutlich über den Ausgangskonzentrationen vor Therapiebeginn. Drei Patienten wiesen einen leichtgradigen (graphisch kaum detektierbaren) Abfall der SCC-Konzentrationen trotz klinischer Tumorprogression auf. Bei zwei weiteren Patienten lagen nahezu gleich bleibende SCC-Konzentrationen nach Therapie von 1,6 ng/ml und unter Tumorprogression von 1,6 ng/ml bzw. 1,3 ng/ml vor.

In Abbildung 5.10. ist der Tumormarkerverlauf von SCC bei kleinzelligen Karzinomen dargestellt. Bei vier von sechs Patienten fielen unter erfolgreicher Polychemotherapie die SCC-Konzentrationen kaum detektierbar ab. Im weiteren Krankheitsverlauf mit erneuter Tumorprogression konnte keine wesentliche Konzentrationsänderung festgestellt werden. Deutlicher als in den vorangestellten Graphiken zeigten sich bei kleinzelligen Karzinomen niedrigere SCC-Konzentrationen als bei nichtkleinzelligen Karzinomen (s. Abbildung 5.9. und 5.10).



vor T. = vor Therapie; nach T. = nach Therapie; klin. TP = klinische Tumorprogression

Abbildung 5.9.

SCC im Krankheitsverlauf vor und nach therapeutischer Intervention und folgender Tumorprogression

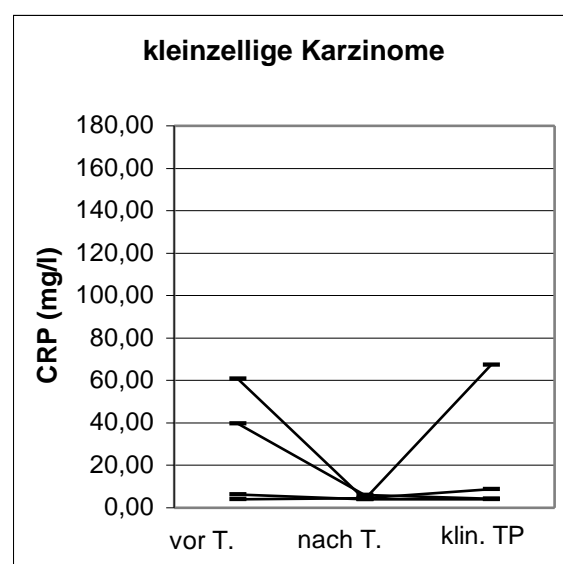
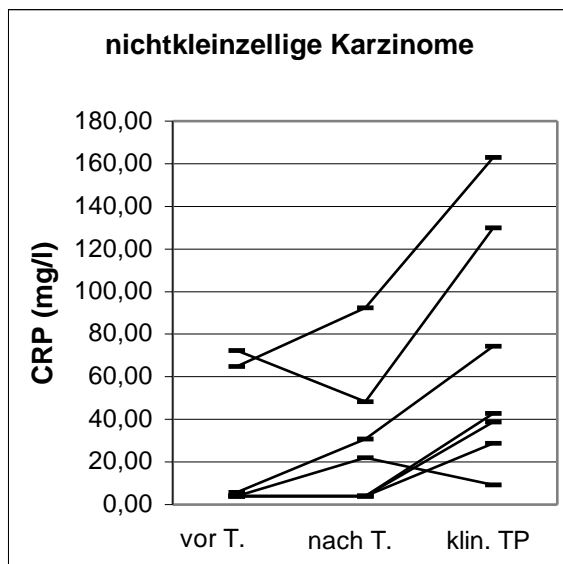
Abbildung 5.10.

C-Reaktives-Protein (CRP)

In Abbildung 5.11. ist der Markerverlauf des C-Reaktiven-Proteins (CRP) bei nichtkleinzelligen Karzinomen vor und nach Therapie sowie im weiteren Krankheitsverlauf dargestellt. Der Marker wurde exemplarisch bei sieben Patienten bestimmt. Bei einem

Patienten fielen die CRP-Konzentrationen unter erfolgreicher Polychemotherapie ab. Bei drei weiteren Patienten konnten keine Konzentrationsänderungen festgestellt werden. Weitere drei Patienten wiesen unter erfolgreicher Polychemotherapie ansteigende CRP-Konzentrationen auf. Im weiteren Krankheitsverlauf mit erneuter Tumorprogression stiegen sämtliche CRP-Konzentrationen mit einer Ausnahme deutlich an. Ein Patient mit einem Adenokarzinom im Stadium IV wies fallende CRP-Konzentrationen trotz Tumorprogression auf. Mit einer Ausnahme lagen sämtliche CRP-Konzentrationen deutlich über den Ausgangskonzentrationen vor Therapiebeginn.

In Abbildung 5.12. ist der Markerverlauf von CRP bei kleinzelligen Karzinomen dargestellt. Der Marker wurde exemplarisch bei vier Patienten bestimmt. Bei drei von vier Patienten fielen die CRP-Konzentrationen unter erfolgreicher Polychemotherapie. Bei einem Patienten wurden nahezu konstante CRP-Konzentrationen von 4,0 mg/l gemessen. Im weiteren Beobachtungsverlauf mit erneuter Tumorprogression stiegen die CRP-Konzentrationen bei zwei Patienten an. Bei den übrigen zwei Patienten konnten graphisch keine höhergradige Konzentrationsänderungen festgestellt werden. Im Vergleich zu den nichtkleinzelligen Karzinomen lagen bei den kleinzelligen Karzinomen niedrigere CRP-Konzentrationen vor (s. Abbildung 5.11. und 5.12).



vor T. = vor Therapie; nach T. = nach Therapie; klin. TP = klinische Tumorprogression

Abbildung 5.11.

CRP im Krankheitsverlauf vor und nach therapeutischer Intervention und folgender Tumorprogression

Abbildung 5.12.

Zusammenfassend korreliert die Mehrzahl der Markerverläufe (TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC und CRP) mit dem Therapieeffekt. Die Tumorremission ging mit fallenden,

die Tumorprogression mit steigenden Markerkonzentrationen einher. Unter Tumorprogression stiegen die Markerkonzentrationen von TU M2-PK, CEA und CYFRA 21-1 bei 80 % der Patienten mit einem nichtkleinzelligen Karzinom an. NSE zeigte bei 50 % der Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom einen Tumormarkeranstieg unter Tumorprogression.

Es läßt sich postulieren, daß eine deutlich über die Anfangskonzentration anwachsende Markerkonzentration mit einer ungünstigen Prognose (zunehmenden Tumormanifestation) einhergeht.

In der Gegenüberstellung der kleinzelligen und nichtkleinzelligen Karzinome läßt sich ein deutlicher Niveau-Konzentrationsunterschied der Tumormarker aufzeigen. Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen wurden höhere Markerkonzentrationen von TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, SCC und CRP gegenüber den kleinzelligen Karzinomen gemessen. Erwartungsgemäß wies NSE bei den kleinzelligen Karzinomen höhere Konzentrationen als bei den nichtkleinzelligen Karzinomen auf.

5.4. Kasuistisch-empirische Verlaufsbeschreibung von Tumormarkern bei Lungenkrebspatienten unter Chemotherapie (und Bestrahlung)

Kasuistisch-empirisch wurde am Beispiel von drei Patienten mit primärem Bronchialkarzinom die TU M2-PK im Krankheitsverlauf gemessen und mit den etablierten Tumormarkern CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC verglichen. Dabei zeigen die folgenden Kasuistiken die Änderung der Tumormarkerkonzentrationen in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf.

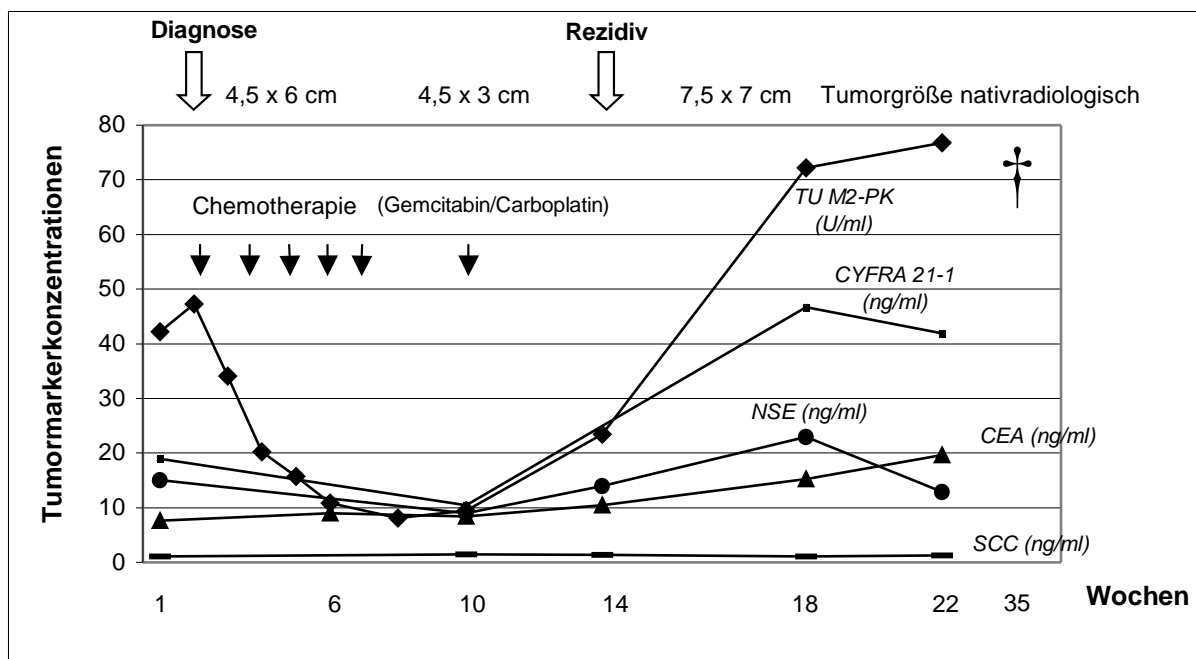


Abbildung 5.13.

Tumormarkerverlauf bei einem 48 jährigen Mann mit einem Adenokarzinom ($T_4N_2M_1$) im Stadium IV. Unter Chemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin kam es nativradiologisch zunächst zu einer Verkleinerung des Primärtumors bis zur ca. 10 Woche. Danach trat ein Lokalrezidiv auf und der Tumor vergrößerte sich erneut. Im weiteren Verlauf waren Metastasen im Skelett (20. Woche), und ZNS (30. Woche) nachweisbar. Der Patient verstarb 35 Wochen nach der Diagnosestellung.

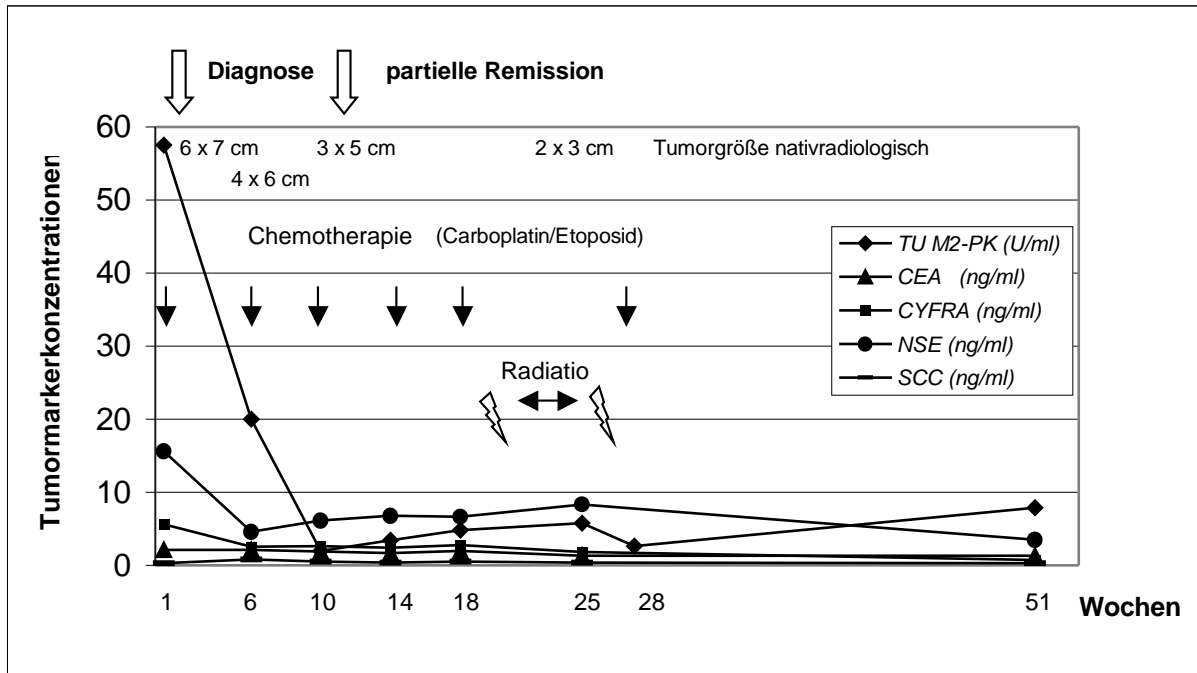


Abbildung 5.14.

Tumormarkerverlauf bei einem 50-jährigen Mann mit einem gemischt-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium limited disease. Unter Chemotherapie mit Carboplatin/Etoposid und konsolidierender Radiatio kam es zur partiellen Remission mit kontinuierlicher Tumorverkleinerung bis zur 28. Woche. Im Verlauf (bis zur 51. Woche) zeigte der Tumor keinen Befundwandel und die Tumormarker blieben konstant auf erniedrigtem Level.

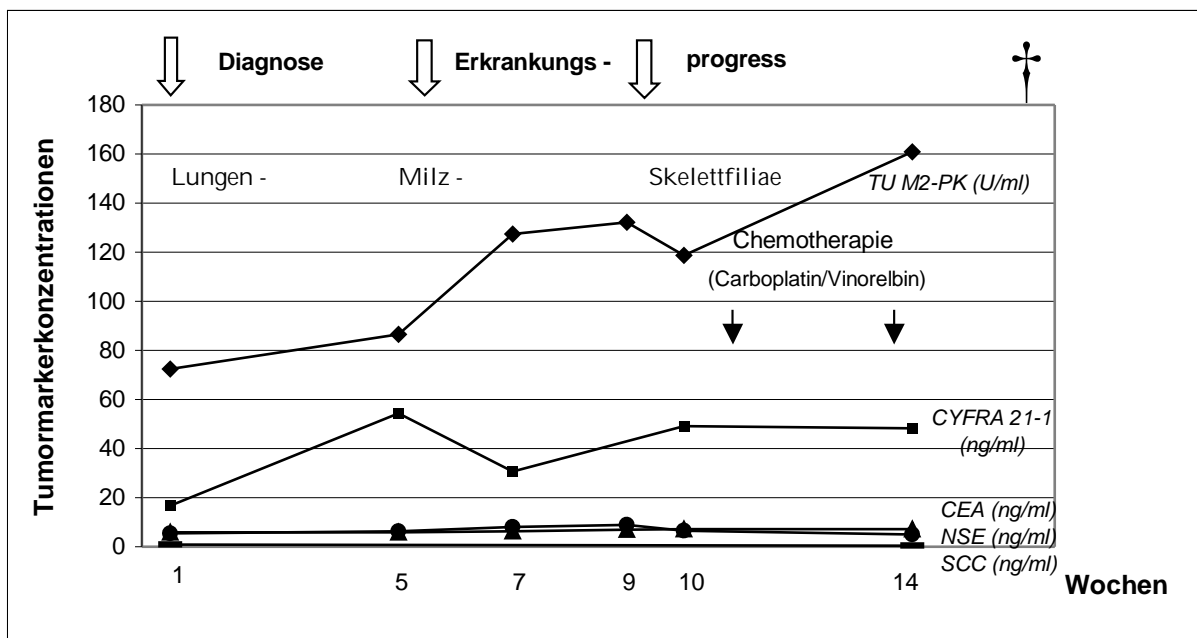


Abbildung 5.15.

Tumormarkerverlauf bei einem 56-jährigen Mann mit einem metastasierten Adenokarzinom der Lunge (T₄N₃M₁) im Stadium IV. Bei der Erstdiagnose lagen bereits Lungenmetastasen und eine Lymphangiosis carcinomatosa vor. Unter fortschreitender Metastasierung und trotz Chemotherapie mit Vinorelbin/Carboplatin verstarb der Patient in der 15. Woche nach Diagnosestellung.

Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK)

Ein Abfall der TU M2-PK war mit einer erfolgreichen Therapie und Rückgang der Tumormanifestation verbunden (s. Abbildung 5.13. und 5.14.). Ein Tumorprogreß bzw. ein Rezidiv zeigte ansteigende TU M2-PK-Konzentrationen (s. Abbildung 5.13. und 5.15.). Prognostisch ungünstig erwiesen sich eine rapid zunehmende TU M2-PK-Konzentrationen in Abbildung 5.15..

Carcinoembryonales Antigen (CEA)

CEA war in allen drei Fällen initial erhöht. In Abbildung 5.13. stieg der Marker trotz zwischenzeitlicher Tumorremission kontinuierlich im Krankheitsverlauf an. In keinem Beispiel (s. Abbildung 5.13., 5.14., 5.15.) ließ CEA einen Bezug zur Klinik erkennen. Der Marker reagierte weder auf die Tumorverkleinerung unter erfolgreicher Therapie (s. Abbildung 5.14.) noch auf eine fortschreitende Metastasierung (s. Abbildung 5.15.).

Zytokeratin-19-fragment (CYFRA 21-1)

CYFRA 21-1 zeigte im Vergleich zur TU M2-PK in der Verlaufsbeurteilung eines Patienten mit einem Adenokarzinom (s. Abbildung 5.13.) ein ähnliches Verhaltensmuster. Auffallend war, daß der präfinale Erkrankungsprogreß (s. Abbildung 5.15.) nicht ausreichend detektiert wurde. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß der Marker bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen eine geringere Sensitivität besitzt und daher zur Verlaufsdiagnostik nicht eingesetzt wird.

Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

NSE zeigte bei einem Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom (s. Abbildung 5.14.) die Tumorremission an und war somit zur Diagnostik und Therapieüberwachung geeignet. Aufgrund seiner geringen Sensitivität zu den nichtkleinzelligen Karzinomen erwies sich NSE in der Verlaufsbeurteilung von nichtkleinzelligen Karzinomen (s. Abbildung 5.13. und Abbildung 5.15.) als ungeeignet.

Squamous Cell Carcinoma (SCC)

In keinem Beispiel lag ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom vor, so daß SCC als Tumormarker mit besonderer Sensitivität zum Plattenepithelkarzinom erwartungsgemäß weder erhöht war noch eine Konzentrationsänderung in den beobachteten Krankheitsverläufen aufwies.

Zusammenfassend erweist sich die TU M2-PK zur Beurteilung der dargestellten Krankheitsverläufe und Überwachung des Therapieerfolges unter Chemotherapie sowohl beim kleinzelligen Karzinom als auch bei den nichtkleinzelligen Karzinomen als geeignet. Gleichmaßen korrelieren die NSE-Konzentrationen beim kleinzelligen Karzinom und CYFRA 21-1-Konzentrationen bei den nichtkleinzelligen Karzinomen (Adenokarzinomen) mit dem klinischen Krankheitsverlauf.

5.5. Kasuistisch-empirische Verlaufsbeschreibung von Tumormarkern bei Lungenkrebspatienten nach operativer Intervention

Kasuistisch-empirisch wurde am Beispiel von zwei operierten Patienten mit primärem Bronchialkarzinom die Aussagekraft der TU-M2-PK in der Überwachung und der Erkennung eines Rezidivs überprüft und mit den etablierten Tumormarkern CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC verglichen.

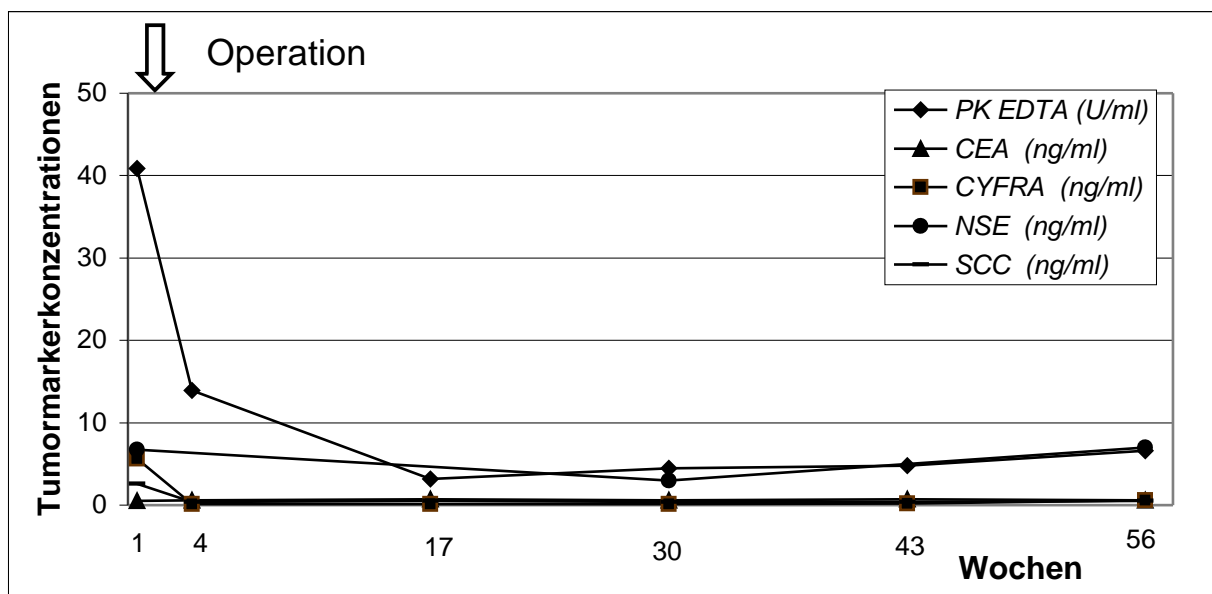


Abbildung 5.16.

Tumormarkerverlauf bei einem 57-jährigen Mann mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium I b. Nach Operation fielen die Tumormarker kontinuierlich ab. Im Verlauf wurde über einen Beobachtungszeitraum von 56 Wochen kein Rezidiv festgestellt.

In Abbildung 5.16. wurde die TU M2-PK initial mit 40,9 U/ml gemessen. Nach kurativer Tumorresektion fielen die TU M2-PK-Konzentrationen innerhalb von vier Wochen deutlich ab.

Bei CYFRA 21-1, SCC und NSE waren die Verläufe der Tumormarkerkonzentrationen vergleichbar, jedoch weniger ausgeprägt. Die CEA-Konzentrationen änderten sich hingegen nicht und blieben auf einem konstant niedrigen Meßniveau.

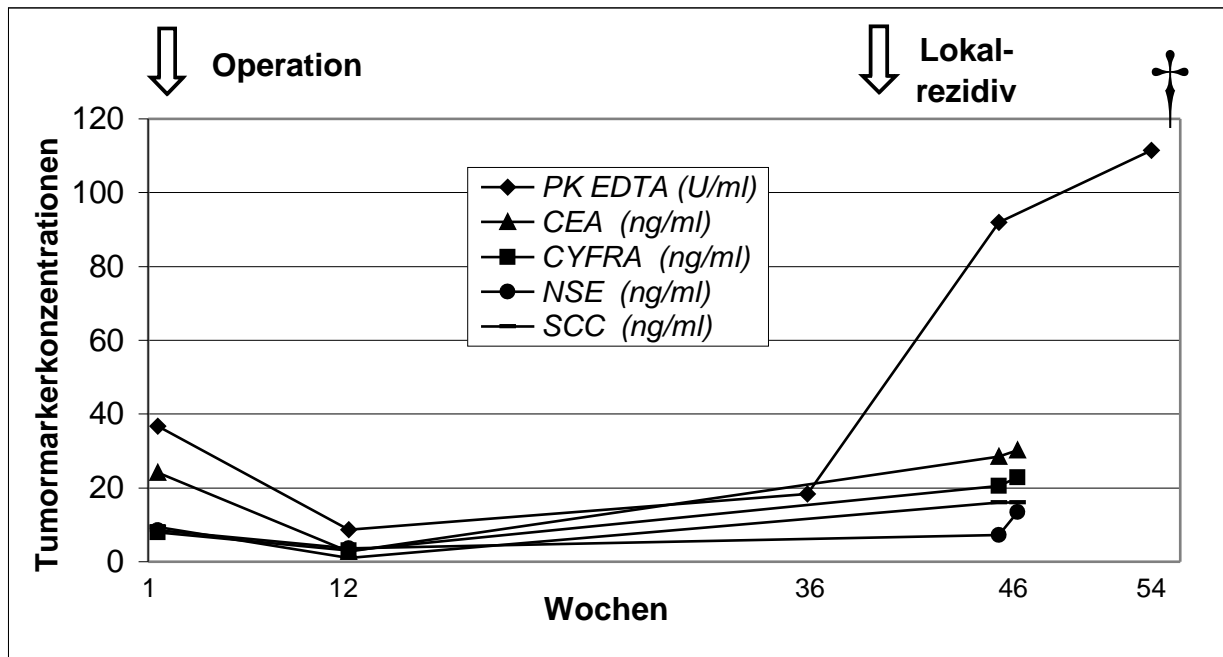


Abbildung 5.17.

Tumormarkerverlauf bei einem 70-jährigen Mann mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium II. Postoperativ fielen die Markerkonzentrationen ab. Begleitend zum Lokalrezidiv ließ sich ein Anstieg aller Tumormarker verzeichnen. Der Patient verstarb in der 55. Beobachtungswoche.

In Abbildung 5.17. war die TU M2-PK initial auf 36,7 U/ml erhöht und fiel postoperativ deutlich ab (auf 8,7 U/ml). Ab der 36. Verlaufswoche trat ein Lokalrezidiv auf. Die in der 46. Verlaufswoche durchgeführte Computertomographie ließ eine Tumorausbreitung zur Pleura und eine Ummauerung der Pulmonalgefäße erkennen. Das Tumorrezidiv ging mit steigenden TU M2-PK-Konzentrationen einher. Präfinal (54. Woche) betrug die TU M2-PK 111,5 U/ml. Der Patient verstarb in der 55. Verlaufswoche.

Alle anderen Tumormarker (CEA, CYFRA 21-1, SCC und NSE) stiegen mit dem Nachweis eines Lokalrezidivs ebenfalls an. Allerdings war dieser Konzentrationsanstieg weniger deutlich und von geringerer Prägnanz als bei der TU M2-PK.

Zusammenfassend lag eine Übereinstimmung der TU M2-PK-Konzentrationsverläufe zur Klinik vor. Nach Operation war ein Abfall der TU M2-PK-Konzentrationen zu erkennen. Das Lokalrezidiv ging mit ansteigenden TU M2-PK-Konzentrationen einher. Im Vergleich zu den etablierten Tumormarkern (CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC) zeigte TU M2-PK sowohl den stärksten Konzentrationsabfall nach Operation als auch den prägnantesten Wiederanstieg beim Lokalrezidiv.

5.6. Präfinale Tumormarkerkonzentrationen bei Lungenkrebspatienten

In den vorangestellten Kasuistiken (s. Abbildung. 5.13. und 5.14.) war ein präfinaler Erkrankungsprogreß mit einem deutlichen Tumormarkeranstieg verbunden.

Um den prognostischen Faktor erhöhter Tumormarkerkonzentrationen mit einem präfinalen Erkrankungsprogreß zu untersuchen, wurden die Markerkonzentrationen der verstorbenen Patienten analysiert.

Während der Verlaufsuntersuchungen verstarben $n = 13$ Patienten am Bronchialkarzinom. Der kürzeste zeitliche Abstand der letzten Blutentnahme zum Tod betrug zwei Tage, der längste zwölf Wochen. Zur Beurteilung der Korrelation wurde die letzte bei den Verstorbenen gemessene Tumormarkerkonzentration gegenüber der noch vorhandenen restlichen Überlebenszeit aufgetragen und anschließend der Korrelationskoeffizienten (R) nach Spearman bestimmt. Es kam zu folgenden Ergebnissen: Tumor M2-PK: $R = -0,22$; CEA: $R = 0,09$; CYFRA 21-1: $R = 0,37$; NSE: $R = 0,39$; SCC: $R = -0,31$ und CRP: $R = 0,29$. Im Vergleich der Tumormarker lag bei TU M2-PK der höchste Korrelationskoeffizient vor. Die Marker CEA, CYFRA 21-1, NSE und CRP wiesen keine Abhängigkeiten auf. Die folgende Abbildung 5.18. gibt die Regressionsgerade und den Korrelationskoeffizienten R nach Spearman von TU M2-PK graphisch wieder.

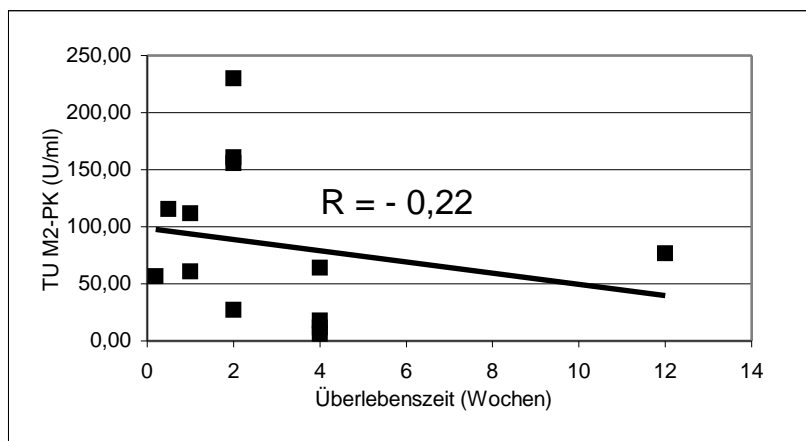


Abbildung 5.18.

Die TU M2-PK Konzentrationen wurden gegenüber der Überlebenszeit aufgetragen. Eingezeichnet ist die Regressionsgerade und der Korrelationskoeffizient. Der Korrelationskoeffizienten $R = -0,22$ zeigt eine Abhängigkeit zwischen präfinal hohen TU M2-PK Konzentrationen und der Überlebenszeit

Zusammenfassend liegen präfinal erhöhte TU M2-PK-Konzentrationen vor, die eine infauste Prognose erwarten lassen.

5.7. Kombination der TU M2-PK mit den etablierten Tumormarkern sowie dem Entzündungsparameter CRP bei Lungenkrebspatienten

Im folgenden Abschnitt wurden Kombinationsmöglichkeiten der TU M2-PK mit den etablierten Tumormarkern (CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC) sowie mit dem Entzündungsparameter CRP überprüft. Von $n = 53$ Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom wiesen $n = 12$ Patienten eine Tumorprogression, $n = 11$ einen stabilen Krankheitsverlauf und $n = 30$ eine anfängliche Tumorremission unter therapeutischer Intervention auf. Bei $n = 30$ Patienten mit einer anfänglichen Tumorremission durch Polychemotherapie (und/oder Bestrahlung) bzw. Operation wurden die Konzentrationen von TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC (CRP exemplarisch bei $n = 14$ Patienten) bestimmt. Gleichmaßen erfolgte die Konzentrationsbestimmung von TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC bei $n = 12$ Patienten mit einer Tumorprogression (CRP exemplarisch bei $n = 6$ Patienten). Aus den resultierenden Konzentrationsänderungen vor und nach Therapie wurde die Sensitivität der Marker im Hinblick auf den klinischen Krankheitsverlauf berechnet. Die Sensitivitätsbestimmung erfolgte mittels der Vier-Felder-Tafel.

	Erkrankung liegt vor	Erkrankung liegt nicht vor
Testergebnis positiv	a	b
Testergebnis negativ	c	d

Definitionsgemäß bezeichnet die Sensitivität den Anteil der richtig erkannten kranken Patienten ($a/a+c$), bei denen das Testergebnis positiv ist. Angewandt auf unsere Untersuchungen lag ein richtig-positives Testergebnis (a) bei ansteigenden Markerkonzentrationen und Tumorprogression vor. In Analogie zeigten fallende Markerkonzentrationen eine Tumorremission durch Polychemotherapie (und/oder Radiatio) bzw. Operation an. Ein falsch-negatives Testergebnis (c) lag bei abnehmenden Markerkonzentrationen während Tumorprogression, bzw. bei ansteigenden Markerkonzentrationen im Verlauf der Tumorremission vor. Die ausgewiesenen Sensitivitäten in Tabelle 5.8. beschreiben somit den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen die Markeränderung (Abfall bzw. Anstieg) mit dem Therapieeffekt (Befundbesserung/Tumorremission bzw. Befundverschlechterung/Tumorprogression) übereinstimmt. Dagegen bezeichnet die Spezifität den Anteil der richtig erkannten nicht-kranken Patienten ($d/b+d$), bei denen das Testergebnis negativ ist. Bei Tumorerkrankungen

wird in der Regel von einer Spezifität von 95 % gegenüber einem Normalkollektiv ausgegangen.

Zusätzlich zu den berechneten Sensitivitäten der Einzelmarker von TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC und CRP bezüglich des Therapieeffekts liegen in der Tabelle 5.8. auch die entsprechenden Sensitivitätsangaben hinsichtlich der Markerkombination vor. Dabei wurden folgende Kombinationen erstellt: 1.) mindestens ein Marker (TU M2-PK oder ein anderer Marker) stellt den klinischen Verlauf richtig dar (so genannte „oder-Kombination“) bzw. 2.) beide Marker (TU M2-PK und ein weiterer Marker) spiegeln gleichgerichtet den klinischen Verlauf wider (so genannte „und-Kombination“). Ziel der Untersuchung ist die Überprüfung additiver Effekte durch Kombination von TU M2-PK mit CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC oder CRP zur verbesserten Detektion des Krankheitsverlaufs bzw. des Therapieeffekts (Tumorprogression/Rezidiv bzw. erfolgreiche therapeutische Intervention).

Tabelle 5.8. Sensitivitäten von TU M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC und CRP hinsichtlich des Therapieeffekts (unabhängig der Tumorhistologie)

Marker-Kombinationen	Sensitivität			
	Befundbesserung/ Remission		Befundverschlechterung/ Progression	
	n	%	n	%
TU M2-PK	23/30	77%	12/12	100 %
<i>TU M2-PK oder CEA</i>	28/30	93 %	12/12	100 %
<i>TU M2-PK und CEA</i>	14/30	47%	8/12	67 %
CEA	19/30	63 %	8/12	67 %
CYFRA 21-1	29/30	97 %	9/12	75 %
<i>CYFRA 21-1 oder TU M2-PK</i>	29/30	97 %	12 /12	100 %
<i>CYFRA 21-1 und TU M2-PK</i>	23 /30	77 %	9/12	75 %
NSE	26/30	87 %	2/12	17 %
<i>NSE oder TU M2-PK</i>	28/30	93 %	12/12	100 %
<i>NSE und TU M2-PK</i>	20/30	67 %	2/12	17 %
SCC	14/30	47 %	6/12	50 %
<i>SCC oder TU M2-PK</i>	26/30	87 %	12/12	100 %
<i>SCC und TU M2-PK</i>	12/30	40 %	7/12	58 %
CRP	9/14	64 %	6/6	100 %
<i>CRP oder TU M2-PK</i>	13/14	93 %	6/6	100 %
<i>CRP und TU M2-PK</i>	9/14	64%	6 /6	100 %

Sensitivität der Einzelmarker

Die Sensitivität zur Detektion einer klinischen Befundbesserung/Tumorremission betrug in abnehmender Reihenfolge: CYFRA 21-1: 97 %, NSE: 87 %, TU M2-PK: 77 %, CRP: 64 %, CEA: 63 % und SCC: 47 %. Damit zeigte CYFRA 21-1 unabhängig vom histologischen Tumortyp die höchste und SCC die niedrigste Sensitivität. Unter Berücksichtigung der

Tumorhistologie lag die Sensitivität zur Detektion einer erfolgreichen Therapie bei den Plattenepithelkarzinomen mit SCC bei 70 % (7/10) und bei den kleinzelligen Karzinomen mit NSE bei 100 % (14/14).

Die Sensitivität zur Detektion einer klinischen Befundverschlechterung/Tumorprogression betrug in abnehmender Reihenfolge: TU M2-PK: 100 %, CRP: 100%, CYFRA 21-1: 75 %, CEA: 67 %, SCC: 50 % und NSE: 17 %. Unabhängig von der Tumorhistologie erkannten TU M2-PK und CRP bei allen Patienten den Erkrankungsprogreß. Unter Berücksichtigung der Tumorhistologie ließen sich mittels SCC für die Plattenepithelkarzinome sowie mittels NSE für die kleinzelligen Karzinome keine Sensitivitätssteigerungen erzielen.

Kombination der TU M2-PK mit CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC oder CRP

Als Voraussetzung galt, daß bei fallenden (bzw. steigenden) Konzentrationen entweder die TU M2-PK oder der andere Kombinationsmarker die klinische Befundbesserung/Tumorremission (bzw. die Befundverschlechterung/Tumorprogression) korrekt wiedergaben.

Die Sensitivität zur Detektion einer klinischen Befundbesserung/Tumorremission betrug in abnehmender Reihenfolge: TU M2-PK/CYFRA 21-1: 97 %, TU M2-PK/NSE: 93 %, TU M2-PK/CEA: 93 %, TU M2-PK/CRP: 93 % und TU M2-PK/SCC: 87 %. Somit ließ sich bei hoher Sensitivität des Einzelmarkers CYFRA 21-1 (97 %) keine weitere Sensitivitätssteigerung durch Kombination mit TU M2-PK erreichen. Bei allen anderen Markern verbesserte (nicht signifikant) die Kombination mit TU M2-PK die Sensitivität zur Detektion eines Therapieerfolges unabhängig vom histologischen Tumortyp. Eine weitere Sensitivitätssteigerung ließ sich durch Berücksichtigung der Tumorhistologie erzielen. Die Kombination von TU M2-PK mit SCC steigerte bei den Plattenepithelkarzinomen die Sensitivität von 87 % auf 90 % (9/10) und von TU M2-PK mit NSE bei den kleinzelligen Karzinomen von 93 % auf 100 % (14/14).

Die Sensitivität zur Detektion einer klinischen Befundverschlechterung/Tumorprogression betrug für sämtliche Kombinationen von TU M2-PK mit CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC oder CRP jeweils 100 %. Unter der Voraussetzung, daß mindestens ein Marker den Erkrankungsprogreß detektierte, ließ sich somit bei allen Patienten der Nachweis einer ineffektiven Therapie erbringen. Damit steigerte die Kombination von TU M2-PK mit einem weiteren Marker die Sensitivität des jeweiligen Einzelmarkers auf jeweils 100 %, so daß bei allen Patienten der klinische Verlauf mit mindestens einem Marker zu erkennen war.

Kombination der TU M2-PK mit CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC und CRP

Als Voraussetzung galt, daß sowohl die TU M2-PK als auch ein weiterer Marker die klinische Befundbesserung/Tumorremission bzw. die Befundverschlechterung/Tumorprogression korrekt wiedergaben.

Die Sensitivität zur Detektion einer klinischen Befundbesserung/Tumorremission betrug in abnehmender Reihenfolge: TU M2-PK/CYFRA 21-1: 77 %, TU M2-PK/NSE: 67 %, TU M2-PK/CRP: 64 %, TU M2-PK/CEA: 47 % und TU M2-PK/SCC: 40 %. Im Vergleich zu der Sensitivität der Einzelmarker bzw. der „oder-Markerkombination“ (s.o.) fielen sämtliche Ergebnisse erwartungsgemäß niedriger aus. Die beste Übereinstimmung gleichgerichteter Markerverläufe unabhängig von der Tumorhistologie erzielte die Kombination TU M2-PK/CYFRA 21-1 mit 77 %. Unter Berücksichtigung der Tumorhistologie konnte die Sensitivität von TU M2-PK mit SCC bei den Plattenepithelkarzinomen von 40 % auf 50 % (5/10) und von TU M2-PK mit NSE bei den kleinzelligen Karzinomen von 67 % auf 86 % (12/14) gesteigert werden. Diese Sensitivitäten lagen nicht höher als die der Einzelmarker.

Die Sensitivität zur Detektion einer klinischen Befundverschlechterung/Tumorprogression betrug in abnehmender Reihenfolge: TU M2-PK/CRP: 100 %, TU M2-PK/CYFRA 21-1: 75 %, TU M2-PK/CEA: 67 %, TU M2-PK/SCC: 58 % und TU M2-PK/NSE: 17 %. Erwartungsgemäß ließ sich im Vergleich zu den Sensitivitäten der Einzelmarker bzw. der „oder-Markerkombinationen“ (s.o.) keine Sensitivitätssteigerung erzielen. Die beste Übereinstimmung gleichgerichteter Markerverläufe unabhängig der Tumorhistologie lag bei der Kombination von TU M2-PK mit CRP, die bei allen Patienten gleichermaßen den klinischen Befundprogreß erkannten. Auch unter Berücksichtigung der Tumorhistologie ließen sich für TU M2-PK mit SCC bei den Plattenepithelkarzinomen bzw. TU M2-PK mit NSE bei den kleinzelligen Karzinomen keine weiteren Sensitivitätssteigerungen erzielen.

Zusammenfassend wird unabhängig von der Tumorhistologie eine klinische Befundbesserung am sensitivsten durch CYFRA 21-1 (97 %) und eine klinische Befundverschlechterung durch TU M2-PK oder CRP (100 %) angezeigt. Unter der Voraussetzung, daß mindestens ein Marker den klinischen Krankheitsverlauf korrekt detektiert, lassen sich die Sensitivitäten unabhängig der Tumorhistologie von CYFRA 21-1, CEA, NSE, SCC oder CRP durch gleichzeitige Bestimmung der TU M2-PK deutlich steigern. Schlußfolgernd lassen sich somit additive Effekte durch Kombination der etablierten Tumormarker mit TU M2-PK erzielen.

Unter der Voraussetzung, daß beide Marker (TU M2-PK und ein weiterer Marker) gleichgerichtet den Krankheitsverlauf korrekt wiedergeben, können keine additiven Effekte detektiert werden.

5.8. TU M2-PK bei Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen

Die TU M2-PK wurde bei Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen vor und nach therapeutischer Intervention bestimmt. Eine Übersicht der gemessenen TU M2-PK-Konzentrationen in Abhängigkeit einer Lungentuberkulose oder einer (Pleuro-) Pneumonie oder Empyem ist der Tabelle 5.9 zu entnehmen.

Tabelle 5.9. TU M2-PK-Konzentrationen vor und nach therapeutischer Intervention

	n	TU M2-PK [U/ml] vor Therapie				TU M2-PK [U/ml] nach Therapie				Sig.
		Min.	Max.	Median	x±s	Min.	Max.	Median	x ± s	p
Lungen-/ Pleuraer- krankungen	26	4,1	285,0	21,0	58,9 ± 77,5	1,4	56,7	10,0	13,3 ± 13,0	0,0013
Tuberkulose	18	6,4	285,0	14,3	49,4 ± 73,2	1,4	56,7	8,2	11,8 ± 13,4	0,0043
(Pleuro-) Pneumonie oder Empyem	8	4,1	274,0	47,8	80,2 ± 87,7	1,4	40,6	15,8	16,8 ± 12,0	0,0404

n = Patientenzahl

Min. = Minimum, Max. = Maximum; x ± s = Mittelwert mit Standardabweichung

Sig. = Signifikanz

Die TU M2-PK-Konzentrationen lagen bei Patienten mit entzündlichen Lungen- oder Pleuraerkrankungen (im Median) vor Therapiebeginn bei 21,0 U/ml und fielen unter antibiotischer Therapie signifikant ($p < 0,05$) auf 10,0 U/ml ab.

Ein ähnlicher Abfall der TU M2-PK Konzentrationen war bei Patienten mit einer Lungentuberkulose oder anderen entzündlichen Lungenerkrankungen (Pleuro-/Pneumonie, Empyem) zu verzeichnen.

Zusammenfassend weist die TU M2-PK einen signifikanten Abfall unter antibiotischer/tuberkulostatischer Therapie bei Patienten mit entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen auf.

6. Diskussion

6.1. Sozial- und arbeitsmedizinische Aspekte beim Lungenkrebs

Sozial- und arbeitsmedizinisches Aufgabenfeld

Zum Aufgabenfeld der Arbeitsmedizin gehört die Untersuchung, Bewertung, Begutachtung und Beeinflussung der Wechselbeziehungen zwischen Anforderungen, Bedingungen und Organisation der Arbeit und dem Menschen. Außerdem befaßt sich die Arbeitsmedizin mit der Arbeits- und Beschäftigungsfähigkeit des Menschen und seinen Krankheiten. Ziel der arbeitsmedizinischen Handlungsweise ist die Förderung, Erhaltung und Mitwirkung bei der Wiederherstellung von Gesundheit, sowie der Arbeits- und Beschäftigungsfähigkeit des Menschen. Durch präventive Maßnahmen sollen Schäden am Leben und an der Gesundheit des Menschen verhütet werden. Den bereits aufgetretenen gesundheitlichen Störungen ist durch den Einsatz moderner Früh- und Feindiagnostik und umfassender Therapie entgegen zu wirken. Zusammenfassend ist die Arbeitsmedizin eine präventiv orientierte Fachdisziplin.

Gesundheitsprävention

Zu den Maßnahmen der Gesundheitsvorsorge zählen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. Die Primärprävention dient der Verhinderung von Krankheiten. Die Tertiärprävention soll Rezidivkrankungen vorbeugen. Die Sekundärprävention ist ein wesentlicher Bestandteil des sozial- und arbeitsmedizinischen Aufgabenfeldes. Sie widmet sich der Früherkennung von arbeitsbedingten Gesundheitsstörungen und soll einen Krankheitsprogreß vermeiden. Im arbeitsmedizinischen Aufgabenfeld gewinnt die Sekundärprävention eine zunehmende Bedeutung. In den nächsten 20 Jahren ist mit einer steigenden Anzahl von Tumoren, die durch beruflich bedingte Einwirkungen ausgelöst werden, zu rechnen. Darunter fällt insbesondere der prognostizierte Anstieg von Asbest verursachten Tumorerkrankungen [Coenen et Schenk 1991; Peto et al. 1995]. Trotz des Asbestverbotes in Deutschland, gemäß Gefahrstoff-Verordnung im Jahre 1993, ist aufgrund der im Median 30 jährigen Latenzzeit der Tumorerkrankung mit steigenden Erkrankungshäufigkeiten Asbest verursachter Erkrankungen (z.B. Bronchialkarzinom, diffuses malignes Mesotheliom) zu rechnen. Aufgrund dieser Latenz-Problematik sind neue und ergänzende Anforderungen an das Ausmaß und die Qualität der arbeitsmedizinischen Sekundärprävention zu stellen [Woitowitz et al. 1988; Schneider et Woitowitz 1996].

6.2. Sekundärpräventive Ansätze zum Lungenkrebs

Eine Maßnahme der Sekundärprävention ist die Früherkennungsuntersuchung. Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen werden bei bestimmten Personengruppen mit hohem Erkrankungsrisiko durchgeführt. Hosek et al. [1996] und Weitowitz et al. [1989] halten dabei folgende Voraussetzungen für eine arbeitsmedizinisch begründete Sekundärprävention für erforderlich: erstens soll eine Eingrenzung von Hochrisikogruppen mit hoher Inzidenz und Sterblichkeit der Tumorerkrankung erfolgen, zweitens soll die Tumorerkrankung in einem diagnostizierbaren und präklinischen Stadium sein, drittens soll es eine valide Methode zur Früherkennung der effektiven Therapie geben und viertens soll ein akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht überschritten werden.

In Anlehnung an diese Grundsätze beschreibt Schneider [2003] die Evaluierung eines Panels ausgewählter Tumormarker und der „Fuzzy-Logik-Analyse“ zur Früherkennung von Lungentumoren in arbeitsmedizinischen Hochrisikogruppen zur Verbesserung der Sekundärprävention.

Der Lungenkrebs nimmt unter allen Tumorerkrankungen, die durch humankanzerogene Arbeitsstoffe verursacht sind, einen herausragenden Stellenwert ein. Doll et Peto [1991] schätzen, daß in den USA ca. 15 % der Männer und ca. 5 % der Frauen einer beruflich bedingten Lungenkrebserkrankung unterliegen. In Deutschland sind nach Butz [1999] ca. 2/3 aller entschädigten Berufskrebserkrankungen auf Asbestfaserstaub, gefolgt von ionisierender Strahlung (Einwirkung von Radon und Folgeprodukten) zurück zu führen. Aufgrund dieser herausragenden Bedeutung von Lungenkrebs, insbesondere in den Hochrisikogruppen ist eine intensivierete Forschung über neue Möglichkeiten und Verbesserungen der Sekundärprävention sowie der medizinischen Rehabilitation anzustreben.

Zur Prophylaxe von Lungenkrebs wurde eine neue Chemo-Prävention mit Vitaminpräparaten diskutiert [The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group 1994; Maltoni et al. 1996]. Außerdem kommt der Ausschaltung des Rauchens als wichtigstem Risikofaktor eine besondere Bedeutung zu. Zum Ausstieg können medikamentöse Nicotinsubstitutionen [Fagerstrom et Tonnesen 1995] sowie psychologische und verhaltenstherapeutische Maßnahmen [Clavel et Benhamou 1984] hilfreich sein.

Im Rahmen der Sekundärprävention arbeitsbedingter Lungenkrebserkrankungen finden außerdem die Computertomographie in hochauflösender Technik (HRCT) [Raithel et Lehnert 1990; Kraus et al. 1998; Vehmas et al. 2000], die Niedrigdosis Spiral-CT („low dose“ Spiral-

CT) [Henschke et al. 1999; Diederich et al. 2001], die automatisierte Sputum-Zytometrie [Böcking et al. 1998; Marek et al. 1998] sowie die Autofluoreszenz-Bronchoskopie [Weigel et al. 2000] Anwendung.

Weitere Präventivmaßnahmen des Lungenkrebs liegen in der Intensivierung der Tumorfrüherkennung sowie der Therapieoptimierung diagnostizierter Tumoren. Zur Therapieoptimierung diagnostizierter Bronchialkarzinome werden dabei die bildgebenden Verfahren mit den klinischen und laborchemischen Parametern (z.B. Tumormarker) kombiniert.

Auch in unseren Untersuchungen wurden Tumormarker zur klinischen Verlaufskontrolle eingesetzt. Dabei soll ein neuer Tumormarker, die Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten evaluiert und mit den etablierten Tumormarkern verglichen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollen neue Erkenntnisse über eine frühzeitige Rezidiverkennung bzw. die Überwachung des Krankheitsverlaufes und des Therapieerfolges mittels Tumormarkern liefern und der Forschung über die Tertiärprävention von Lungenkrebs dienen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die arbeitsmedizinische Sekundärprävention beruflich bedingter Lungenkrebserkrankungen zu verbessern ist. Eine weitere Ansatzmöglichkeit liegt in der Tumorfrüherkennung und der Therapieoptimierung. Der Einsatz von Tumormarkern zur Rezidiverkennung bzw. als Indikatoren einer (in-) effektiven Therapie ist dabei zu diskutieren. In der vorliegenden Untersuchung soll der neue Tumormarker (TU M2-PK) hinsichtlich seiner Eignung beim Lungenkrebs überprüft werden.

6.3. Berufskrankheit Lungenkrebs

Krebs ist das Ergebnis einer genetischen und/oder erworbenen Veränderung von Zellen mit Zerstörung der normalen und damit kontrollierten Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Maligne Neoplasien können spontan oder durch exogene Induktion (z.B. mikrobiologische, physikalische oder chemische Noxen) entstehen. Sie erzeugen eine somatische Mutation in den Körperzellen und verändern die DNA (Desoxyribonukleinsäure) im Zellkern. Die Krebsentstehung ist ein Mehrstufenprozeß [Brüning 2001]. Durch die Einwirkung/Exposition kanzerogener Stoffe kommt es zur Initiation (DNA Schädigung im Zellkern mit Folge einer fixierten somatischen Mutation). Anschließend wird das Stadium der Promotion eingeleitet (Übergang in präkanzeröse, noch gutartig proliferierende Zellverbände wie Papillome, Polypen), das nach einer mehr oder weniger langen Zeit der Konversion schließlich in das Stadium der Progression (Mutation in Krebszellen mit zunehmender Malignität) übergeht.

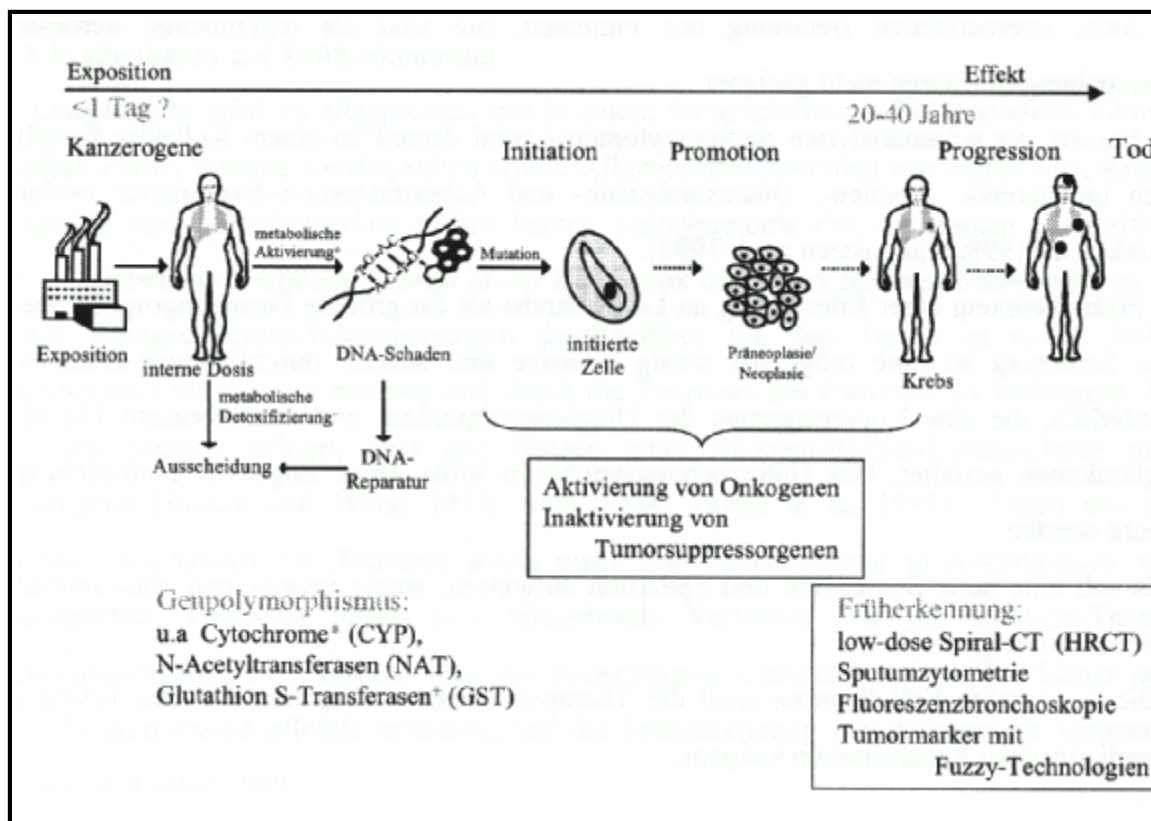


Abbildung 6.1. Mehrstufenkonzept der Karzinogenese [Brüning 2001]

Arbeitsmedizinisch sind als Ursache für den Lungenkrebs eine Reihe von humankanzerogenen Arbeitsstoffen und Gefährdungsbereichen bekannt. Eine Gegenüberstellung der gefährdeten Arbeitsbereiche mit entsprechender humankanzerogener Noxe sind in der Tabelle 6.1. aufgeführt.

Tabelle 6.1. Beispiele für Arbeitsbereiche mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko

Lungenkrebs	Arbeitsbereiche
„Asbestlungenkrebs“ (Nr. 4104 BKV)	u.a. Transport, Zerkleinern, Entsorgung von Rohasbest und Asbestabfällen; Herstellung, Bearbeitung und z.T. Anwendung von asbesthaltigen Produkten, z.B. Asbestzement, Asbesttextilien, Bremsbeläge, Dichtungen, Filter, Pappen, Isoliermaterial usw. vor 1993
„Arsenlungenkrebs“ (Nr. 1108 BKV)	u.a. Schmelzen arsenhaltiger Erze, z.B. bei der Kupfergewinnung; Herstellung und Verarbeitung von Arsen-Verbindungen, u.a. Holzkonservierungsmitteln; Rösten von Schwefelkies; Verarbeitung von Bleikammerrückständen bei der Schwefelsäureherstellung; Gemengemachen in Glashütten
„Chromatlungenkrebs“ (Nr. 1103 BKV)	u.a. Schmelzen chromhaltiger Erze; Herstellung und Verarbeitung chromhaltiger Verbindungen, u.a. Pigmente; Schweißen chromhaltiger Legierungen, z.B. Edelmehle
„Lost-Lungenkrebs“ (Nr. 1311 BKV)	Entsorgung von Munition, die Senfgas (Dichlordiethylsulfid) enthält
„BCME/TCDD -Lungenkrebs“ (Nr. 1310 BKV)	u.a. industrielle und labormäßige Arbeitsprozesse, bei denen Bis(chlormethyl)ether oder 2,3,7,8-TCDD (Tetrachlor-Dibenzodioxin) als Zwischenprodukte entstehen
„Schneeberger-Lungenkrebs“ (Nr. 2402 BKV)	u.a. Uranerzgewinnung (α -Strahlung durch Radon und seine Folgeprodukte). Hinweise auf Lungenkrebsverursachung liegen auch für die Flußspatgewinnung vor
„Nickel Lungenkrebs“ (Nr. 4109 BKV)	u.a. Schmelzen nickelhaltiger Erze: Herstellung nickelhaltiger Produkte, z.B. Akkumulatoren, Magnete; Nickelgalvanik von Oberflächen; Schweißen nickelhaltiger Legierungen, z.B. Edelmehle
„PAH-Lungenkrebs“ (Nr. 4110 BKV und § 9 Abs. 2 SGB VII)	u.a. Kokereitigkeiten, insb. am Ofenblock und bei der Teerabscheidung; Herstellung von Hartbrandkohle, Pech, Elektrographit; Aluminium-Elektrophorese mit Pechelektroden; Verwendung von Steinkohlenteer bzw. -pech, z.B. bei der Brikettherstellung, im Straßenbau (sog. Karbobitumen), an Teertränkanlagen für Dachpappe und der Bearbeitung optischer Linsen; Tätigkeiten an bestimmten Gießereiarbeitsplätzen
„Quarz-Lungenkrebs“ (Nr.4112 BKV)	u.a. Sande in der Glas- oder Gießereiindustrie; Rohstoffe für Silikon und Wasserglas etc.; Quarzmehle für keramische Massen, Glasuren, Fritten, Elektroporzellan, Dentalmassen, Scheuer- u. Reinigungsmittel, Schwingquarze für Sendeanlagen, Mikrofone etc.; Verarbeitung quarzhaltiger Minerale in der Naturindustrie, im Straßen- u. Wegebau, als Baustoffe, Grabsteine, in der Schmuckindustrie, als Füllstoffe für Gießharze, Preßmassen, Gummi, Beton und Dispersionsfarben, als Filter- u. Füllsande sowie als Strahlmittel

In unserem Patientenkollektiv berichteten zwölf Lungenkrebspatienten (ca. 23 %) über Asbest- (n = 8) und Quarzstaubeinwirkungen (n = 1), sowie eine Exposition gegenüber Chrom VI- und Nickelverbindungen (n = 3). Infolgedessen kam es bei fünf Patienten (ca. 9 %) zur Anzeige wegen begründeten Verdachts auf eine Berufskrankheit.

Berufliche Einwirkungen von humankanzerogenen Arbeitsstoffen ließen sich auch beim Kollektiv der entzündlichen Lungen- und Pleuraerkrankungen ermitteln. Bei drei Patienten lag eine Asbestfaserstaub-oder Quarzstaub-Einwirkung vor. Bei einem Patienten erfolgte eine Berufskrankheitenanzeige wegen begründeten Verdachts auf eine Siliko-Tuberkulose (BK Nr. 4102).

Zusammenfassend lassen sich in unseren Untersuchungen arbeitsbedingte Humankanzerogene als Risikofaktor für den Lungenkrebs feststellen. Dabei handelt es sich um kein vorselektiertes, arbeitsmedizinisch definiertes Hochrisikokollektiv. Bei ca. 9 % der Lungenkrebspatienten erfolgte eine Berufskrankheiten-Anzeige. Das Ergebnis weist auf die Bedeutung einer qualifiziert zu erhebenden Arbeitsanamnese bei Lungenkrebspatienten hin. Daher ist bei jedem Lungenkrebspatienten nach einem kausalen Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und beruflicher Exposition zu fahnden, um die Dunkelzifferquote entschädigungspflichtiger Berufskrankheiten zu minimieren.

6.4. Zigarettenrauchen als Risikofaktor des Lungenkrebs

Der ätiologisch bedeutsamste Risikofaktor für den Lungenkrebs ist derzeit das Zigarettenrauchen. Bereits in den 50er Jahren wurden Publikationen veröffentlicht, die auf einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs hinwiesen [Doll et Hill 1950; Wynder et Graham 1950]. Dabei hängt das Lungenkrebsrisiko von der kumulativ berechneten Anzahl gerauchter Zigaretten ab. Als international verwendete Maßeinheit für den Zigarettenkonsum werden die „Zigaretten-Packungsjahre“ angegeben (ein täglicher Konsum von ca. 20 Zigaretten während 365 Tagen eines Jahres entspricht einem Packungsjahr). Auch Nieraucher unterliegen aufgrund verschiedener exogener Noxen einem Lungenkrebsrisiko. Wird das relative Risiko (RR) der Nieraucher gleich eins gesetzt ($RR = 1,0$), lassen sich für Zigarettenraucher in Abhängigkeit von den Packungsjahren signifikante Steigerungen des Lungenkrebsrisikos aufzeigen. Bei einem kumulativen Zigarettenkonsum von etwa 20 Packungsjahren beträgt das relative Lungenkrebs-Risiko ($RR = 7,3$; bei 20-40 Packungsjahren $RR = 8,3$ und bei Rauchern mit mehr als 40 Packungsjahren $RR = 16,2$ [Jöckel et al. 1995].

In unseren Untersuchungen waren alle Lungenkrebspatienten Raucher (ca. 60 %) oder ehemalige Raucher (ca. 40 %). Ein Nieraucher lag im gesamten Kollektiv der Bronchialkarzinompatienten nicht vor. Bei $n = 36$ Patienten mit einem Bronchialkarzinom konnte die kumulative Zigarettenrauch-Dosis in Packungsjahren bestimmt werden, die im Durchschnitt 43,7 Packungsjahre betrug.

Zusammenfassend gilt das Zigarettenrauchen als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung von Lungenkrebs. Bestätigend waren sämtliche Lungenkrebspatienten in unseren Untersuchungen Raucher oder ehemalige Raucher. Auch die ermittelte Zigarettenrauch-Dosis von ca. 44 Packungsjahren stimmt mit dem von Jöckel et al. [1995] publizierten hohen Lungenkrebsrisiko überein.

Untersuchungen der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft stufen neuerdings auch das Passivrauchen als krebserzeugend für den Menschen ein [Greim H, (eds.) 1998].

6.5. Tumormarker des Lungenkrebs

Beim Lungenkrebs haben sich in der klinischen Routine bisher die Marker CEA [Ebert et al. 1994], CYFRA 21-1 [Pujol et al. 1993; Ebert et al. 1994], NSE [Ebert et al. 1994] und SCC [Stieber et al. 1993; Niklinski et al. 1994; Ebert et al. 1994] etabliert (s. Kapitel 1.7.). CEA, CYFRA 21-1 und SCC werden vorwiegend bei den nichtkleinzelligen Karzinomen [Gasser et al. 1989; Ebert et al. 1997; Ebert et al. 1999; Ho et al. 2000] zum Monitoring des Therapieverlaufes eingesetzt, während NSE als Marker der Wahl bei den kleinzelligen Karzinomen [Fischbach et al. 1989; Bonner et al. 2000] gilt.

Einsatz von Tumormarkern im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten

In der deutschsprachigen Literatur publizierten Lamerz et al. [1989] eine Studie über den Verlauf von Tumormarkern bei Krebspatienten. Die Autoren beschrieben die Verwendungsmöglichkeit von Tumormarkern als Screening- und Lokalisationsmarker und wiesen auf Einsatzmöglichkeiten im „follow-up“ von Tumorpatienten hin.

Gegenwärtig werden Lungenkrebs-Tumormarker primär zur Beurteilung des klinischen Krankheitsverlaufs eingesetzt. Dabei erfassen Verlaufsbeobachtungen die Tumormarker-Kinetik und ermöglichen Rückschlüsse auf (Rest-) Tumorgewebe, den Verlauf der Tumormanifestation oder ein Tumorrezidiv. Anhand der Ergebnisse sind Modifikationen des Behandlungskonzepts und rationelle Überlegungen durch frühzeitigen Chemotherapiewechsel bzw. -wegfall zu erwägen.

Beim unbehandelten Lungenkrebs oder ineffektiver Therapie finden sich in der Regel ansteigende Markerkonzentrationen. Eine Tumormarkerspiegelpersistenz oder ein weiterer Anstieg kann als Hinweis auf einen Residualtumor, eine Metastasierung oder ein Therapieversagen gewertet werden. Ein postoperativer Markerabfall bis in den Normalbereich spricht für eine vollständige Tumorentfernung. Abfallende Markerverläufe unter Chemotherapie korrelieren meistens mit einem Therapieerfolg. Dagegen ist ein erneuter Wiederanstieg der Markerkonzentrationen (z.B. postoperativ nach Normalisierung oder nach erfolgreicher Chemotherapie) als Tumorrezidiv zu bewerten. Mit einer möglichen Vorzeitigkeit (sogenannte „lead-time“) von ein bis sechs Monaten kann ein Tumormarkeranstieg vor anderen klinischen Verfahren das Tumorverhalten reflektieren. Auch die Geschwindigkeit des Tumormarkeranstiegs läßt Rückschlüsse auf die Tumormanifestation zu. Ein rapider Tumormarkeranstieg geht oft mit einer multiplen Metastasierung oder schnell zunehmenden Tumormassen einher [Stieber et al. 2003].

Auch in unseren Untersuchungen wurde der neue Tumormarker (TU M2-PK) primär als Verlaufsparemeter im „follow-up“ von Lungenkrebspatienten evaluiert.

Gleichzeitig erfolgte ein Vergleich der TU M2-PK mit den bisher etablierten Tumormarkern des Lungenkrebs (CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC).

Zusammenfassend haben sich die Tumormarker sowohl in der Diagnostik als auch in der Beurteilung des Krankheitsverlaufes von Lungenkrebspatienten etabliert. In der vorliegenden Untersuchung ist der neue Tumormarker TU M2-PK im Monitoring des Krankheitsverlaufes, der Therapieeffektüberprüfung und der Tumorrezidiverkennung zu evaluieren. Außerdem soll die Möglichkeit von Tumormarkerkombinationen zur besseren Detektion des Therapieeffekts im Krankheitsverlauf diskutiert werden.

Ausblickend könnten in Zukunft neuere Tumormarker sowohl in der Verlaufkontrolle des Lungenkrebs als auch beim Bronchialkarzinom-Screening an Bedeutung erlangen (z.B. Onkogene, Tumor-Suppressor-Gene, ras p21-Protein, p 53-Protein, EGF-Rezeptor sowie Autoantikörper gegenüber p53-Protein). Die genannten Marker ließen aber bisher weder hinsichtlich der Tumorhistologie oder Art der Einwirkung eine Abhängigkeit erkennen [Schneider et al. 1999; Schneider et al. 2000].

6.6. Dignität der Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) bei proliferierenden Erkrankungen

Die Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) ist ein neuer Marker, der hinsichtlich seiner Reliabilität zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Lungenkrebs noch nicht hinreichend evaluiert wurde. Vorangegangene Untersuchungen zeigten, daß in Tumoren ein bestimmtes Isoenzym der Pyruvatkinase (Tumor M2-PK) in erhöhten Konzentrationen auftritt. Nach Mazurek et al. [1997] liegt eine Korrelation zwischen Malignität und TU M2-PK-Konzentration im Serum vor. Allerdings wiesen Hugo et al. [1999] darauf hin, daß die Serum-Konzentrationen der TU M2-PK deutlich von der Dauer der Probenlagerung abhängen können. Daraufhin verglichen Oremek et al. [2003] die TU M2-PK-Konzentrationsspiegel im Serum und Plasma miteinander. Seine Arbeitsgruppe stellte höhere TU M2-PK-Konzentrationen im Serum als im Plasma fest, dafür zeigten sich die Plasma-Konzentrationen weniger lagerungsabhängig. Aus Stabilitätsgründen wurden daher die folgenden TU M2-PK-Messungen im EDTA-Plasma durchgeführt. Eine Markerbestimmung aus hämolytischen Material oder ikterischem Serum sollte wegen falsch positiver Ergebnisse nicht erfolgen [Oremek et al. 2003].

Verschiedene Tumorerkrankungen können mit TU M2-PK-Erhöhungen einhergehen. Dabei wurde die Tumor M2-Pyruvatkinase bisher bei Lungenkrebs [Schneider et al. 2000, 2002, 2003], bei gastrointestinalen Tumoren [Schulze 2000; Hardt et al. 2000, 2003, 2004; Kim et al. 2003; Schneider et Schulze 2003], bei Pankreastumoren [Oremek et al. 1997], bei Nierenzellkarzinomen [Wechsel et al. 1999; Oremek et al. 1999, 2000; Roigas et al. 2001, 2003], bei neuroendokrinen Tumoren [Pezzilli et al. 2003], bei Leukämien [Oremek et al. 2003], bei gynäkologischen Tumoren [Lüftner et al. 2000; Hoopmann et al. 2002; Hudelist et al. 2003; Kaura et al. 2004] und beim metastasierten Schilddrüsenkarzinom [Bena-Boupda et al. 2003] untersucht. Die Tabelle 6.2. präsentiert eine synoptische Zusammenstellung der TU M2-PK-Untersuchungen im EDTA-Plasma bei verschiedenen Tumorerkrankungen.

Bronchialkarzinome

Erste Untersuchungen über die TU M2-PK beim Lungenkrebs liegen von Mazurek et al. [1993] vor. Sie beschrieben TU M2-PK-Sensitivitäten von 71 % für Adenokarzinome, von 68 % für Plattenepithelkarzinome und von 50 % für kleinzellige Karzinome. Die Ergebnisse wurden von Schneider et al. [2000] mit TU M2-PK Messungen im EDTA-Plasma bestätigt. Die Autoren fanden signifikant höhere TU M2-PK-Konzentrationen beim Bronchialkarzinom gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe. Zusätzlich ließ sich unter Ausschluß der kleinzelligen Karzinome die Sensitivität der TU M2-PK auf 65 % (NSCLC) steigern. Damit übertraf TU M2-PK die Sensitivität der etablierten Marker wie CEA mit 42 % und CYFRA 21-1 mit 58 %. Schneider et al. [2000] beschrieben außerdem signifikant höhere TU M2-PK- (und CYFRA 21-1-) Konzentrationen im Stadium III und IV nach UICC gegenüber dem Stadium I (NSCLC). Auch die NSE-Konzentrationen waren im „extensive disease“-Stadium signifikant gegenüber dem „limited disease“-Stadium erhöht (SCLC).

Die Ergebnisse bestätigten sich in unseren Untersuchungen. Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen wurden höhere TU M2-PK-Konzentrationen (durchschnittlich $29,2 \pm 28,4$ U/ml) gemessen als bei den kleinzelligen Karzinomen (durchschnittlich $20,1 \pm 20,6$ U/ml). Dieser Unterschied der TU M2-PK-Konzentrationen zwischen den nichtkleinzelligen und kleinzelligen Karzinomen war signifikant. Zusätzlich lagen signifikant höhere SCC-Konzentrationen bei den Plattenepithelkarzinomen gegenüber den kleinzelligen Karzinomen vor. Innerhalb der Gruppe der nichtkleinzelligen Karzinome besaßen die Adenokarzinome die höchsten TU M2-PK-Konzentrationen und grenzten sich damit signifikant gegenüber den kleinzelligen Karzinomen ab.

Nierenzellkarzinome

Untersuchungen über die TU M2-PK bei Nierenerkrankungen lieferten signifikante Ergebnisse, um benigne von malignen Nierenveränderungen unterschieden zu können [Oremek et al. 1999; Wechsel et al. 1999]. Derzeit läßt sich aber noch keine Diskriminierung zwischen lokalem und metastasiertem Nierenzellkarzinom feststellen. Aber es kann eine positive Korrelation der TU M2-PK-Konzentrationen zum Tumorstadium / Robson scoring system [Robson et al. 1969] beschrieben werden [Oremek et al. 2000]. Roigas et al. [2001] stellten signifikant höhere TU M2-PK Konzentrationen beim metastasierten gegenüber dem nicht-metastasierten Nierenzellkarzinom fest. Seine Arbeitsgruppe untersuchte die TU M2-PK ebenfalls im follow-up bei n = 50 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom (s. Kapitel 6.7) und fand eine positive Korrelation zum klinischen Krankheitsverlauf.

6.2. TU M2-PK Untersuchungen im EDTA-Plasma bei Tumorerkrankungen

Erstautor, Jahr	Tumor-Patienten (n)	Kontrollen (n)	Sensitivität TU M2-PK	Spezifität TU M2-PK	Monitoring	Marker-Kombination
Oremek, 1997	64 PAC 36 GIC	666 Gesunde	pancreatic cancer 71 % gastric cancer 58 %	90 %	nein	nein
Oremek, 1999	64 RCC	10 Nephritiden	<i>signifikante Diskriminierung zwischen Nierenzellkarzinomen und Kontrollgruppe</i>		nein	nein
Wechsel, 1999	40 RCC	39 Gesunde	<i>signifikante Diskriminierung zwischen malignen und benignen Nierenerkrankungen</i>		ja	nein
Hardt, 2000	68 GIC	60 Gesunde 22 CHI	gastric cancer 70,6 %	90 %	nein	nein
Lüftner, 2000	67 BrC	n.n.bez.	<i>positive Vorhersagewahrscheinlichkeit 81 %</i>	85 %	ja	nein
Oremek, 2000	116 RCC	42 Nephritiden	<i>TU M2-PK korreliert mit Tumorstadium</i>		nein	nein
Schneider, 2000	46 SCLC 98 NCLC	n.n.bez.	gesamt NSCLC und SCLC: 58 % nur NSCLC: 65 %	n.n.bez.	ja	nein
Schneider, 2000	60 lung cancer	24 Pneu. 56 Pnek. 22 obstr. 28 Gesunde	<i>signifikant höhere TU M2-PK bei Tumorpatienten und entzündlichen Lungenerkrankungen gegenüber Pneumokoniosen, obstruktiven Erkrankungen und Gesunden</i>		nein	nein
Schulze, 2000	413 GIC	141 Gesunde	73 %	89 %	nein	ja
Roigas, 2001	63 RCC, 36 BCA 58 PCA	28 BPH 57 Gesunde	nicht-metastasiertes RCC ¹ 27,5 % metastasiertes RCC ¹ 66,7 %	95 %	nein	nein
Hoopmann, 2002	20 BrC	keine	<i>Monitoring-Untersuchung: bei 85 % der Patienten ist TU M2-PK mit dem klinischen Krankheitsverlauf identisch</i>		ja	nein
Kim, 2003	73 GIC	61 Gesunde	gastric cancer 67,1 %	91,8 %	nein	ja
Oremek, 2003	118 HaeM	195 Gesunde	HaeM 34,7 %	95,4 %	ja	nein
Pezzilli, 2003	49 NC	24 Gesunde	neuroendocrine tumor 72,5 %	66,9 %	nein	nein
Roigas, 2003	68 RCC	n.n.bez.	renal cell carcinoma 71 %	n.n.bez.	ja	nein
Schneider, 2003	21 SCLC 36 NCLSC	keine	<i>Monitoring-Untersuchung: Remission mit signifikantem TU-M2-PK Abfall Progression mit signifikantem TU M2-PK Anstieg</i>		ja	nein
Schneider, 2003	33 SCLC 69 NSCLC	keine	<i>fuzzy logic modeling with tumor marker panel and lung cancer progression: NSE/TU M2-PK 63 %; SCC/TU M2-PK 81 %; CYFRA 21-1/TU M2-PK 100 %</i>		90 %	ja ja
Schneider, 2003	33 SCLC	keine	<i>fuzzy logic modeling with tumor marker panel and lung cancer progression: single marker NSE 32 %; NSE/ProGRP/TU M2-PK 67 %; ProGRP/TU M2-PK 56 %; ProGRP/NSE 49 %; NSE/TU M2-PK 52 %</i>		90 %	ja ja
Schneider et Schulze, 2003	482 GIC	76 Gesunde	kolorektales Karzinom 47,8 % Magenkarzinom 57,0 % Ösophaguskarzinom 55,8 % Pankreaskarzinom 72,9 %	95 %	nein	nein
Bena-Boupda, 2003	26 THC	n.n.bez.	<i>Thyreoglobulin ist ein besserer Tumormarker für Schilddrüsenkarzinome als TU M2-PK</i>		n.n.bez.	nein nein
Kaura, 2004	50 CC	10 Ccitis 10 Gesunde	cervical cancer 82 %	60 %	nein	nein

BCA = Blasenkarzinom, BPH = benigne Prostatahyperplasie, BrC = Brustkrebs, CC= Cervixkrebs, Ccitis = chronische Cervicitis, CHI = Cholezystitis, Gesunde = nicht an der jeweiligen Tumorerkrankung leidende Personen, GIC = Magenkrebs, HaeM = Blutkrebs, NC = neuroendokrine Tumore, n.n.bez. = nicht näher bezeichnet, NSCLC = nichtkleinzelliger Lungenkrebs, obstr. = obstruktive Lungenerkrankungen, PAC Pankreaskrebs, PCA = Prostatakrebs, Pnek. = Pneumokoniose, Pneu. = Pneumonie, RCC = Nierenkrebs, SCLC = kleinzelliger Lungenkrebs, THC = Schilddrüsenkrebs

Gastrointestinale Tumore

Schulze et al. [2000] detektierten signifikante TU M2-PK- Konzentrationsunterschiede von $p < 0,001$ zwischen gastrointestinalen Tumoren und einer gesunden Kontrollgruppe. Hardt et al. [2000] berichteten über eine hohe Sensitivität der TU M2-PK von 70,6 % bei gastrointestinalen Tumoren gegenüber CEA mit 53,5 %. Vergleichbare Sensitivitäten wurden auch von Kim et al. [2003] beschrieben (gastrointestinalen Tumore gesamt 67,1 %, Magenkarzinome 63,3 %, kolorektalen Tumore 66,7 % und Gallengangstumore 75,0 %). Die Kombination von TU M2-PK mit CEA konnte die Sensitivität der TU M2-PK für das kolorektale Karzinom auf 86,2 % steigern. Außerdem fanden Kim et al. [2003] signifikant höhere TU M2-PK-Konzentrationen beim metastasierten gegenüber dem nichtmetastasierten gastrointestinalen Tumor.

Von Hardt et al. [2003] liegen Untersuchungen über die TU M2-PK im Fäzes von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren vor. Die Ergebnisse zeigten, daß sich die TU M2-PK im Fäzes quantifizieren ließ und ein signifikanter TU M2-PK-Konzentrationsunterschied zwischen kolorektalen Karzinompatienten und einer gesunden Kontrollgruppe zu detektieren war. Gleichermäßen konnte eine Abhängigkeit der TU M2-PK-Konzentrationen zum Tumorstadium festgestellt werden. Anhand dieser Untersuchungen postulierten Hardt et al. [2004] den Nachweis von TU M2-PK im Fäzes als neue Screeningmethode für das kolorektale Karzinom.

Eine umfassende Vergleichsstudie der TU M2-PK mit den etablierten Tumormarkern der gastrointestinalen Tumoren lieferten Schneider und Schulze [2003]. Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom konnten signifikant erhöhte TU M2-PK-Konzentrationen (Sensitivität 47,8 %) gefunden werden, gefolgt von CEA (Sensitivität 33,6 %) und CA 19-9 (Sensitivität 30,4 %). Bei Magenkarzinomen war die Sensitivität von TU M2-PK (57,0 %) mit derjenigen von CA 72-4 (60,7 %) zu vergleichen, gefolgt von CA 19-9 mit 45,5 % und CEA von 23,8 %. Die Sensitivität der TU M2-PK bei Ösophagustumoren betrug 55,8 %, gefolgt von CA 72-4 mit 53,5 %, CA 19-9 mit 27,9 % und CEA mit 14,5 %. Lediglich die Pankreastumoren zeigten für CA 19-9 mit 87,5 % eine höhere Sensitivität als für die TU M2-PK mit 72,9 %. Damit wurden die Ergebnisse von Oremek et al. [1997] über die Sensitivität der TU M2-PK mit 71 % bei Pankreastumoren bestätigt. Zu diskutieren ist, ob eine Kombination von TU M2-PK mit CA 19-9 die Sensitivität zur Detektion von Pankreastumoren steigern kann. Schlußfolgernd postulierten Schneider und Schulze [2003], die Eignung der TU M2-PK als Tumormarker für gastrointestinalen Tumore, insbesondere für das Ösophaguskarzinom.

Gynäkologische Tumore

Lüftner et al. [2000] beschrieben beim fortgeschrittenen Brustkrebs für die TU M2-PK eine positive Vorhersagewahrscheinlichkeit von 81 %. Außerdem wiesen die Autoren auf eine gute Korrelation der TU M2-PK-Konzentrationsverläufe mit dem klinischen Verlauf bei Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie hin. Hoopmann et al. [2002] untersuchten die TU M2-PK im Krankheitsverlauf von Brustkrebspatienten und diskutierten einen möglichen Einsatz der TU M2-PK im Monitoring. Kaura et al. [2004] berichteten über die TU M2-PK bei Zervixkarzinomen und schlugen ebenfalls die TU M2-PK als Verlaufsparemeter bei „follow-up“ Untersuchungen von Zervixkarzinompatientinnen vor.

Weitere Neoplasien

Als wenig sensitiv zeigte sich die TU M2-PK gegenüber neuroendokrinen Tumoren [Pezzilli et al. 2003], Leukämien [Oremek et al. 2003] sowie dem Schilddrüsenkarzinom [Bena-Boupda et al. 2003].

Benigne Erkrankungen

Die TU M2-PK wurde sowohl malignen bei als auch bei benignen Erkrankungen untersucht. Benigne Erkrankung, die mit einer TU M2-PK-Erhöpfung einhergehen, sind der Diabetes mellitus, die rheumatoide Arthritis mit begleitender CRP-Erhöpfung, der systemische Lupus erythematoses, die seronegative Spondylarthritis, die Nephropathie mit Proteinurie sowie die Hyperlipidämie [Oremek et al. 2003]. Diese Erkrankungen stellen somit Einflußfaktoren auf die TU M2-PK-Konzentration dar.

Auch in unseren Untersuchungen fanden sich erhöhte TU M2-PK-Konzentration bei Patienten mit entzündlichen Lungen- oder Pleuraerkrankungen wie Pneumonie, Pleuraempyem oder Tuberkulose (durchschnittlich $58,9 \pm 77,5$ U/m), die unter Therapie signifikant ($p = 0,0013$) abfielen (durchschnittlich $13,3 \pm 13,0$ U/ml). Auf signifikant erhöhte TU M2-PK-Konzentrationen bei entzündlichen gegenüber nicht-entzündlichen Lungenerkrankungen (wie z.B. Pneumokoniosen und obstruktiven Lungenerkrankungen) wiesen auch Schneider et al. [2000] hin.

Zusammenfassend zeigt sich die TU M2-PK gegenüber verschiedenen Neoplasien als sensitiver Tumormarker. Eine hinreichende Diskriminierung zwischen Tumoren und Entzündungen ist bisher noch nicht möglich.

6.7. Dignität der Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) im „follow-up“ bei verschiedenen Tumorerkrankungen

Die Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) ist ein sensitiver Marker zum Nachweis von Tumorerkrankungen. Der Marker sollte daher auch in der klinischen Verlaufsbeurteilung einsetzbar sein. Aussichtsreiche Monitoring-Untersuchungen über die TU M2-PK liegen beim Bronchialkarzinom [Mazurek et al. 1993; Schneider et al. 2002], dem Nierenzellkarzinom [Wechsel et al. 1999; Roigas et al. 2003] und dem Brustkrebs [Lüftner et al. 2000; Hoopman et al. 2002] vor.

TU M2-PK im „follow-up“ beim Bronchialkarzinom

In ersten Falluntersuchungen von Mazurek et al. [1993] und Schneider et al. [2002] wurde die TU M2-PK im Krankheitsverlauf von Patienten mit Lungenkrebs evaluiert. Unabhängig von der Tumorhistologie ließ sich die TU M2-PK bei Lungenkrebspatienten nachweisen und eine Korrelation zum klinischen Tumorverlauf feststellen. Schneider et al. [2003] untersuchten die TU M2-PK im follow-up von n = 57 Lungenkrebspatienten (n = 21 SCLC, n = 36 NSCLC) und korrelierten die Konzentrationsverläufe mit der Klinik der Patienten. Bei n = 19 Patienten konnte eine Tumorremission, bei n = 18 Patienten ein klinisch stabiler Krankheitsverlauf („stable disease“) und bei n = 20 Patienten eine Tumorprogression festgestellt werden. Die Tumorremission ging mit signifikant abfallenden TU M2-PK-Konzentrationen einher. Im Gegensatz hierzu stieg bei einer Tumorprogression bzw. einem Tumorrezidiv die TU M2-PK signifikant an.

Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in unseren Untersuchungen wider. Die kasuistisch-empirischen Verlaufsbeschreibungen in Abbildung 5.13, 5.14. und 5.15. (Seite 61 und 62) reflektieren eindrucksvoll die Korrelation der TU M2-PK-Konzentrationen zum klinischen Krankheitsverlauf. Gleiches gilt für TU M2-PK im postoperativen „follow-up“ nach chirurgischer Tumorresektion (s. Tabelle 5.7., Abbildung 5.16. und 5.17., Seite 65 und 66).

Im Verlauf einer Tumorremission nahm die TU M2-PK signifikant ($p = 0,001$) von durchschnittlich $23,3 \pm 22,2$ U/ml auf $6,7 \pm 3,6$ U/ml ab. Einhergehend mit einer Tumorprogression stieg die TU M2-PK signifikant von durchschnittlich $26,7 \pm 20,7$ U/ml auf $175,4 \pm 192,5$ U/ml an (s. Tabelle 5.7., Seite 50). Nach initialer Therapie mit Reduktion der Tumormassen deutete ein erneuter TU M2-PK-Konzentrationsanstieg auf eine Tumorprogression bzw. -rezidiv hin (s. Abbildungen im Kapitel 5.3). Zum Rezidivzeitpunkt

stellten Schneider et al. [2003] einen signifikanten Wiederanstieg der TU M2-PK-Konzentrationen fest.

TU M2-PK im „follow-up“ beim Nierenzellkarzinom

Wechsel et al. [1999] beschrieben bei operierten Patienten mit einem Nierenzellkarzinom eine Normalisierung der TU M2-PK-Konzentrationen nach elf Wochen. Erneut ansteigende TU M2-PK-Konzentrationen traten hingegen bei fortschreitender Metastasierung oder Tumorrezidiv auf. Roigas et al. [2003] untersuchten den Verlauf der TU M2-PK-Konzentrationen von Nierenzellkarzinompatienten mit chemotherapeutischer Intervention. Dabei zeigten 68 % (34 von 50) der Patienten eine positive Korrelation der TU M2-PK-Konzentrationen mit dem Behandlungserfolg, der mit Hilfe der bildgebenden Verfahren verifiziert wurde.

TU M2-PK im „follow-up“ beim Brustkrebs

Monitoring-Untersuchungen über die TU M2-PK beim Brustkrebs liegen von Lüftner et al. [2000] und Hoopman et al. [2002] vor. Beide Studien präsentieren im Verlauf einer Chemotherapie übereinstimmend zur Klinik gemessene TU M2-PK-Konzentrationen. In der Untersuchung von Hoopman et al. [2002] zeigten dabei n = 17 (von 20) Patientinnen unter Trastuzumab-Therapie eine Tumorremission bzw. darauffolgende Tumorprogression, die mit entsprechenden TU M2-PK-Konzentrationsänderungen einherging.

Zusammenfassend wurde die TU M2-PK im Krankheitsverlauf von verschiedenen soliden Tumoren untersucht. Die bisherigen Ergebnisse bestätigen einen guten Zusammenhang zwischen den TU M2-PK-Konzentrationen und dem klinischen Krankheitsverlauf. Auch unsere Untersuchungen belegen die Einsatzfähigkeit der TU M2-PK als Monitoring-Parameter für den Lungenkrebs. Es konnten signifikante Konzentrationsänderungen der TU M2-PK bei Tumorprogression bzw. – remission nachgewiesen werden.

6.8. Dignität des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) im „follow-up“ beim Lungenkrebs

Einer der ältesten Tumormarker ist das Carcinoembryonale Antigen (carcinoembryonic antigen = CEA). Immunhistologisch läßt es sich regelmäßig und in hohen Konzentrationen im fetalen Gastrointestinaltrakt und Pankreas sowie in entodermalen Tumoren nachweisen. Geringere CEA-Konzentrationen liegen im normalem Darmgewebe vor. Das Glykoprotein CEA besitzt für die Lunge keine Organspezifität. Neben dem Lungenkrebs wird es auch bei anderen Tumoren gefunden. Die Indikation zur Bestimmung erstreckt sich auf das kolorektale Karzinom mit Lebermetastasen und das Magen- oder Mammakarzinom [Lamerz 1989; Ballesta et al. 1995]. Nach Herstellerangaben wird gegenüber einem gesunden Kontroll-Kollektiv eine 95 %ige Referenzgrenze (cut-off Wert) von 5,0 ng/ml angegeben. Bei Rauchern sind erhöhte CEA-Konzentrationen festgestellt worden, so daß ein Graubereich bis 10 ng/ml beschrieben wird [Docci et al. 1984; Pluygers et al. 1987; Body et al. 1990; Jarvisalo et al. 1993; Snit et al. 1993; Gajda et al. 1994; Fukuda et al. 1998; Kashiwabara et al. 1998; Enagaras et al. 199]. Erhöhte CEA-Konzentrationen finden sich teilweise auch bei Patienten mit benignen Erkrankungen [Ballesta et al. 1995] wie z.B. bei entzündlichen und chronischen Lebererkrankungen, alkoholisch bedingter Leberzirrhose, Cholestase, Pankreatitis oder Entzündungen des Gastrointestinaltraktes.

Sensitivität von CEA beim Bronchialkarzinom

Die Sensitivitätsangaben von CEA für den Lungenkrebs schwanken zwischen 17 % [Jarvisalo et al. 1993] und 78 % [Plebani et al. 1995]. Weitere Publikationen geben Sensitivitäten von beispielsweise 37,2 % [Yang et al. 1989], 61 % [Lee et al. 1991] und 67,6 % [Zhu et al. 1990] an. Bei den kleinzelligen Karzinomen zeigen sich niedrigere Sensitivitäten von 20 % für das „limited disease“-Stadium und bis zu 43,1 % für das „extensive disease“-Stadium [Yang et al. 1989; Poulakis et al. 1991]. Die Sensitivitäten für die nichtkleinzelligen Karzinome schwanken zwischen 31 % [Ebert et al. 1994] und 62 % [Mroczko et al. 1999]. Dabei erweist sich die CEA-Sensitivität beim Adenokarzinom am höchsten [Zhu et al. 1990; Poulakis et al. 1991] und wird mit 34,8 % [Zeng et al. 1993], 44 % [Ebert et al. 1994], 58 % [Lai et al. 1996] und 69,6 % [Niklinski et al. 1992] angegeben.

In fortschreitenden Tumorstadien steigen die CEA-Konzentrationen an. Demzufolge nimmt die Sensitivität zum Nachweis der Tumorerkrankung zu. Es lassen sich bei den

nichtkleinzelligen Karzinomen im Stadium IV nach UICC signifikant höhere Konzentrationen gegenüber dem Stadium I finden [Lee et al. 1991; Spinazzi et al. 1994].

Vergleichbare Ergebnisse bestätigten sich in unseren Untersuchungen. Im Rahmen der Primärdiagnose wurden bei Patienten mit einem Adenokarzinom signifikant ($p = 0,0015$) höhere CEA-Konzentrationen gegenüber den Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom festgestellt. Außerdem lagen die CEA-Konzentrationen mit durchschnittlich $41,1 \pm 115,7$ ng/ml bei den nichtkleinzelligen Karzinomen deutlich über dem Durchschnitt der kleinzelligen Karzinome mit $8,6 \pm 10,3$ ng/ml.

„follow-up“ von CEA bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Über den „follow-up“ von CEA bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen publizierten Biran et al. [1989]. Seine Arbeitsgruppe stellte initial erhöhte CEA-Konzentrationen fest, die sich in der Remissionphase normalisierten und auch im weiteren Krankheitsverlauf unter fortbestehender Remission nicht veränderten. Die mittlere Verzögerungszeit, so genannte „lead time“, zum klinischen Diagnosezeitpunkt betrug für Patienten im „limited disease“-Stadium mit kompletter Remission 229 Tage und mit partieller Remission 90 Tage. Für Patienten im „extensive disease“-Stadium wurde eine vergleichbare „lead time“ festgestellt.

Weitere Monitoring-Untersuchungen mit CEA, NSE und Ferritin bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen unter Chemotherapie bestätigten die vorangestellten Publikationsergebnisse. Eine komplette Tumorremission ging mit einer Normalisierung der CEA- und NSE-Konzentrationen einher. Ein fehlender Konzentrationsabfall von CEA und NSE wies dabei auf eine schlechte Prognose hin [Szturmowicz et al. 1993]. Den Beweis eines signifikanten CEA- und CYFRA-21-1-Konzentrationsabfalls bei Erreichen einer partiellen Remission lieferten die Ergebnisse von Vinolas et al. [1998]. Niho et al. [2000] nahmen CEA-, NSE- und Pro-GRP- (pro-gastrin-releasing peptide) Bestimmungen vor und nach Chemotherapie sowie zum Rezidivzeitpunkt bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen vor. In 38 % (26 von 50 Patienten) war ein CEA-Abfall unter Behandlung und erneutes Ansteigen der Konzentrationen bei einem Tumorrezidiv zu beobachten. Dabei reflektierten aber die Pro-GRP-Konzentrationen den Krankheitsverlauf am akkuratesten.

In unseren Untersuchungen spiegeln die Abbildungen 5.3 und 5.4. die CEA-Konzentrationen den Krankheitsverlauf wider. Bei 11 von 16 Patienten ließen sich mit Einsetzen der Tumorprogression steigende CEA-Konzentrationen feststellen.

„follow-up“ von CEA bei nichtkleinzelligen Karzinomen nach Operation

Von Ratto et al. [1990] liegen Ergebnisse über nichtkleinzellige Bronchialkarzinome nach kompletter chirurgischer Resektion mit prä- und postoperativer Tumormarkermessung sowie erneuter Markerbestimmung ein Jahr nach Operation vor. Gemessen wurden CEA, NSE, TPA (tissue polypeptide antigen), CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9) und CA 50 (carbohydrate antigen 50). Im Widerspruch zur geringen Sensitivität von NSE gegenüber den nichtkleinzelligen Karzinomen konnte gezeigt werden, daß sich TPA und NSE am besten zur Rezidiverkennung eignen. Eine ähnliche Untersuchung über den postoperativen Verlauf von CEA und TPA (tissue polypeptide antigen) beschrieben Lee et al. [1991]. Die Ergebnisse zeigten, daß TPA eher als CEA zum postoperativen Monitoring und der Rezidiverkennung herangezogen werden sollte. Für beide Marker ließen sich signifikant höhere Konzentrationen im Stadium IV als im Stadium I feststellen. Auch Gaspar et al. [2003] fanden nur gering erhöhte CEA-Konzentrationen bei 34,7 % (16 von 46 Patienten) in der postoperativen Rezidivkontrolle.

Dagegen konnten in unseren Untersuchungen ein signifikanter ($p = 0,0262$) Abfall der CEA-Konzentrationen nach chirurgischer Tumorsektion festgestellt werden. Allerdings ließ sich bei einem Patienten (Abbildung 5.17) mit einem Plattenepithelkarzinom nach kompletter chirurgischer Resektion mit anschließendem Tumorrezidiv nur ein leichter CEA-Konzentrationsanstieg aufzeigen. Die anderen Tumormarker - mit TU M2-PK an erster Stelle - detektierten das Rezidiv wesentlich deutlicher.

„follow-up“ von CEA bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen unter Chemotherapie

Nach Mroczko et al. [1999] kann CEA zum Tumormonitoring herangezogen werden und Rückschlüsse auf das Tumorwachstum bzw. auf die Tumormanifestation zulassen. Vergleichsuntersuchungen zwischen CEA und LSA (lipid-bound sialic acid) liegen von Zhu et al. [1990] vor. Dabei ließen die Änderungen der LSA-Konzentrationen eine bessere Korrelation zum Therapiemonitoring erkennen als die der CEA-Konzentrationen. Auch Ueoka et al. [1991] lieferten mit ihren Tumormarkeruntersuchungen von SLX (sialyl Lewis X-1), CEA, SCC und NSE Ergebnisse über den „follow-up“ von Lungenkrebspatienten. SLX zeigte sich im Monitoring von Adenokarzinompatienten CEA überlegen und besaß als einziger Marker eine signifikante Korrelation zur Tumorregression und -progression. Folgernd postulierten Ueoka et al. [1991], daß sich SLX zur Überprüfung des Behandlungseffekts im Monitoring wertvoll erweisen könnte.

In unseren Verlaufsuntersuchungen (s. Abbildungen 5.13, 5.14, 5.15.) korrespondierten die CEA-Konzentrationen teilweise mit dem klinischen Tumorverhalten. Insbesondere TU M2-PK, aber auch die anderen Tumormarker (CYFRA 21-1 und NSE), zeigten sich im Monitoring dem CEA-Konzentrationsverlauf überlegen.

Zusammenfassend wird CEA als Tumormarker für den Lungenkrebs herangezogen, es besitzt aber keine Organspezifität. CEA sowie weitere Tumormarker wie TPA, SCC, CYFRA 21-1, NSE, Ferritin, SLX bieten sich zum Monitoring im Krankheitsverlauf an und können Hilfestellungen in der Beurteilung des Therapieeffekts, der frühzeitigen Rezidiverkennung und entsprechender Therapieumstellung geben [Niklinski et al. 1995; Fukuda et al. 1996; Paone et al. 1997; Watanabe et al. 2000; Niho et al. 2000]. Unsere Untersuchungen zeigen, daß die etablierten Tumormarker und TU M2-PK im Monitoring nichtkleinzelliger Karzinome dem Glycoprotein CEA vorzuziehen sind. Lediglich nach chirurgischer Tumorresektion konnte eine signifikante der CEA-Konzentrationsabnahme ermittelt werden.

6.9. Dignität des Zytokeratin-19-fragments (CYFRA 21-1) im „follow-up“ beim Lungenkrebs

Das wasserlösliche Zytokeratin-19-Fragment (CYFRA 21-1) wird sowohl in normalen Epithelzellen als auch in Tumoren epithelialen Ursprungs - einschließlich der Lunge - exprimiert. Aufgrund seiner vielfältigen Expression kommt CYFRA 21-1 ubiquitär in den Zellen des menschlichen Körpers vor und kann daher sowohl bei benignen als auch bei malignen Erkrankungen erhöht sein. Trevisani et al. [1996] wiesen dabei auf die fehlende Differenzierungsmöglichkeit zwischen benignen (z.B. chronische Bronchitis) und malignen Erkrankungen (z.B. Bronchialkarzinom) mit erhöhten CYFRA 21-1-Konzentrationen hin.

Die 95 %ige Referenzgrenze (so genannter cut-off Wert) der CYFRA 21-1 Konzentrationen wird nach Herstellerangaben gegenüber einem gesunden Kontroll-Kollektiv mit 1,8 ng/ml angegeben. Je nach Zusammensetzung des Kollektivs kann aber bei Patienten mit benignen Lungenerkrankungen (insbesondere der Tuberkulose, akut-entzündlichen Prozessen, chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen und Lungenfibrose) der 95 %ige cut-off Wert von CYFRA 21-1 zwischen 2,1 und 3,6 ng/ml schwanken. Eine Abhängigkeit zum Alter, Geschlecht oder Raucherstatus des Patienten besteht nicht [Lai et al. 1996; Oremek et Seiffert 1996; Schneider 2003].

Sensitivität von CYFRA 21-1 beim Lungenkrebs

Die internationalen Literaturangaben über die Sensitivität von CYFRA 21-1 zur Diagnostik von Lungenkrebs schwanken in Abhängigkeit von Tumorhistologie und Tumorstadium. Unabhängig von der Histologie reichen die Sensitivitätsangaben von 22,7 % [Pina et al. 1999] über 57,5 % [Sugama et al. 1994] und 61 % [Stieber et al. 1993] zu 69,6 % [Toumbis et al. 1996]. Die Sensitivität zum Nachweis nichtkleinzelliger Karzinome liegt mit 51 % [Lai et al. 1996], 62 % [Huang et al. 1996] und 64 % [Stieber et al. 1993] deutlich höher als bei den kleinzelligen Tumoren mit 16 % [Rastel et al. 1994], 44,4 % [Takada et al. 1995] oder 55 % [Stieber et al. 1993].

Die höhere Sensitivität von CYFRA 21-1 zu den nichtkleinzelligen Karzinomen bestätigte sich in unseren Untersuchungen. Es wurden signifikant höhere CYFRA 21-1-Konzentrationen bei den nichtkleinzelligen gegenüber den kleinzelligen Bronchialkarzinomen festgestellt (s. Tabelle 5.3.).

Sensitivität von CYFRA 21-1 bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen

In der internationalen Literatur werden die höchsten Sensitivitäten von CYFRA 21-1 zur Detektion von Lungenkrebs beim Plattenepithelkarzinom beschrieben. Sie betragen 40 % [Niklinski et al. 1994], 73,1 % [Sugama et al. 1994], 76,1 % [Takada et al. 1995], 79 % [Stieber et al. 1993] und 100 % [Koga et al. 1994]. An zweiter Stelle folgen die Adenokarzinome mit 27 % [Rastel et al. 1994], 54 % [Stieber et al. 1993] und 74 % [Toumbis et al. 1996].

Die hohe Sensitivität von CYFRA 21-1 zu den Plattenepithelkarzinomen fand sich auch in unseren Untersuchungen. Die Plattenepithelkarzinome zeigten signifikant ($p = 0,013$) höhere CYFRA 21-1-Konzentrationen als die kleinzelligen Karzinome (s. Tabelle 5.3.).

Eine umfassende, synoptische Zusammenstellung der CYFRA 21-1-Sensitivitäten zur Früherkennung sowohl kleinzelliger als auch nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome wird von Schneider [2003] dargestellt.

CYFRA 21-1 in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die Abhängigkeit der CYFRA 21-1-Konzentrationen zum Tumorstadium beschreibt Schneider [2003]. Er fand steigende CYFRA 21-1-Konzentrationen bei fortgeschrittenen Tumorstadien. Dabei war die Sensitivität von CYFRA 21-1 im Stadium I (NSCLC) mit 20,8 % mit derjenigen von Ebert et al. [1994] von 23 % zu vergleichen. Im Stadium IV lag die Sensitivität mit 72,2 % jedoch deutlich unter den Messungen von Koga et al. [1994], Niklinski et al. [1994] und Niklinski et al. [1995], die Sensitivitäten bis zu 100 % beschrieben. Für die weiteren Tumorstadien ermittelte Schneider [2003] eine Sensitivität von 50 % für das Stadium II, von 46,3 % für das Stadium III, von 27,8 % für das „limited disease“-Stadium und von 43,9 % für das „extensive disease“-Stadium. Die Ergebnisse nähern sich den Untersuchungen von Ebert et al. [1993]. Die Autoren berichteten über eine Sensitivität für das Stadium I von 29 %, von 56 % für das Stadium II, von 63 % für das Stadium III und von 63 % für das Stadium IV. Die von Schneider [2003] ermittelten Sensitivitäten sind auch mit den Untersuchungen von Takada et al. [1995], Maeda et al. [1996] und Huang et al. [1996] vergleichbar. Eine weitere Untersuchung über die Stadienabhängigkeit der CYFRA 21-1-Konzentrationen liegt von Takada et al. [1995] vor. Die Autoren stellten bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen und mediastinaler Lymphadenopathie höhere CYFRA 21-1-Konzentrationen als bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen fest. Ebenfalls zeigten Maeda et al. [1996] und Huang et al. [1996] einen signifikanten CYFRA 21-1-

Konzentrationsanstieg bei höheren Tumorstadien. Sie ermittelten signifikant höhere CYFRA 21-1-Konzentrationen in den Stadien III/IV gegenüber den Stadium I/II [Huang et al. 1996]. In unseren Untersuchungen konnten – wahrscheinlich aufgrund der geringen Fallzahlen – keine signifikanten Unterschiede detektiert werden.

„follow-up“ von CYFRA 21-1 bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen unter Chemotherapie

Erste Publikationen über den „follow-up“ von CYFRA 21-1 bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen gehen auf Van der Gaast et al. [1994] zurück. Die Autoren beschrieben den Markerverlauf von CYFRA 21-1 bei n = 23 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom unter Chemotherapie. Dabei ließ sich ein direkter Zusammenhang zwischen den CYFRA 21-1-Konzentrationen und der Tumormanifestation feststellen. Entsprechend postulierten Van der Gaast et al. [1995], daß ansteigende CYFRA 21-1-Spiegel unter therapeutischer Intervention ein Indikator für eine ineffiziente Chemotherapie sind und konsekutiv zum Abbruch der Therapie führen sollten. Eine gute Korrelation (Wilcoxon $p = 0,0093$) zwischen erfolgreicher Therapie (Chemo- /Radiotherapie) und einhergehender Befundbesserung wurde von Takada et al. [1995] und Meada et al. [1996] beschrieben. Auch Ebert et al. [1996] fanden eine 59,3 %ige Übereinstimmung zwischen den klinischen Befunden und den CYFRA 21-1-Konzentrationen. Dabei zeigte der CYFRA 21-1-Konzentrationsverlauf in 42,9 % die Tumorremission und in 64,7 % der Fälle die Tumorprogression richtig an. Lai et al. [1996] publizierten eine „follow-up“ Untersuchung bei n = 20 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Die Autoren stellten signifikante CYFRA 21-1-Konzentrationsunterschiede bei Tumorprogression aber fehlende Konzentrationsänderungen bei einem stabilen Krankheitsverlauf fest.

Diese Ergebnisse bestätigten sich in unseren Untersuchungen. Ein signifikanter ($p = 0,007$) CYFRA 21-1-Konzentrationsabfall war unter Polychemotherapie und/oder Radiotherapie bei Tumorremission zu detektieren. Unter Tumorprogression nahmen die CYFRA 21-1-Konzentrationen deutlich von durchschnittlich 6,5 ng/ml (prätherapeutisch) auf 22,4 ng/ml (posttherapeutisch) zu (s. Tabelle 5.7.). Dagegen ließen sich während eines stabilen klinischen Krankheitsverlaufes keine signifikanten ($p = 0,158$) CYFRA 21-1-Konzentrationschwankungen feststellen.

In den kasuistisch-empirischen Verlaufsbeschreibungen (Abbildung 5.13, 5.14, 5.15.) spiegeln die CYFRA 21-1-Konzentrationsverläufe den klinischen Krankheitsverlauf korrekt wider und ließen sich somit zum Monitoring verwenden. Auch in Abbildung 5.5. reflektieren

die CYFRA 21-1-Konzentrationsverläufe den Markerabfall unter therapeutischer Intervention und zeigen erwartungsgemäß den erneuten Markeranstieg bei Tumorprogression.

„follow-up“ von CYFRA 21-1 bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen nach Operation

Im postoperativen Monitoring von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen beschrieben Niklinski et al. [1995] ein hohes Tumorrezidivrisiko bei ansteigenden CYFRA 21-1-Konzentrationen. Die Autoren berichteten weiterhin über die hervorzuhebende Eignung von Tumormarkern wie CYFRA 21-1, CEA und SCC im Monitoring von Lungenkrebspatienten zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs. Auch für Ebert et al. [1996] erwiesen sich die Messungen von CYFRA 21-1 zum Monitoring nichtkleinzelliger Karzinome geeignet. Bei operierten Patienten beschrieben die Autoren signifikant abfallende CYFRA 21-1- und SCC-Konzentrationen.

Diese Ergebnisse bestätigten sich in unseren Untersuchungen. Die kasuistisch-empirische Verlaufsbeschreibung in Abbildung 5.16. und 5.17. geben den Konzentrationsverlauf von CYFRA 21-1 wider. Im postoperativen Verlauf nahmen die CYFRA 21-1-Konzentrationen zunächst ab, stiegen aber zum Zeitpunkt des Lokalrezidivs deutlich an (s. Abbildung 5.17). Auch der Vergleich von prä- zu postoperativen CYFRA 21-1-Konzentrationen bei $n = 15$ Patienten ließ ein signifikanter ($p = 0,0001$) Abfall der CYFRA 21-1-Konzentrationen erkennen (s. Tabelle 5.7.).

Zusammenfassend ist CYFRA 21-1 ein Tumormarker mit hoher Sensitivität zu den nichtkleinzelligen Karzinomen und zeigt eine Abhängigkeit zum Tumorstadium. Unsere Untersuchungen bestätigten die Eignung von CYFRA 21-1 zum „follow-up“ im Monitoring nichtkleinzelliger Bronchialkarzinompatienten. Sowohl Tumorremissionen als auch (postoperative) Rezidive konnten durch Verlaufsuntersuchungen von CYFRA 21-1 signifikant detektiert werden.

6.10. Dignität der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) im „follow-up“ beim Lungenkrebs

Die Neuronen-spezifische Enolase (NSE = neuron-specific enolase) ist ein glykolytisches Enzym aus Hirngewebe oder dem APUD-Zellsystem²⁰. Zum APUD-Zellsystem gehören z.B. die C-Zellen der Schilddrüse (medulläres Schilddrüsenkarzinom) und Zellen der Lunge (kleinzelliges Bronchialkarzinom). Daneben sind auch neuroendokrine Tumore wie das Neuroblastom oder das metastasierte Hodenseminom mit einer NSE-Erhöhung verbunden. Die Erstbeschreibung von NSE geht auf Moore and McGregor 1965 zurück [s. Kaiser et al. 1989]. Nach Herstellerangaben wird gegenüber einem gesunden Kontroll-Kollektiv eine 95 %ige Referenzgrenze (cut-off Wert) von 12,5 ng/ml angegeben. Die NSE-Bestimmung wird durch Hämolyse (z.B. NSE-Freisetzung aus Erythrozyten und Thrombozyten) oder durch ausgeprägtes Zentrifugieren beeinflusst [Giovanella et al. 2001]. Die NSE-Konzentrationen sind unabhängig von Alter, Geschlecht, Raucherstatus und der kumulativen Zigarettenendosis [Marechal et al. 1988; Schneider 2003].

Sensitivität von NSE beim Lungenkrebs

Unabhängig von der histologischen Tumordifferenzierung beschreiben die internationalen Literaturangaben für den Nachweis von Lungenkrebs eine NSE-Sensitivität von 21,3 % [Molina et al. 1994], 30 % [Vinolas et al. 1998] und 79 % [Pastor et al. 1997]. Eine geringere Sensitivität liegt bei den nichtkleinzelligen Karzinomen vor. Sie rangiert zwischen 11 % [Lorenz et al. 1990] und maximal 66,7 % [Chantapet et al. 2000]. Bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist NSE der Marker der Wahl [Thomas 1992]. Auch in unseren Untersuchungen ließen sich bei den kleinzelligen Karzinomen signifikant ($p = 0,0009$) höhere NSE-Konzentrationen gegenüber den nichtkleinzelligen Karzinomen detektieren. Die NSE-Sensitivität für kleinzellige Karzinome wird mit 55 % [Stieber et al. [1993], 57 % [Giovanella et al. 2001], 72 % [Pinson et al. 1997], 74 % [Kakari et al. 1991], 76 % [Schneider 2003], 77 % [Ebert et al. 1996], 80 % [Lorenz et al. 1990; Romanova et al. 1991], 82 % [Kayser et al. [1999] und 88 % [Spinazii et al. 1994] angegeben. Eine umfassende, synoptische Gegenüberstellung der NSE-Sensitivitäten zur Detektion von Lungenkrebs führt Schneider [2003] auf.

²⁰ APUD-Zellsystem: peripheres endokrines Zellsystem (amin precursor uptake and decarboxylation)

NSE in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die internationalen Publikationen beschreiben eine Korrelation der NSE-Konzentrationen zum klinischen Tumorstadium. Es lassen sich signifikant höhere NSE-Konzentrationen im „extensive disease“-Stadium gegenüber dem „limited disease“-Stadium finden [Scagliotti et al. 1989; Kawahara et al. 1987; Johnson et al. 1993; Spinazii et al. 1994; Pinson et al. 1997]. Die Stadienabhängigkeit der NSE-Konzentrationen wird zusätzlich von Burghuber et al. [1990], Liippo et al. [1991], Giovanella et al. [1997] und Schneider [2003] beschrieben. Auch unsere Ergebnisse bestätigen die signifikant ($p = 0,0056$) höheren NSE-Konzentrationen im „extensive-disease“-Stadium gegenüber dem „limited-disease“-Stadium (s. Tabelle 5.4.).

„follow-up“ von NSE bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Die Bedeutung von NSE in der Tumorrezidiverkennung griffen Ebert et al. [1996] auf. Ein Tumorrezidiv oder ein Tumorprogreß ging mit ansteigenden NSE-Konzentrationen einher. Dagegen fielen die NSE-Konzentrationen in der Remissionsphase. Die Differenzierung zwischen einer kompletten und einer partiellen Remission mittels NSE-Konzentrationsbestimmung gelang aber nicht.

Scagliotti et al. [1989] und Spinazii et al. [1994] stellten signifikant fallende NSE-Konzentrationen unter erfolgreicher Chemotherapie fest. Diese Korrelationen von NSE zum klinischen Krankheitsverlauf wurden ebenfalls von Fischbach et al. [1989], Burghuber et al. [1990], Liippo et al. [1991], Jorgensen et al. [1994] und Giovanella et al. [2001] beschrieben. Die Autoren detektierten einen Abfall der NSE-Konzentrationen bei Tumorremission und einen erneuten Anstieg bei Tumorprogression. Ueoka et al. [1991], Jassem et al. [1993] und Pinson et al. [1997] wiesen auf den deutlichen Zusammenhang zwischen zunehmenden NSE-Konzentrationen und fortgeschrittenen Tumorstadium hin. Eine ineffektive Therapie ging mit konstant erhöhten NSE-Konzentrationen einher [Pinson et al. 1997].

Neuere Untersuchungen von Schneider et al. [2003] bestätigen die Bedeutung von Tumormarkern im „follow-up“ von Lungenkrebspatienten. Seine Arbeitsgruppe stellte bei kleinzelligen Karzinomen unter effektiver Therapie signifikant fallende NSE- sowie ProGRP-Konzentrationen in der Tumorremissionsphase fest. Gleichmaßen war die Tumorprogression mit einem Anstieg der NSE- bzw. ProGRP-Konzentrationen verbunden.

Auch in unseren Untersuchungen ließen sich Zusammenhänge zwischen den NSE-Konzentrationen und dem klinischer Krankheitsverlauf feststellen. Sowohl unter kurativer Resektion (NSCLC) als auch unter chemotherapeutischer Tumorremission (NSCLC und SCLC) fielen die NSE-Konzentrationen signifikant ($p = 0,0003$) ab (s. Tabelle 5.7.). Dagegen

stiegen die NSE-Konzentrationen unter Tumorprogression deutlich von 29,4 ng/ml auf 79,7 ng/ml im Durchschnitt an. In den Verlaufsuntersuchungen erwies sich NSE als Monitoring-Parameter geeignet. Die Übereinstimmung der NSE-Konzentrationen mit dem klinischen Tumorverlauf stellt Abbildung 5.8. dar. Dabei zeigen die Markerverläufe einen Abfall der NSE-Konzentrationen unter therapeutischer Intervention und einen Wiederanstieg bei Tumorprogression. Der Vergleich von Abbildung 5.7. mit 5.8. spiegelt die höhere Sensitivität von NSE gegenüber den kleinzelligen Karzinomen wider.

Zusammenfassend ist NSE ein Tumormarker mit hoher Sensitivität zu den kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Unsere Untersuchungen bestätigten den signifikanten NSE-Konzentrationsunterschied zwischen den kleinzelligen und den nichtkleinzelligen Karzinomen und die Eignung des Markers zum „follow-up“ des Krankheitsverlaufes bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen.

6.11. Dignität des Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) im „follow-up“ beim Lungenkrebs

Das Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) ist ein tumorassoziiertes Antigen. Es wurde zunächst als Plattenepithelkarzinom-Antigen subzellulär im Zytosol beim Zervixkarzinom gefunden. Derzeit wird SCC als Strukturprotein und Differenzierungsindex des Plattenepithelkarzinoms angesehen. Erhöhte SCC-Konzentrationen liegen damit beim Plattenepithelkarzinom der Lunge, der Cervix uteri und der Schleimhäute von Kopf, Hals und Ösophagus vor. Nach Herstellerangaben beträgt die 95 %ige Referenzgrenze (cut-off Wert) gegenüber einem Gesunden Kontroll-Kollektiv 1,5 ng/ml. Falsch-positive SCC-Konzentrationen sind bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Pankreatitis, benignen Lungen-, gynäkologischen-, HNO- und Hauterkrankungen (Psoriasis, Pemphigus, atopische Dermatitis) zu beobachten. Die SCC-Messung kann durch Hautkontakt mit den Probengefäßen und Speichelkontamination beeinflusst werden. Eine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Rauchverhalten sowie der kumulativen Zigarettenendosis besteht nicht [Body et al. 1990; Schneider 2003].

Sensitivität von SCC beim Lungenkrebs

Die Sensitivität von SCC zum Nachweis einer Lungenkrebserkrankung liegt zwischen 15 % [Stieber et al. 1993] und 48,7 % [Sanchez de Cos et al. 1996]. Die von Schneider [2003] beobachtete Sensitivität von 30 % ist mit den Untersuchungen von Molina et al. [1994] (Sensitivität von 27,8 %) und Pina et al. [1999] (Sensitivität von 24,1 %) vergleichbar. Kleinzellige Karzinome besitzen mit 12,3 % nur eine geringe Sensitivität gegenüber SCC [Schneider 2003]. Die höchste Sensitivität von 51,5 % wird für Plattenepithelkarzinome beschrieben [Schneider 2003]. Vergleichbare Ergebnisse liegen auch von Kinoshita et al. [1998] (Sensitivität von 54,5 %) und von Koga et al. [1994] (Sensitivität von 47,1 %) vor. Auch in unseren Untersuchungen bestätigte sich die höhere Sensitivität von SCC beim Plattenepithelkarzinom. Die SCC-Konzentrationen bei den Plattenepithelkarzinomen lagen signifikant ($p = 0,014$) höher als bei den kleinzelligen Karzinomen. Eine umfassende, synoptische Gegenüberstellung der Sensitivitäten von SCC zur Diagnostik von Lungenkrebserkrankungen führt Schneider [2003] auf.

SCC in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Nach Schneider [2003] besteht eine Abhängigkeit der SCC-Konzentrationen zum Tumorstadium von Plattenepithelkarzinomen. In seinen Untersuchungen stieg die Sensitivität von SCC im Stadium I von 35,7 % auf 57,1 % im Stadium IV an. Vergleichbare Ergebnisse liegen auch von Niklinski et al. [1992] und Ebert et al. [1994] vor. Jedoch konnten in unseren Untersuchungen – aufgrund der geringen Fallzahlen – keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

„follow-up“ von SCC bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen

Mit zunehmender Tumorprogression beschrieben Niklinski et al. [1992] und Zeng [1993] ansteigende SCC-Konzentrationen im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten. Nach Operation wurden signifikant fallende SCC-Konzentrationen detektiert. Niklinski et al. [1995] und Fukuda et al. [1996] wiesen auf den Nutzen einer Tumormarkerbestimmung im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten hin. Bei fehlender Therapieansprache bzw. Tumorprogreß schlugen die Autoren einen Wechsel des Behandlungskonzeptes vor.

Bei operierten Patienten stellten Ebert et al. [1996] einen signifikanten Abfall initial erhöhter SCC-Konzentrationen fest. Die Konzentrationen stiegen mit Eintreten des Rezidivs (Plattenepithelkarzinom) an. Vergleichbare Ergebnisse beschrieben Ho et al. [2000] und Sun et al. [2000].

Unsere Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse. Nach einer Operation oder Tumorremission fielen die SCC-Konzentrationen deutlich, aber noch nicht signifikant ab. Gleichmaßen stiegen die SCC-Konzentrationen unter Tumorprogression im Median von 0,8 ng/ml auf 2,3 ng/ml an (s. Tabelle 5.7.). Die Abbildung 5.9 spiegelt das SCC-Monitoring im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten vor und nach therapeutischer Intervention sowie anschließender Tumorprogression wider. Bei $n = 5$ von 10 nichtkleinzelligen Karzinompatienten stiegen die SCC-Konzentrationen unter Tumorprogression an.

Zusammenfassend ist SCC ein Tumormarker der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome mit hoher Sensitivität zu den Plattenepithelkarzinomen. „Follow-up“ Untersuchungen von SCC bei Lungenkrebspatienten weisen auf die herausragende Fähigkeit zur Tumorrezidiverkennung hin. Diese Beobachtungen bestätigten sich in unseren Untersuchungen. Prägnanter als die anderen Tumormarker detektierte SCC im postoperativen Verlauf das Tumorrezidiv.

6.12. Dignität des C-reaktiven-Proteins (CRP) im „follow-up“ beim Lungenkrebs

Das wichtigste akute-Phase-Protein ist das C-Reaktive-Protein, das als Proteinmarker für eine Entzündungsreaktion herangezogen wird. Insbesondere bei bakteriellen Erkrankungen und Nekrosen werden stark erhöhte CRP-Konzentrationen gemessen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 8-12 Stunden ist CRP ein guter Parameter zur Beurteilung des Entzündungsverlaufes. CRP-Erhöhungen werden aber auch bei Tumorerkrankungen beobachtet. Nach Herstellerangaben wird der cut-off Wert bei 5 ng/ml angegeben. Eine Abhängigkeit zum Rauchverhalten, dem Alter und Tumorphistologie besteht nicht [Schneider 2003].

CRP bei Lungenkrebs

Erhöhte CRP-Konzentrationen wurden bei einem Patienten mit einer Raumforderung im linken Lungenoberlappen, Fieber und Schulterschmerzen beschrieben [Takeuchi et al. 1996]. Scott et al. [2002] berichteten über erhöhte CRP-Konzentrationen bei 80 % der Patienten mit einem inoperablen nichtkleinzelligen Karzinom. Milroy et al. [1989] stellten bei n = 16 (von 20) Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom erhöhte CRP-Konzentrationen fest.

Auch in unseren Untersuchungen wurden erhöhte CRP-Konzentrationen bei den Lungenkrebspatienten ermittelt. Die CRP-Konzentrationen betragen bei den nichtkleinzelligen Karzinomen durchschnittlich 20,6 mg/l und bei den kleinzelligen Karzinomen durchschnittlich 21,5 mg/l (s. Tabelle 5.6). Signifikante Unterschiede zwischen den histologischen Tumortypen oder den Tumorstadien ließen sich dabei nicht detektieren. Dagegen stellten Arpin et al. [1993] und Schneider [2003] eine Korrelation der CRP-Konzentrationen zum Tumorstadium bei den kleinzelligen Karzinomen fest. Beide Arbeitsgruppen beschrieben signifikant höhere CRP-Konzentrationen im „extensive disease“-Stadium gegenüber dem „limited disease“-Stadium bei den kleinzelligen Karzinomen.

„follow-up“ von CRP bei Lungenkrebs

Über den Zusammenhang zwischen Therapieeffekt und CRP-Konzentrationen von Lungenkrebspatienten berichteten Wojciechowska-Lacka et al. [1997]. Bei n = 32 Patienten (ca. 52 %) ließ sich unter Bestrahlungstherapie ein Tumorremission feststellen. Diese Befundbesserung ging mit einem Abfall der CRP-Konzentrationen einher. Hirokawa et al. [2000] beschrieben einen 74 jährigen Mann mit einem Plattenepithelkarzinom. Postoperativ normalisierten sich initial erhöhte CRP-Konzentrationen. Sato et al. [2000] stellten bei einem

61 jährigen Mann mit einem Adenokarzinom fallende CRP-Konzentrationen unter Tumorremission fest. Ein vergleichbares Ergebnis beschrieb Kawasaki et al. [2003]. Bei einem 74 jährigen Patienten mit einem nichtkleinzelligen Karzinom lagen initial erhöhte CRP-Konzentrationen vor, die nach zwei Zyklen Chemotherapie abfielen. Klinisch ging der CRP-Abfall mit einer Befundbesserung einher. Eine signifikante Abnahme der CRP-Konzentrationen unter Tumorremission wurde auch von Manovani et al. [2003] bei Patienten mit Kopf-Hals- und Lungentumoren beschrieben.

In unseren Untersuchungen wurde ein deutlicher Abfall der CRP-Konzentrationen sowohl unter chirurgischer Resektion als auch unter Tumorremission beobachtet (s. Tabelle 5.7.). Bei Tumorprogression stiegen die CRP-Konzentrationen deutlich, aber noch nicht signifikant von 7,5 mg/l auf 46,7 mg/l im Median an. Graphisch eindrucksvoll stellt die Abbildung 5.11. den CRP-Konzentrationsanstieg unter Tumorprogression dar.

Neben einer Tumorprogression können aber auch tumorbedingte Komplikationen zur Konzentrationsänderung von CRP führen. Fujita et al. [1993] berichteten über einen CRP-Anstieg bei Lungenkrebspatienten, die ein ARDS (adult respiratory distress syndrom) entwickelten. Miyamoto et al. [1994] und Fujita et al. [1995] beschrieben Lungenkrebspatienten, die bei begleitender Pneumonie eine CRP-Erhöhung aufwiesen. Ein CRP-Anstieg kann aber auch auf einen katabolen Zustand mit Hypermetabolismus und Gewichtsverlust hinweisen [Staal-van den Brekel et al. 1995].

Zusammenfassend belegen sowohl Fallstudien aus der internationalen Literatur als auch unsere Untersuchungen, daß sich der Entzündungsparameter CRP zur Verlaufsbeurteilung von Lungenkrebspatienten eignen kann. Besonders lassen ansteigende CRP-Konzentrationen eine schlechte Prognose vermuten. Zu berücksichtigen sind tumorbedingte Komplikationen (z.B. Pneumonie), die ebenfalls mit erhöhten CRP-Konzentrationen einhergehen können.

6.13. Dignität von TU M2-PK versus CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC im „follow-up“ beim Lungenkrebs

Neben der Überprüfung der Einsatzfähigkeit von TU M2-PK im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten erfolgte die Gegenüberstellung der Konzentrationsverläufe von TU M2-PK versus der etablierten Tumormarker (CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC). Die kasuistisch-empirischen Verlaufsbeschreibungen (s. Abbildungen 5.13 – 5.17.) zeigen, daß sich die TU M2-PK im Vergleich zu den etablierten Tumormarkern besonders zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs nichtkleinzelliger Bronchialkarzinomen eignet.

Sowohl die initiale Tumorremission mit konsekutiver Tumorprogression (s. Abbildung 5.13.) als auch die stete Tumorprogression (s. Abbildung 5.15.) gingen mit entsprechenden TU M2-PK-Konzentrationsänderungen einher. Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen reflektierte dabei CYFRA 21-1 neben TU M2-PK den Krankheitsverlauf am prägnantesten. Unsere Ergebnisse bestätigen damit die Untersuchungen von Schneider et al. [2000], die CYFRA 21-1 und TU M2-PK für empfehlenswerte Monitoring-Parameter der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome unter Chemotherapie erachten. Die herausragende Bedeutung von CYFRA 21-1 im Monitoring bei Lungenkrebspatienten ist ebenfalls durch die Untersuchung von Ebert et al. [1997 et 1999] belegt.

Auch im postoperativen Verlauf unserer Untersuchungen eignete sich die TU M2-PK als Nachsorge-Parameter, da sie deutlicher als die etablierten Tumormarker das Rezidiv bei einem operierten Patienten detektierte (s. Abbildung 5.17.).

Der Vergleich zwischen TU M2-PK und NSE unterstützte die herausragende Bedeutung von NSE für die kleinzelligen Karzinome. Somit bleibt NSE sowohl bei der Detektion von Lungenkrebs als auch im Monitoring weiterhin der Marker der Wahl für die kleinzelligen Karzinome [Fischbach et al. 1989, Bonner et al. 2000].

Zusammenfassend läßt sich die TU M2-PK zum Monitoring und Beurteilung des Krankheitsverlaufs besonders bei den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen hinzuziehen und reflektiert neben CYFRA 21-1 den Tumorverlauf am deutlichsten. Zu berücksichtigen sind aber entzündliche Prozesse, die einen Konzentrationsanstieg der Marker bewirken und somit eine Tumorprogression vortäuschen können.

6.14. Dignität von Tumormarker-Kombinationen beim Lungenkrebs

Primär liegt der Anwendungsbereich der Tumormarker beim Lungenkrebs im Monitoring des Krankheitsverlaufs. In Abhängigkeit von der Tumorhistologie und aufgrund unterschiedlicher Markerqualitäten hat sich in der klinischen Routine die Bestimmung mehrerer Tumormarker durchgesetzt. In der Analyse werden die Marker meistens nur einzeln berücksichtigt. Die Auswertung der Tumormarker in deren Kombination hat sich bisher nur selten durchgesetzt. Es ist bekannt, daß eine Markerkombination zur Sensitivitätssteigerung beim Lungenkrebs führt [Koga et al. 1994; Kohno et al. 1997; Seemann et al. 1999]. Andererseits geht aber die Markerkombination im allgemeinen mit einem Verlust an Spezifität einher. Dieser Verlust an Spezifität wurde u.a. von Gail et al. [1986], Gail et al. [1988], Lee et al. [1991], Koga et al. [1994], Plebani et al. [1995] und Seemann et al. [1999] beschrieben. Eine neue Möglichkeit der Markerkombination mit Steigerung der Sensitivität ohne Verlust an Spezifität publizierten Schneider et al. [2003] und Schneider [2003].

In unseren Untersuchungen wurde der neue Tumormarker TU M2-PK in Kombination mit CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC und CRP zur Überprüfung des Therapieeffektes evaluiert.

Kombination zweier Marker zur Sensitivitätssteigerung beim Lungenkrebs

Yang et al. [1989] publizierten eine Kombinationsuntersuchung von CEA und einem akute-Phase-Protein (TuMark-reactive protein). Die Kombination beider Marker führte zur Sensitivitätssteigerung beim Lungenkrebs auf 74,3 %, gegenüber der Einzelmarkersensitivität von „TuMark“ mit 63,8 % und CEA mit 37,2 %. Auch Zhu et al. [1990] stellen höhere Sensitivitäten bei der Kombination von CEA mit LSA (serum lipid-bound sialic acid) fest. Niklinski et al. [1994] zeigten, daß sich die Sensitivität zur Detektion nichtkleinzelliger Lungenkarzinomen durch gleichzeitige Bestimmung von CYFRA 21-1 und SCC von 48,7 % auf 52,1 % steigern ließ. Insbesondere war bei Plattenepithelkarzinomen eine Steigerung der Sensitivität von 69,1 % auf 70,1 % zu detektieren. Nach Koga et al. [1994] führten die Kombinationen von CEA mit CYFRA 21-1 bei nichtkleinzelligen Karzinomen zu einem Sensitivitätsgewinn um 17,7 %. Damit konnte der Nachweis einer Lungenkrebserkrankung auf 75,4 % gesteigert werden. Dies ging jedoch mit einem Verlust der Spezifität auf 86,5 % einher. Auch Schneider [2003] wies auf die verbesserte Lungenkrebssensitivität durch Markerkombination hin. Im Vergleich zum Einzelmarker CYFRA 21-1 (Sensitivität 55 %) stieg die Sensitivität mittels „mathematischer Kombination“ von CYFRA 21-1, NSE und CRP

signifikant auf 83 % und mittels „multipler logistischer Regressionsgerade“ auf 87 % an. Die Spezifität betrug jeweils 95 %

Bei den kleinzelligen Karzinomen erzielte die Kombination von NSE und CYFRA 21-1 die höchste Sensitivität [Seemann et al. 1999; Stieber et al. 1993]. Dabei beschrieben Stieber et al. [1993] eine Sensitivität von 77 % für die Kombination von CYFRA 21-1 mit NSE.

Kombination zweier Marker zur Sensitivitätssteigerung bei der Tumorprogression

Jorgensen et al. [1994] berichteten über den fehlenden additiven Effekt bei Kombination von NSE mit LDH. Bei $n = 27$ Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom ließ sich keine verbesserte Detektion der Tumorprogression feststellen. Anzumerken ist, daß Jorgensen et al. [1994] mit NSE allerdings einen wenig sensitiven Marker für die nichtkleinzelligen Karzinome gewählt hatten.

Dagegen ließ sich in unseren Untersuchungen eine Tumorprogression stets ermitteln, wenn die Markerkombinationen TU M2-PK/CEA, TU M2-PK/CYFRA 21-1, TU M2-PK/NSE, TU M2-PK/SCC und TU M2-PK/CRP (s. Kapitel 5.7.) gewählt wurden. Dazu betrugen im Vergleich die Einzel-Sensitivitäten zur Detektion der Tumorprogression: 100 % TU M2-PK, 67 % CEA, 75 % CYFRA 21-1, 17 % NSE, 50 % SCC und 100 % CRP. Diese Ergebnisse sind mit den Untersuchungen von Diez et al. [1995] vergleichbar. Seine Arbeitsgruppe untersuchte $n = 59$ Patienten mit einem nichtkleinzelligen Karzinom nach kurativer Operation. Bei $n = 41$ Patienten stellte sich ein Rezidiv ein. Die Sensitivität zur Detektion des Rezidivs betrug für CEA 58 % und für SCC 51,2 %.

Kombination zweier Marker zur Sensitivitätssteigerung des Therapieerfolges

Untersuchungen über die Detektion des Therapieerfolges mittels Markerkombination im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten liegen (mit Ausnahme der „Fuzzy-Logik-Analyse“ von Schneider 2003) bisher nicht vor. In unseren Untersuchungen wurde die TU M2-PK jeweils mit den anderen Tumormarkern kombiniert: TU M2-PK/CEA, TU M2-PK/CYFRA 21-1, TU M2-PK/NSE, TU M2-PK/SCC und TU M2-PK/CRP (s. Kapitel 5.7.). Die sogenannte „oder- Kombination“ von TU M2-PK mit jeweils einem anderen Marker steigerte die Sensitivität zur Detektion des Therapieerfolgs. Das beste Ergebnis lag bei der Kombination von TU M2-PK/CYFRA 21-1 (97 %), gefolgt von TU M2-PK/CEA mit 93 %, TU M2-PK/NSE mit 93 % und TU M2-PK/CRP mit ebenfalls 93 % vor.

„Fuzzy-Logik-Analyse“

Eine neue Möglichkeit des Nachweis einer Lungenkrebserkrankung mittels Tumormarker-Kombinationen publizierten Schneider et al. [2003]. Mit Hilfe der „Fuzzy-Logik-Analyse“ (computergestützte, mathematische Verknüpfung unscharfer, in der „Grauzone liegender“ Mengen) und eines Tumormarker-Panels verbesserte sich die Sensitivität des jeweiligen Einzelmarkers erheblich. Schneider [2003] beschrieb eine Sensitivität von 92 % zum Nachweis von Lungenkrebs unter Anwendung der „Fuzzy-Logik-Analyse“ und mit dem Tumormarker-Panel CYFRA 21-1/NSE/CRP. Das Ergebnis lag signifikant um ca. 35 % über der Sensitivität des besten Einzelmarkers CYFRA 21-1 (Sensitivität 55 %) und ca. 10 % über derjenigen der einfachen „mathematischen Kombination“. Hervorzuheben ist, daß die „Fuzzy-Logik-Analyse“ die Sensitivität in frühen Tumorstadien deutlich verbesserte. Dadurch konnte die Sensitivität im Stadium I der nichtkleinzelligen Karzinome auf insgesamt 74 % gesteigert werden und betrug im Stadium II 100 %, im Stadium III 84 % und im Stadium IV 98 %. Hohe Sensitivitäten wurden auch für die kleinzelligen Karzinome festgestellt. Bei gleich bleibender Spezifität von 95 % konnten sowohl im „limited disease“- als auch im „extensive-disease“-Stadium 94 % der Bronchialkarzinome erkannt werden.

Die „Fuzzy-Logik-Analyse“ erlaubt auch eine Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen. Der sensitivste Marker zur Detektion von kleinzelligen Karzinomen war NSE (Sensitivität 43 %) und zur Detektion von Plattenepithelkarzinomen SCC. Durch „mathematische Kombination“ von NSE/SCC/TU M2-PK wurde die Sensitivität zur Diskriminierungsfähigkeit kleinzelliger versus nichtkleinzelliger Karzinome auf 50 % gesteigert, durch Einsatz der „Fuzzy-Logik-Analyse“ auf 60 %.

Ebenfalls konnte mittels „Fuzzy-Logik-Analyse“ die Detektion der Tumorprogression bei gleich bleibend hoher Spezifität (90 %) verbessert werden. Schneider et al. [2003] beschrieben eine Sensitivität zur Detektion der Tumorprogression von 52 % mittels NSE (bei SCLC), von 89 % mittels CYFRA 21-1 (bei Adenokarzinomen) und von 65 % mittels SCC (bei Plattenepithelkarzinomen). Mit Hilfe der „Fuzzy-Logik-Analyse“ und diesem Tumormarker-Panel konnte die Sensitivität bei den kleinzelligen Karzinomen auf 73 % bei den Markerkombinationen NSE/CEA und bei den Plattenepithelkarzinomen auf 81 % bei den Markerkombinationen SCC/TU M2-PK gesteigert werden. Die Tumorprogression bei sämtlichen Patienten mit Adenokarzinomen (Sensitivität 100 %) wurde mit dem Tumormarker-Panel CYFRA 21-1/CEA oder CYFRA 21-1/TU M2-PK erkannt.

Zusammenfassend gibt es vielfältige Möglichkeiten in der Anwendung von Tumormarker-Kombinationen. Im Vergleich zur „Fuzzy-Logik-Analyse“ gehen „mathematische Kombinationsverfahren“ und die Methode der „multiplen logistischen Regressionsanalyse“ nur mit einer gering verbesserten diagnostischen Möglichkeit der Detektion von Lungenkrebs einher. Die „Fuzzy-Logik-Analyse“ kann dagegen frühe Tumorstadien mit hoher Sensitivität bei gleich bleibend hoher Spezifität (95 %) erkennen [Schneider 2003].

In unseren Untersuchungen erwiesen sich Tumormarker-Kombinationen mit zwei verschiedenen Markern zur Sensitivitätssteigerung in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs geeignet. Gegenüber der Sensitivität des Einzelmarkers steigerte die Kombination der etablierten Tumormarker mit TU M2-PK – unabhängig von der Tumorphistologie – die Sensitivität zur Detektion einer Befundbesserung/Tumorremission um maximal 40 % (TU M2-PK/SCC) und die Detektion einer Befundverschlechterung /Tumorprogression um maximal 83 % (TU M2-PK/NSE). Zum Vergleich betrug die Einzelsensitivität zur Detektion der Befundbesserung von SCC lediglich 47 %, in Kombination mit TU M2-PK jedoch 87 %. Die Einzelsensitivität von NSE zur Detektion der Progression lag bei 17 %, in der Kombination mit TU M2-PK bei 100 %.

7. Zusammenfassung

Inzidenz- und Mortalitätszahlen belegen, daß sich der Lungenkrebs mit ca. 40.000 Neuererkrankungen jährlich zu einem bedeutsamen Krankheitsbild entwickelt. Ätiologisch gilt der Zigarettenrauch als wichtigster Risikofaktor für den Lungenkrebs. Bestätigend lagen in unserem Bronchialkarzinom-Kollektiv (n = 53 Patienten; 43 männlich, 10 weiblich; Alter zwischen 34 und 77 Jahren) ohne Ausnahme Raucher oder ehemalige Raucher vor. Zusätzlich ließen sich bei ca. 23 % der Patienten beruflich bedingte Noxen wie Asbest- und Quarzstaubeinwirkungen feststellen, die bei n = 5 Patienten (ca. 9 %) zu einer Berufskrankheiten-Anzeige führten. Das Ergebnis weist auf die Bedeutung einer qualifiziert zu erhebenden Arbeitsanamnese bei allen Lungenkrebspatienten hin. Außerdem ist im Hinblick auf die bis zu 60 Jahren betragende Latenzzeit einer Asbestfaserstaubeinwirkung auch in Zukunft mit einer ansteigenden Zahl von Berufskrankheiten zu rechnen. Daher ist das zentrale Anliegen der arbeitsmedizinischen Onkologie die frühzeitige Detektion der Diagnose Lungenkrebs. Die vorliegende Untersuchung soll die arbeitsmedizinischen Bemühungen über den Einsatz von Tumormarkern in der Tertiärprävention von Lungenkrebs unterstützen. Dabei wird ein neuer Tumormarker, die Tumor M2-Pyruvatkinase (TU M2-PK) im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten evaluiert und mit den etablierten Tumormarkern (CEA, CYFRA 21-1, NSE und SCC) verglichen. Die TU M2-PK ist ein Isoenzym der Pyruvatkinase, das speziell in Tumorzellen auftritt. Immunhistologische Untersuchungen zeigen eine Überexpression der TU M2-PK beim Lungenkrebs. Auch im EDTA-Plasma läßt sich die TU M2-PK nachweisen.

In unseren Untersuchungen wurde die TU M2-PK bei n = 53 Patienten mit einem Bronchialkarzinom (n = 33 nichtkleinzellige Karzinome, n = 20 kleinzellige Karzinome, n = 6 Stadium I, n = 3 Stadium II, n = 15 Stadium III, n = 9 Stadium IV, n = 9 „limited-disease“, n = 11 „extensive disease“) vor und nach therapeutischer Intervention bestimmt. Dabei lagen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose signifikant höhere TU M2-PK-Konzentrationen bei Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (insbesondere bei Adenokarziomen) gegenüber Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom vor. Ebenso zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen nichtkleinzelligen und kleinzelligen Karzinomen für CYFRA 21-1, CEA und SCC. Die NSE-Konzentrationen waren im Stadium „extensive-disease“ signifikant gegenüber dem Stadium „limited-disease“ erhöht.

Durch die Bestimmung von Tumormarkern lassen sich Konsequenzen für die Therapie ableiten. In unseren Untersuchungen konnte eine gute Korrelation der TU M2-PK zum

Therapieeffekt im Krankheitsverlauf von Lungenkrebspatienten festgestellt werden. Die Ergebnisse ließen signifikante Konzentrationsänderungen der TU M2-PK sowohl bei Tumorprogression als auch bei Tumorremission erkennen. Unter den Tumormarkern der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome war die TU M2-PK mit CYFRA 21-1 vergleichbar und zeigte signifikantere Konzentrationsverläufe als CEA. Für die kleinzelligen Bronchialkarzinome blieb NSE weiterhin der signifikanteste Marker. Ein postoperatives Lokalrezidiv bei einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom führte hingegen zu deutlich ansteigenden TU M2-PK Konzentrationen. Außerdem ließen präfinale TU M2-PK-Erhöhungen auf eine infauste Prognose schließen. Im kasuistisch-empirischen Vergleich der Tumormarker, erwiesen sich die TU M2-PK-Verlaufsmessungen den etablierten Markern (CYFRA 21-1, CEA, SCC und NSE) überlegen.

Durch Kombination der TU M2-PK mit einem weiteren Marker (CEA, CYFRA 21-1, NSE, SCC oder CRP) konnten additive Effekte hinsichtlich der Detektion von Therapieeffekten ermittelt werden. Die Tumorprogression war mittels TU M2-PK und einem weiteren Marker stets erfaßbar.

Unsere Ergebnisse unterstützen die bisherigen Erkenntnisse über den Nutzen der TU M2-PK-Bestimmung im Monitoring des Krankheitsverlauf bei Lungenkrebspatienten. Unsere Untersuchungen zeigen, daß sich die TU M2-PK, neben den etablierten Tumormarkern, zur Überprüfung des Therapieerfolges heranziehen läßt. Als konkurrierende Einflußfaktoren auf die Markerbestimmungen sind entzündliche Lungen- bzw. Pleuraerkrankungen zu berücksichtigen.

8. Summary

Statistics like incidence- and death- rates in Germany show with 40.000 cases per year that lung cancer has become an important disease. Etiologically cigarette smoking is seen as the most important risk factor causing lung cancer. Our lung cancer sample (n = 53 patients; 10 women and 43 men; age: 34-77 years) confirms that statement because it consists only of people who either still smoke or stopped smoking. Additionally, 23% of the patients showed profession-driven exposure to substances like asbestos and which in 9% of the cases led to a record of occupational disease. This result points at the importance of a qualified labor-anamnesis in all lung cancer patients. Furthermore, in view of a 60 years latency of an exposure to asbestos one can expect an increasing number of occupational diseases in the future as well. Therefore, occupational medicine oncology especially aims at diagnosis of lung cancer at an early stage.

Our research contributes to the efforts of occupational medicine in the use of tumor markers in tertiary prevention of lung cancer. Here, a new tumor marker called tumor M2-Pyruvatkinase (TU-M2-PK) is being evaluated with respect to disease-evolution of lung cancer patients and compared to established tumor markers (CEA, CYFRA 21-1, NSE, and SCC). The TU M2-PK is an isoenzyme of pyruvat kinase, which can especially be found in tumor cells. Immune histological analysis shows an over-expression of TU M2-PK in conjunction with lung cancer. Also in EDTA plasma TU M2-PK can be found.

In our examined sample of n = 53 patients with lung cancer (n = 33 NSCLC, n = 20 SCLC, n = 6 stage I, n = 3 stage II, n = 15 stage III, n = 9 stage IV, n = 9 limited disease, and n = 11 extensive disease) we quantified TU M2-PK concentrations before and after therapeutical intervention. At time of primary diagnosis we find significantly higher TU M2-PK concentrations with patients having NSCLS (especially adeno carcinoma) in comparison to patients having SCLC. Furthermore, the tumor markers CYFRA 21-1, CEA, and SCC similarly show significant differences between NSCLC and SCLC, too. In the stage of extensive disease NSE-concentrations were significantly increased compared to the stage of limited disease.

Through the determination of tumor markers one can derive consequences for treatment. Our sample shows a strong correlation of TU M2-PK concentration with therapeutical effects over the course of the illness of lung cancer patients. Results display significant changes in TU M2-PK concentration in cases with tumor progression but also in those with tumor remission. Among tumor markers of NSCLCs the TU M2-PK shows comparable results to CYFRA 21-1

but outperforms CEA in terms of significant changes in concentrations. In case of SCLCs NSE remains the most significant marker. However, a postoperative local relapse leads in case of NSCLC to clearly increasing of TU M2-PK concentrations. Additionally, pre-final TU M2-PK increases lead to the conclusion of a poor prognosis. In a casuistic empirical comparison of progressive measurements TU M2-PK outperformed the established markers (CYFRA 21-1, CEA, SCC, and NSE).

Through combination of TU M2-PK with another marker (CYFRA 21-1, CEA, SCC, CRP and NSE) could identify additional effects with respect to the detection of therapeutical effects. With TU M2-PK and another marker tumor progression always was detectable.

Our results support hitherto existing findings about the usefulness of TU M2-PK-determination for monitoring the course of disease in case of lung cancer patients. Our findings show that TU M2-PK among other tumor markers might be used for inspection of therapeutical success. Additional factors that may influence the marker like inflammatory lung or pleura diseases should be taken into account though.

8. Literatur

Aberle DR, Gamusu G, Henschke CI, Naidich DP, Swensen SJ: A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology: screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging* (2001); 16, (1): 65-68

American Cancer Society: Cancer facts & figures. Atlanta (2002)

Ammon A: Humorale Tumormarker. Editiones Roche (1990)

Arpin D, Trillet-Lenoir V, Lasset C, Souquet PJ, Riou R, Yoanidis I, Guidollet J, Cordier JF, Brune J: Value of C-reactive protein determination in small cell lung cancer. *Bull Cancer* (1993); 80: 1063-1068

Arora KK, Fancuilli M, Pedersen PL: Glucose phosphorylation in tumor cells. Cloning, sequencing and overexpression in active form of full-length cDNA encoding a mitochondrial bindable form of hexokinase. *J Biol Chem* (1990); 265: 6481-6488

Arriagada R, LeChevalier T, Rivière A, Chomy P, Monner I, Bardet E, Sontos-Mirenda JA, Le-Pechoux C, Tarayre M, Benhamou S, Laplanche A: Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* (2002); 13: 748-754

Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PEG: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J. Med* (1999); 341: 476-484

Barthlen W, Präuer HW, Hölzel D, Schubert-Fritschle G: Überlebenswahrscheinlichkeit und prognostische Faktoren des Bronchialkarzinoms. *Langenbecks Arch Chir* (1993); 378: 26-31

Ballesta AM, Molina R, Filella X, Jo J, Gimenez N: Carcinoembryonic antigen in staging and follow-up of patients with solid tumors. *Tumour Biol* (1995); 16: 32-41

Baumgartner R, Huber RM, Schulz H, Stepp H, Rick K, Gamarra F, Leberig A, Roth C: Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer. *J Photochem Photobiol B* (1996); 36: 169-174

Becker HD; Herth F: Endobronchial ultrasound of the airways und the mediastinum. In: Bolliger CT, Mathur PN (Hrsg.): *Interventional Bronchoscopy*. Prog Respir Res, Karger Basel (2000); Vol 30: 80-93

Beattie EJ, Bloom N, Harvey J: *Thoracic surgical oncology*. Churchill Livingstone, New York Edingburgh London Melbourne Tokyo (1992)

Bena-Boupda NF, Rezai SS, Klett R, Eigenbrodt E, Bauer R: Value of tumor M2-PK in thyroid carcinoma: a pilot study. *Anticancer Res* (2003); 5089-5093

Biran H, Feld R, Sagman U, Rusthoven J, Sheperd FA, Evans WK, Ginsberg RJ, Panzarella T, Malkin A: Carcinoembryonic antigen, arginine vasopressin and calcitonin as markers of early small-cell lung cancer relaps. *Tumour Biol* (1989); 10: 258-267

Blanke CD, Johnson DH: Combined modality therapy in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* (1995); 7: 144-149

Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, Libert P, Richez M, Dabouis G, Lacroix H, Bureau G, et al: Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* (1990); 65: 1552-1556

Bonner JA, Sloan, Rowland KM, Klee GG, Kugler JW, Maillaird JA, Wiesenfeld M, Krook KE, Maksymiuk AW, Shaw EG, Marks RS, Peresz EA: Significance of neuron specific enolase levels before and during therapy for small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* (2000); 6: 597-601

Böcking A, Motheryg H: Sputumzytologie und DNA-Bildschirmzytometrie des Bronchialkarzinoms. In: *Methoden zur Früherkennung von Lungenkrebs. Falkensteiner Tage 1998. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin* (1998); 35-52

Brett GZ: The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* (1968); 23: 414-420

Brinck U, Eigenbrodt E, Oehmke M, Mazurek S, Fischer G: Expression of L- and M2-pyruvate kinase in renal cell carcinomas and their metastases. *Virchows Archiv* (1994); B 424: 177-185

Brüning T: Zur Bedeutung von Individualfaktoren und molekular-genetischen Markern für das Berufskrebsgeschehen. In: *Duisburger Gutachtenkolloquium-arbeitsmedizinischer Teil. (Hrsg.) Landesverband Rheinland-Westfalen der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Düsseldorf* (2001)

Brucot KR, Weiss W: Is Curable Lung Cancer Detected by Semiannual Screening ? *J Amer Med Ass* 224 (1973); 10: 1361-1365

Bundesministerium für Arbeit- und Sozialordnung (BMA): Arbeitssicherheit '99. Unfallverhütungsbericht Arbeit. Bericht der Bundesregierung über den Stand der Unfallverhütung und das Unfallgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1998. Universitäts-Buchdruckerei, Bonn (1999)

Bunn PA, Nugent JL, Matthews MJ: Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Semin Oncol* (1978); 5: 314-322

Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, Kuzmits R: Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* (1990); 65:1386-1390

Butz M: Beruflich verursachte Krebserkrankungen 1978-1997. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (Hrsg.), Sankt Augustin (1999)

Busch M, Lindner H, Zimmermann FB: Tumoren der Lunge und des Mediastinums. In: *Manual 2000. Tumorzentrum München. Zuckerschwerdt Verlag München*

Chantapet P, Riatawan P, Lebnak P, Getngern P: Utility of serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) as tumour markers for non-small cell lung cancer. *J Med Assoc Thai.* (2000); 83: 383-391

Clavel F, Benhamou S: Tobacco withdrawal: comparison of the efficiency of various methods. Intermediate results of a comparative study. *Presse Med* (1984); 13: 975-977

Coenen W, Schenk H: Ermittlung differenzierter Vorsorgegruppen bei Asbestexponierten. In: BIA-Report 1/91. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Sankt Augustin (1991)

Delarue NC, Eschapasse H: Lung cancer. International trend in general thoracic surgery. Saunders, Philadelphia London Toronto (1985)

Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002: Informationszentrum für Standards in der Onkologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie von Lungenkrebs. www.krebsinfo.de

Diederich S, Wormanns D, Heindel W: Bronchialkarzinom-Screening mit Niedrigdosis-CT. *Radiologie* (2001); 41: 256-260

Diez M, Gomez A, Hernando F, Ortega MD, Maestro ML, Torres A, Muguerza JM, Gutierrez A, Granell J, Balibrea JL: Serum CEA, CA 125, and SCC antigens and tumor recurrence in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers* (1995); 10: 5-10

Docci D, Turci F, Pistocchi E: High levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in the serum of uremic patients under hemodialysis treatment. *Quad Scavo Diagn* (1984); 20: 435-439

Dold U: Thoraxorgane. In: Dold U, Hermanek P, Höffken K, Sach H: *Praktische Tumorthherapie*. 4. Auflage Springer. Berlin Heidelberg New York. (1993); 199-220

Doll R, Hill AB: Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *BR Med J* (1950); II: 739-748

Doll R, Peto R: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* (1991); 66: 1191-1308

Donato V, Bonfili P, Pulzonetti N: Radiation therapy for oncological emergencies. *Anticancer Res* (2001); 21, (3C): 2219-2224

Drings P, Wannemacher M: Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, Therapiekonzepte Onkologie 3. Auflage. Springer. Berlin Heidelberg New York (1998); 526-556

Drings P, Dienemann H, Wannemacher M (Hrsg.): *Management des Lungenkarzinoms. Diagnosesicherung und prätherapeutische Diagnostik*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York (2003); 51

Drings P, Dienemann H, Wannemacher M (Hrsg.): *Management des Lungenkarzinoms. Therapie*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York (2003); 169-343

Drings P, Dienemann H, Wannenmacher M (Hrsg.): Management des Lungenkarzinoms. Tumor-Marker. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York (2003); 135-146

Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, Scheulen M, Konietzko N, Schleich T, Bombardieri E: Cytokeratin 19 Fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen und neuron-specific enolase in lung cancer. Results of an International Multicentre Study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.*(1994); 32: 189-199

Ebert W, Bodenmüller H, Hölzel W: CYFRA 21-1 clinical applications and analytical requirements. *Scand J. Clin Lab Invest* (1995); 221: 72-80

Ebert, W, Ryll R, Muley Th, Hug G, Drings P: Do neuron-specific enolase levels discriminate between small-cell lung cancer and mediastinal tumors ? *Tumor Biol* (1996); 17: 362-368

Ebert W, Muley T, Drings P: Does the assesment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making progress ? *Anticancer Res* (1996); 16: 2161-2168

Ebert W, Hoppe M, Muley T, Dring P: Monitoring of therapy in inoperable lung cancer patients by measurement of CYFRA 21-1, TPA-TP, CEA and NSE. *Anticancer Res* (1997); 17: 2875-2878

Ebert W, Muley T: Cyfra 21-1 in the follow-up of inoperable non small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Anticancer Res* (1999), 2669-2672

Egelmeers A, Goor C, Van-Meerbeeck J et al.: Palliative effectiveness of radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *Bull. Cancer Radiother* (1996); 83, (3): 153-157

Eigenbrodt E, Fister P und Reinacher M: New perspectives on carbohydrate metabolism in tumor cells. In: *Regulation of Carbohydrate Metabolism, Vol. II.*, (Hrsg. Breitner R), CRC Press. Boca Raton (1985); 141-179

Eigenbrodt E,, Reinacher M, Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Friis R: A Double role for pyruvate kinase type M2 in the expansion of phosphometabolite pools found in tumor cells. *Crit Rev Oncogenesis* (1992); 3: 91-113

Eigenbrodt E, Gerbracht U, Mazurek S, Presek P, Friis RR: Carbohydrate metabolism and neoplasia: New perspectives for diagnosis and therapy in: *Biochemical and Molecular aspects of Selected Cancers* (Pretlow TG und Pretlov TP, eds.). Academic Press Inc San Diego California (1994); 2: 311-385

Eigenbrodt E, Basenau D, Holthusen S, Mazurek S, Fischer G: Quantification of tumor type M2 pyruvate kinase (Tu M2-PK) in human carcinomas. *Anticancer Res* (1997); 17: 3153-3156

El-Torky M, El-Zeky F, Hall JC: Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. *Cancer* (1990); 65: 2361-2367

Enagaras B, Hafstrom L, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H: Standard serum concentrations and normal fluctuations of CEA, CA 50, and CA 242 during twelve month in men and women aged 60-64 years without malignant disease. *European journal of Surgery* (1999); 165: 110-116

European Society of Clinical Oncology (ESMO): Minimal clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* (2001); 12: 1049-1050

ESMO: Minimal Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer. (2002); www.esmo.org

Fagerstorm KO, Tonnesen P: Nicotine chewing gum and nicotine patch. *Wien med Wochenschr* 145, (1995); 77-82

Fietkau R, Sauer R: Die frühzeitige Radiotherapie im Rahmen der Radio-Chemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist im Stadium Limited Disease der späteren Bestrahlung überlegen. *Strahlentherapie Onkol* (2002); 178: 585-588

Fischbach W, Schwarz-Wallrauch C, Jany B: Neuron-specific enolase and thymidine kinase as an aid to the diagnosis and treatment monitoring of small cell lung cancer. *Cancer* (1998); 15: 1143-9

Fujita J, Nakamura H, Takigawa K, Yamagishi Y, Yamaji Y, Takahara J: Serial measurements of plasma elastase alpha 1-proteinase inhibitor complexes in patients receiving cancer chemotherapy. *Chest* (1993); 104: 522-526

Fujita J, Xu G, Miyawaki H, Yamaji Y, Takahara J: Measurements of plasma elastase alpha 1-proteinase inhibitor complexes in patients receiving cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor. *Chest* (1995); 107: 1350-1354

Fukuda M, Oka M: [Usefulness and limitation of serum tumor markers in diagnosis of lung cancer]. *Nippon-Rinsho*.(1996); 54: 1610-1615

Fuguda I, Yamakoado M, Kiyose H: Influence of smoking on serum carcinoembryonic antigen levels in subjects who underwent multiphasic health testing and services. *J Med Syst* (1998); 22: 89-93

Gail MH, Muenz L, McIntire KR, Radovich B, Braunstein G, Brown PR, Deftos L, Dnistrian A, Dunsmore M, Elashoff R: Multiple markers for lung cancer diagnosis: validation of models for advanced lung cancer. *J Natl Cancer Inst* (1986); 76: 805-816

Gail MH, Muenz L, McIntire KR, Radovich B, Braunstein G, Brown PR, Deftos L, Dnistrian A, Dunsmore M, Elashoff R, Geller N, Go VLW, Hirji K, Klauber MR, Pee D, Petroni G, Schwartz M, Wolfson AR: Multiple markers for lung cancer diagnosis: validation of models for localized lung cancer. *J Natl Cancer Inst* (1988); 80: 97-101

Gajda M, Tyloch F, Tyloch J, Skok Z, Sujkowska R, Szychalska T: Levels of carcinoembryonic antigen in blood serum and in urine in employees who smoke at the „Pasamon“ Industrial Works in Bydgoszcz. *Med Pr* (1994); 45: 325-32

Gaspar L, Teixeira E, Sotto-Mayor R, Ortiz M, Susano R: [Sequential chemo-radioation in non-small cell lung cancer: retrospective study of 100 patients] *Rev Port Pneumol* (2003); 9: 215-223

Gasser RW, Denz H, Huber H: Tumormarker beim Bronchialkarzinom. *Wien Klin Wochenschr* (1989); 101: 476-479

Ginsberg RJ, Hill ED, Eagan RT et al.: Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1983); 86: 654-658

Giovanelle L, Piantanida R, Ceriani L, Bandera M, Novari R, Bianchi L, Roncari G. Immunoassay of neuron-specific enoase (NSE) and serum fragments of cytokeratin 19 (CYFRA 21-1) as tumor markers in small cell lung cancer: clinical evaluation and biological hypothesis. *Int J Biol Markers* (1997); 12: 22-26

Giovanella L, Cerian L, Bandera M, Garancini S: Immunoradiometric assay of chromogranin A in the diagnosis of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Int J Biol Markers* (2001); 16: 50-55

Greim H, eds.: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe-Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 27. Lieferung VCH-Verlagsgesellschaft Weinheim 1998; 1-36

Hacker HJ, Steinberg P, Bannasch P: Pyruvate kinase isoenzyme shift from L-type to M2-type is a late event in hepatocarcinogenesis induced in rats by a choline-deficient/DL-ethioninesupplement diet. *Carcinogenesis* (1998); 19: 99-107

Hardt PD, Nougoumou BK, Rupp J, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU: Tumor M2-pyruvate kinase: a promising tumor marker in the diagnosis of gastro-intestinal cancer. *Anticancer Res* (2000); 20: 4965-4968

Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, Rupp J, Kloer HU: Fecal pyruvate kinase concentrations (ELISA based on a combination of clone 1 and clone 3 antibodies) for gastric cancer screening. *Anticancer Res* (2003); 23: 855-857

Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, Rupp J, Kloer HU: Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (tumor M2-PK concentrations) in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Res* (2003); 23: 851-853

Hardt PD, Mazurek, S, Toepler M, Schlierbach P, Bretzel RG, Eigenbrodt E, Kloer HU: Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. *Br J Cancer* (2004); 31, 91 (5): 980-984

Häußinger KE, Kohlhäufel M: *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Ätiologie und Epidemiologie des Bronchialkarzinoms*. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München (2003)

Henschke CI, Mc Cauley DI, Yankelvitiz DF et al.: Early lung cancer project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet* (1999); 354: 99-105

- Hermanek P, Sobin LH: UICC-TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Revision 1992, Springer. Berlin Heidelberg New York (1992); 8-14, 79-82
- Hirokawa R, Fujino S, Inoue S, Kontani K, Sawai S, Tezuka N, Hanaoka J, Okabe H: Squamous cell type lung cancer that produced granulocyte colony-stimulating factor. *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi* (2000); 38: 398-402
- Ho YJ, Hsieh JF, Tasi SC, Lee JK, Kao CH: Tissue polypeptide specific antigen and squamous cell carcinoma antigen for early prediction of recurrence in lung squamous cell carcinoma. *Lung* (2000); 178: 75-80
- Hoopmann M, Warm M, mallmann P, Thomas A, Gohring UF, Schondorf T: Tumor M2 pyruvate kinase-determination in breast cancer patients receiving trastuzumab therapy. *Cancer Lett* (2002); 1, 187: 223-228
- Hosek RS, Flanders WD, Sasco A: Bias in Case Control Studies of Screening Effectiveness. *Am J Epidemiol* (1996); 143, 2: 193-201
- Huang MS, Jong SB, Lin MS, Cong IW, Tsai MS, Lin HC, Hwang JJ: Cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Kaohsiung J Med* (1996); 12: 62-68
- Hudelist G, Kostler W, Czerwenka K, Kubista E, Singer CF: Predicting the clinical course of breast cancer patients undergoing trastuzumab-based therapy: an outlook. *Anticancer Res.* (2003); 23, 5237-5240
- Hugo F, Mazurek S, Zander U, Eigenbrodt E: In vitro effect of extracellular AMP on MCF-7 breast cancer cells: inhibition of glycolysis and cell proliferation. *J Cell Physiol* (1992); 153-549
- Hugo F, Fischer G, Eigenbrodt E: Quantitative Detection of tumor M2-PK on serum and plasma. *Anticancer Res* (1999); 19: 2753-2758
- Ishihara S, Tsuchiya S, Minato K et al.: A phase II study of combined chemotherapy for limited disease-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* (2000); 23: 197-202
- Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB, Melamed MR, Kiely M, McKneally MF: Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* (1990); 323: 632-636
- Jarvisalo J, Hakama M, Knekt P, Stenman UH, Leino A, Teppo L, Maatela J, Aromaa A: Serum tumor markers CEA, CA 50, TATI, and NSE in lung cancer screenig. *Cancer* (1993); 22: 227-229
- Jassem E: [Treatment monitoring of patients with small cell lung cancer by determining levels of serum neuron specific enolase]. *Pneumonol Alergol Pol* (1993); 61: 56-60
- Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Miliciic B, Milisavljevic S, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G: Role of Radiation Therapy in the Combined-Modality Treatment of Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer. A Randomized Study. *J Clin Oncol* (1999); 17: 2092-2099

- Jöckel KH, Ahrens W, Jahn I, Pohlabeln H, Bolm-Audorff U: Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin. Wirtschaftsverlag. Bremerhaven (1995)
- Jöckel KH, Ahrens W, Jahn I, Pohlabeln H, Bolm-Audorff U: Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz (Schlußbericht). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin. Wirtschaftsverlag NW. Berlin (1995)
- Johnson PW, Joel SP, Love S, Butcher M, Pandian MR, Squires L, Wrigley PF, Slevin ML: Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer* (1993); 67: 760-766
- Johnson DH, Turrisi A, Pass HI: Combined modality treatment for locally advanced nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds.) *Lung cancer: Principles and practice*. Lippincott-Raven, Philadelphia (1996); 833-873
- Jorgensen LG, Osterlind K, Hansen HH, Cooper EH: Serum neuron-specific enolase (S-NSE) in progressive small-cell lung cancer (SCLC). *Br J Cancer* (1994); 70: 759-761
- Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W: Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta* (1989); 31: 13-31
- Kakari S, Stringou E, Toumbis M, Ferderigos E, Poulaki E, Chondros K, Dema A, Kotsovoulou V, Pavlidis N: Five tumor markers in lung cancer: significances of total and „lipid“-bound sialic acid. *Anticancer Res* (1991); 11: 2107-2110
- Kashiwabara K, Nakamura H, Kishi K, Kiguchi T, Yagyu H, Kobayashi K, Matsuoka T: The relationship of carcinoembryonic antigen and neutrophils in pulmonary function in healthy smokers. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* (1998); 36: 29-33
- Kaura B, Bagga R, Patel FD: Evaluation of the Pyruvate Kinase isoenzyme tumor (Tu M2-PK) as a tumor marker for cervical carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* (2004); 30 (3): 193-196
- Kawahara M, Furuse K, Arai R, Tsuruta M, Kodama N, Hayashi S, Kiyota M, Kubota K, Mori T, Yamamoto S et al: [Serum neuron-specific enolase (NSE) in patients with small cell lung cancer-comparison with carcinoembryonic antigen (CEA)]. *Gan To Kagaku Ryoho* (1987); 14: 146-151
- Kawasaki Y, Koshohbu T, Nakatani S, Izawa M, Kikkawa N, Ishikura K, Hosoda C, Shimizu E: Successful treatment with chemotherapy of vinorelbine and gemcitabine for an elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryho* (2003); 30: 515-517
- Kayser K, Kayser G, Andre S, Altiner M, Gabius H: Evaluation of histochemical anthracycline binding as potential prognostic parameter in small cell lung cancer. *Oncol Rep* (1999); 6: 1153-1157
- Kim CW, Kim JI, Park SH, Han JY, Kim JK, Chung KW, Sun HS: Usefulness of plasma tumor M2-pyruvate kinase in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Korean J Gastroenterol* (2003); 42 (5): 387-393

- Kinoshita M, Watanabe H, Ichiki M, Sumita S, Okubo Y, Matsunami M, Furuno H, Shiraishi T, Rikimaru T, Oizumi K: Cyfra 21-1 as a marker of lung cancer. Kurume. Med J (1998); 45: 7-9
- Koga H, Eguchi K, Shinkai T, Tamura T, Ohe Y, Oshita F, Saijo N, Kondo H, Oki K, Okura H: Preliminary evaluation of the new tumor markers, CYFRA 21-1, in lung cancer patients. Jpn J cli Oncol (1994); 24: 263-268
- Kohno N, Hirasawa Y, Kondo K, Fujioka S, Fujino S, Abe M, Yokoyama A, Hiwada K, Watanabe K, Nishimura J: Comparative studies of CAM 123-6 and carcinoembryonic antigen for the serological detection of pulmonary adenocarcinoma. Cancer Detect Prev (1997); 21: 124-128
- Kraus T, Raithel JH: Frühdiagnostik asbeststaubverursachter Erkrankungen. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin (1998)
- Krebs A. The Pasteur-Effect and the relations between respiration and fermentation. Essays in Biochemistry (1972); 8: 1-34
- Lam S, Kennedy T, Unger M et al.: Localisation of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. Chest (1998); 113: 696-702
- Lamerz R: Klinische Relevanz von Tumormarkern. Wien Klin Wochenschr (1989); 14: 464-72
- Lamerz R: Allgemeine Kriterien zur Bestimmung von Tumormarkern im Labor und Anwendung in der Klinik. Lab Med (1992); 16: 13-20
- Lamy P, Grenier J, Kramar A, Pujol JL: Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. Lung Cancer (2000); 29: 197-203
- Lai RS, Hsu HK, Lu JY, Ger LP, Lai NS: CYFRA 21-1 enzyme-linked immunosorbent assay. Evaluation as a tumor marker in non-small cell lung cancer. Chest (1996); 109: 995-1000
- Lee YC, Yang PC, Kuo SH, Luh KT: Tissue polypeptide antigen and carcinoembryonic antigen as tumor markers in lung cancer. J Formos Med Assoc (1991); 631-646
- Liippo KK, Terho T: Concomitant monitoring of serum neuron-specific enolase and creatine kinase BB in small cell lung cancer. Acta Oncol (1991); 30: 321-324
- Lorenz J, Gillmann-Blum D, Jensen M, Kreienberg R: (Neuron-specific enolase (NSE) and squamous cell carcinoma antigen (SCC) as serum markers in the diagnosis of bronchial carcinoma). Pneumologie (1990); 44: 1259-1563
- Lubin ICH, Blot WI: Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. JNCI (1984); 73: 383-389
- Lüftner D, Mesterharm J, Akrivakis C, Geppert R, Petrides PE, Wernecke KD, Possinger K: Tumor type M2 pyruvate kinase expression in advanced breast cancer. Anticancer Res (2000); 20: 5077-5082

- Maeda Y, Segawa Y, Takigawa N, Takata I, Fujimoto N: Clinical usefulness of serum cytokeratin 19 fragment as a tumor marker for lung cancer. *Intern Med* (1996); 35: 764-371
- Maltoni C, Soffritti M, Davis W: The Scientific bases of cancer chemoprevention Proceedings of the International Forum on the scientific bases of Cancer chemoprevention, 31.03-2.4.1996, Bologna
- Manovani G, Madeddu C, Gramignano G, Lusso MR, Mocci M, Massa E, Ferreli L, Astara G, Maccio A, Serpe R: Subcutaneous interleukin-2 in combination with medroxyprogesterone acetate and antioxidants in advanced cancer responders to previous chemotherapy: phase II study evaluating clinical, quality of life, and laboratory parameters. *J Exp Ther Oncol* (2003); 3: 205-219
- Marechal F, Berthiot G, Deltour G: Serum levels of CA-50, CA-19,9, CA-125, CA-15.3, enolase and carcino-embryonic antigen in non neoplastic diseases of lung. *Anticancer Res* (1998); 8: 677-680
- Marek W, Krampe S, Dickgreber NJ, Nielsen L, Muti A, Khanavkar B, Müller KM, Atay Z, Topalidis T, Nakhosteen JA: Automatiserte quantitative Image-Zytometrie bronchialer Spülungen bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom: Vergleich mit Zytologie, Histologie und Enddiagnose. *Atemw-Lungenkrkh* (1998); 24: 316-319
- Marek W, Krampe S, Dickgreber NJ et al.: Automatisierte quantitative Image-Zytometrie bronchialer Spülflüssigkeiten bei Verdacht auf bronchopulmonale Tumoren: Vergleich mit Zytologie, Histologie und klinischer Diagnose, *Pneumologie* (1999); 53: 12
- Mason TJ: The descriptive epidemiology of lung cancer. In: Samet JM (Hrsg.): *Epidemiology of lung cancer*. Marcel Dekker. New York Basel Hong Kong (1994); 51-69
- Mazurek S, Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Michel A, Basenau D, Fischer G, Dahlmann N, Laumen R, Eigenbrodt E: Die Bedeutung der Pyruvatkinase in der Onkologie. *Notabene Medici* (1993); 23: 97-104
- Mazurek S, Boschek CB, Eigenbrodt E: The role of phosphometabolites in cell proliferation energy metabolism and tumor therapy. *J Biomembr* (1997); 29: 315-330
- Mazurek S, Eigenbrodt E: The tumor metabolome. *Anticancer Res* (2003); 23: 1149-54
- Mehlhorn J: Berufsbedingte Lungenerkrankungen im Uranerzbergbau der ehemaligen SDAG Wismut. *Atemw Lungenkrkh* (1992); 18: 414-419
- Miamoto J, Koga H, Kohno S, Taira K, Tomono K, Kaku M, Hara K: Clinical investigation of obstructive pneumonia with lung cancer. *Kansenshogaku-Zasshi* (1994); 86: 728-733
- Milroy R, Shapiro D, Shenkin A, Banham SW: Acute phase reaction during chemotherapy in small cell lung cancer. *Br J Cancer* (1989); 59: 933-935
- Mira JG, Livingston RB, Moore TN et al.: Influence of chest radiotherapy in frequency and patterns of chest relaps in disseminated small cell lung cancer (A southwest Oncology Croup Study). *Cancer* (1982); 50: 1266-1272

- Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, Moreno V, Canals E, Vinolas N, Marquez A, Barreiro E, Borrás J, Viladiu P: Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Bio* (2003); 24: 209-218
- Molina R, Agusti C, Mane JM, Filella X, Jo J, Joseph J, Gimenez N, Estape J, Ballesta AM: CYFRA 21-1 in lung cancer: comparison with CEA, CA 125, SCC and NSE serum levels. *Int J Biol Markers* (1994); 9: 96, 101
- Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejols: Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions and autofluorescence bronchoscopy. *Chest* (2002); 122: 1902-1908
- Mountain CF Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* (1988); 15: 236-245
- Mountain CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* (1997); 111: 170-1717
- Mroczo B, Szmitkowski M, Czygier M: [Stem cell factor (SCF) in diagnosis and monitoring of non-small cell lung cancer]. *Pol Arch Med Wewn* (1999); 101: 213-218
- Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Hojo F, Ohe Y, Kakinuma R, Kodama T: Significance of serum pro-gastrin releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. *Lung Cancer* (2000); 27: 159-167
- Niklinski J, Furman M, Laudanski J, Kozłowski M.: Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev* (1992); 1: 401-406
- Niklinski J, Furman M, Chyczewski L, Chyczewska E, Rogowski F, Jaroszewicz E: [Cyfra 21-1 new marker for non-small cell lung cancer]. *Pneumonol Alergol Pol* (1994); 62: 227-32
- Niklinski J, Furman M, Rapellino M, Chyczewski L, Laudanski J, Oliaro A, Ruffini E: CYFRA 21-1 determination in patients with non-small cell lung cancer: clinical utility for the detection of recurrences. *J Cardiovasc Surg (Torino)* (1995); 36: 501-504
- Niklinski J, Furman M: Clinical tumour markers in lung cancer. *Eur J Cancer Prev* (1995); 4: 129-138
- Oremek GM, Seiffert UB: CYFRA 21-1 is a suitable marker in the diagnosis of non-small cell lung cancer. *Medizinische Welt* (1996); 47: 335-338
- Oremek GM, Eigenbrodt E, Rädle J, Zeuzem ST, Seiffert UB: Value of the Serum Levels of the Tumor Marker TU M2-PK in Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* (1997); 17: 3031-3034
- Oremek Gm, Teigelkamp S, Kramer W, Eigenbrodt E, Usadel KH: The pyruvate kinase isoenzyme tumor M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma. *Anticancer Res* (1999); 19: 2599-601

- Oremek GM, Sapoutzis N, Kramer W, Bickeboller R, Jonas D: Value of tumor M2 (Tu M2-PK) in patients with renal carcinoma. *Anticancer Res* (2000); 20: 5095-5098
- Oremek GM, Gerstmeier F, Sauer-Eppel H, Sapoutzis N, Wechsel H: Pre-analytical problems in the measurement of tumor type pyruvate kinase (tumor M2-PK). *Anticancer Res* (2003); 23: 1127-11230
- Oremek GM, Rox S, Mitrou P, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H: Tumor M2-PK levels in haematological malignancies. *Anticancer Res* (2003); 23: 1135-1138
- Oremek GM, Muller R, Sapoutzis N, Wigand R: Pyruvate kinase type tumor M2 plasma levels in patients afflicted with rheumatic diseases. *Anticancer Res* (2003); 23: 1131-1134
- Oremek GM, Rutner F, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H: Tumor marker pyruvate kinase type tumor M2 in patients suffering from diabetic nephropathy. *Anticancer Res* (2003); 23: 1155-1158
- Paone G, De-Angelis G, Greco S, Portalone L, De-Marchis L, Galluccio G, Taglienti A, Bisetti A, Ameglio F: Evaluation of response to chemotherapy in patients affected with non-small cell lung cancer by means of three tumour markers elaborated by discriminant analysis. *Respir Med* (1997); 91: 361-367
- Pator A, Menendez R, Cremades JM, Pastor V, Llopis R, Aznar J: Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA 21.1. in lung cancer: a Bayesian analysis. *Eur Respir J* (1997); 10: 603-609
- Perng DW, Perng RP, Kuo BI, Chiang SC: The variation of cell type distribution in lung cancer: a study of 10,910 cases at a medical center in Taiwan between 1970 and 1993. *Jpn J Clin Oncol* (1996); 26: 229-233
- Peto J, Hodgson JT, Mathewes FE, Jones JR: Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* (1995); 345: 535-539
- Pezzilli R, Migliori M, Morselli-Labate AM, Campana D, Ventrucci M, Tomassetti P, Corinaldesi R: Diagnostic value of tumor M2-pyruvate kinase in neuroendocrine tumors. A comparative study with chromogranin A. *Anticancer Res* (2003); 23: 2969-2972
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* (1992); 327: 1618-1624
- Pina TC, Zapata IT, Lopez JB, Perez JL, Paricio PP, Hernandez PM: Tumor markers in lung cancer: does the method of obtaining the cut-off point and reference population influence diagnostic yield? *Clin Biochem*. (1999); 32: 467-472
- Pinson P, Joos G, Watrion P, Brusselle G, Pauwels R: Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer. *Respiration* (1997); 64: 102-107
- Plebani M, Basso D, Navaglia F, De Paoli M, Tommasini A, Cipriani A: Clinical evaluation of seven tumour markers in lung cancer diagnosis: can any combination improve the results? *Br J Cancer* (1995); 72: 170-173

Pluygers, EP, Beauduin MP, Baldewyns PE: Comparison of CEA polyclonal antibodies, CEA monoclonal antibodies, tissue polypeptide antigen in the sera of supposedly healthy individuals. *Cancer Detect Prev Suppl* (1987); 1: 231-234

PORT Meta-analysis: Trialists Group Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* (1998); 352: 257-263

Poulakis N, Sarandakou A, Rizos D, Phocas I, Kontozoglou T, Polyzogopoulos D: Soluble interleukin-2 receptors and other markers in primary lung cancer. *Cancer* (1991); 68: 1045-1049

Pujol JL, Grenier J, Daures JP, Daver A, Pujol H, Michel FB: Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Research* (1993); 53: 61-66

Pujol JL, Carestia L, Daurès JP: Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer ? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* (2000); 83: 8-15

Pujol JL, Boher JM, Grenier J, Quantin X: CYFRA 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* (2001); 31: 221-231

Pujol JL, Daures JP, Riviere A et al.: Etoposide plus cisplatin with or without the combination of epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* (2001); 93: 300-308

Presek P, Reinacher M, Eigenbrodt E: Pyruvate kinase type M2 is phosphorylated at tyrosine residues in cells transformed by Rous sarcoma virus. *FEBS Lett.* (1988); 242: 194-198

Raithel JH, Lehnert G: Aussagemöglichkeiten moderner computertomographischer Untersuchungsverfahren bei der Diagnose berufsbedingter Staublungenerkrankungen. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* (1990); 25: 144-150

Rastel D, Ramaiolo A, Cornillie F, Thirion B: CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumor marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicentre evaluation. CYFRA 21-1 Multicentre Study Group. *Eur J Cancer* (1994); 30: 601-606

Ratto GB, Capponi G, De-Grandi R, Augeri C, Secco GB, Fardelli R: [Tumor markers. II. Their significance in the follow-up of patients after radical resection of lung neoplasms]. *Minerva Chir* (1990); 31: 1273-1280

Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken (2004)

Robson CJ, Churchill MB and Anderson W: The Results of Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *J Urol* (1969); 101: 297-301

- Röseler JA, Voitowitz HJ, Lange K, Ulm K, Voitowitz und Rödelsperger K: Forschungsbericht Asbest IV. Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., Sankt Augustin (1993)
- Rösler JA, Voitowitz HJ: Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. Schriftenreihe des Hauptverbandes der Gewerblichen Berufsgenossenschaften. Forschungsbericht Asbest VI (1993)
- Roigas J, Schulze G, Raytarowski S, Jung K, Schnorr D, Loening SA: Tumor M2 pyruvate kinase in plasma of patients with urological tumors. *Tumour Biol* (2001); 22: 282-285
- Roigas J, Deger S, Schoeder J, Wille A, Turk I, Brux B, Jung K, Schnorr D, Loening SA: Tumor type M2 pyruvate kinase expression in metastatic renal cell carcinoma. *Urol Res* (2003); 31, (6): 358-362
- Romanova LF, Khilenko VA, Kuznetsova LJ, Davydov MI, Komov DV, Kulish VL, Platinski LV, Poddubskaja EV: (Determining the level of the tumor marker-neuron-specific enolase in patients with neoplastic and neon-neoplasitic diseases). *Klin Med Mosk* (1991); 69: 38-39
- Salazar OH, Creech RH: "The state of the art" toward defining the role of radiation therapy in the management of small cell bronchogenic carcinoma. *Int J radiat Oncol Biol Phys* (1980); 6: 1103-1117
- Samet JM: The epidemiology of lung cancer. *Chest* (1993); 103: 20
- Samet JM: Epidemiology of lung cancer. In: Lenfant C (Hrsg.): *Lung biology in health and disease*. Marcel Dekker. New York Basel Hong Kong (1994); 74: 5-6
- Sanchez de Cos Escurin J, Lopez Parra S, Disdier Vicente C, martin Vicente MJ, Masa Kimenez JF, Dominguez Retortillo C: [Diagnostic utility of carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and squamous cell carcinoma antigen in malignant pleura effusion]. *Arch Chest Dis* (1995); 50: 177-182
- Sato K, Iwasaki Y, Kobayashi G, Sunaga N, Ishihara S, Watanabe S, Tuchiya S, Saito R, Mori M: Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *J Jap Res Society* (2000); 38: 73-77
- Scagliotti GV, Piani M, Gatti E, Gozelino F, Albera C, Pozzi E: Combined measurements of neuron specific enolase and bombesin/gastrin releasing peptide in lung cancer. *Eur Respir J* (1989); 2: 746-750
- ScheBo[®].Tech: ScheBo[®].Tumor M2-PK, Testanleitung, Quantitative Bestimmung des Tumormarkers Tumor M2-PK(1998). ScheBo[®].Tech GmbH, Netanyastrasse 3, 35394 Gießen, Deutschland
- Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Michel A, Will H, Fiscer G: Basenau D, Dahlmann N, Laumen R, Mazurek S, Eigenbrodt E: Quantitative determination (ELISA) of pyruvate kinase type tumor M2 – A new tumor marker. In: *Current Tumor diagnosis: Applications, Clinical Relevance, research, Trends*. (R, Klapdor, eds.), Zuckerschwerdt Verlag GMBH, München, (1994); 34: 679-682

Schiller JH: Current standard of care in small-cell and non-small cell lung cancer. *Oncology* (2001); 61, (1): 3-13

Schneider J, Woitowitz JH: Zeitdeterminanten asbestverursachter Tumoren der Lunge, des Rippenfels und des Bauchfells im berufsspezifischen Vergleich. 36. Jahrgang der Dtsch Ges Arbeitsmedizin. Rindt-Druck, Fulda (1996); 423-329

Schneider J, Presek P, Brain A, Konietzko N, Wiesner B, Woitowitz HJ: p53 protein, EGF-receptor, and p53 antibodies in serum from patients with occupationally derived lung cancer. *Br J Cancer* (1999); 80: 1987-1994

Schneider J, Presek P, Braun A, Woitowitz HJ: Serumlevels of pantropic p53 protein and EGF-receptor, and detection of anti p53 antibodies in former uranium miners (SDAG Wismut). *Am J Ind Med* (1999); 26: 602-609

Schneider J, Presek P, Braun A, Löffler S, Woitowitz JH: Serum ras (p21) as a marker for occupationally derived lung cancer ? *Clin Chem Lab Med* (2000); 38: 301-305

Schneider J, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Neu K, Eigenbrodt E: Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer. *Anticancer Res* (2000); 20: 5053-5058

Schneider J, Morr H, Velcovsky HG, Weisse G, Eigenbrodt D: Quantitative detection of tumor M2-pyruvate kinase in plasma of patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Cancer Detect Prev* (2000); 24: 531-535

Schneider J, Neu K, Grimm H, Velcovsky HG, Weisse G, Eigenbrodt E: Tumor M2-pyruvate kinase in lung cancer patients: immunohistochemical detection and disease monitoring. *Anticancer Res* (2002); 22: 311-318

Schneider J: Evaluation eines Panels ausgewählter Tumormarker und der Fuzzy-Logik-Analyse zur Früherkennung von Lungentumoren in arbeitsmedizinischen Hochrisikogruppen, Shaker Verlag Aachen (2003)

Schneider J, Philipp M, Salewski L, Velcovsky HG: Pro-gastrin-releasing peptide (ProgGRP) and neuron specific enolase (NSE) in therapy control of patients with small-cell lung cancer. *Clin Lab* (2003); 49: 35-42

Schneider J, Peltri G, Bitterlich N, Neu K, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Eigenbrodt E: Fuzzy logic-based tumor marker profiles including a new marker tumor M2-PK improved sensitivity to the detection on progression in lung cancer patients. *Anticancer Res* (2003); 23: 899-906

Schneider J, Peltri G, Bitterlich N, Philipp M, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Eigenbrodt E: Fuzzy logic-based tumor marker profiles improved sensitivity of the detection of progression in small-cell lung cancer patients. *Clin Exp Med* (2003); 2: 185-191

Schneider J, Neu K, Velcovsky HG, Morr H, Eigenbrodt E: Tumor M2-pyruvate kinase in the follow-up of inoperable lung cancer patients: a pilot study. *Cancer Lett* (2003); 10, 193: 91-98

Schneider J, Schulze G: Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* (2003); 23: 5089-5093

Schulze G: The tumor marker tumor M2-PK: an application in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* (2000); 20: 4961-4964

Schwartz MK. Enzymes use in predicting risk to colon cancer. *Clin. Biochem* (1990); 23: 395-398

Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R: The systemic inflammatory response, weight loss, performance status und survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* (2002); 87: 264-267

Seemann MD, Beinert H, Furst H, Fink U: An evaluation of the tumour markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA 21-1) and neuron-specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions. *Lung Cancer* (1999); 26: 149-155

Selikoff IJ, Seidmann H, Hammond IC: Mortality effects of cigarette smoking among amosite asbestos factory workers. *J Nat Cancer Inst* (1980); 65: 507-513

Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA et al.: Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Cardiovasc Surg* (1991); 101: 385-393

Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis et al.: Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: A randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (He COG). *Ann Oncol* (2001); 12: 1231-1238

Snit M: Concentrations of carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein and beta-subunit of human chorionic gonadotropin i serum of workers employed directly in the production of coke. *Med Pr* (1993); 44: 21-28

Spinazzii A, Soresi E, Boffi R, Nonis A, Nosedà A, Cobelli S, Scanni A: Evaluation of neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen as markers for staging and monitoring response to therapy of lung cancer. *Cancer Detect Prev* (1994); 18: 109-120

Staal GEJ, Kalff A, Heesbeen EG, Van Veelen CWM, Rijksen G: Subunit composition, regulatory properties, and phosphorylation of phosphofructokinase from human gliomas. *Cancer Res* (1987); 47: 5047-5051

Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols Am, Buurman Wa, Wouters EF: Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* (1995); 13: 2600-2605

Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al.: Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer*. (1989); 5: 119-126

Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung vom 27.1.04: Jeder vierte Gestorbene erlag im Jahr 2002 einem Krebsleiden. [http:// www.destatis.de](http://www.destatis.de)

Steinberg P, Klingelhöffer A, Schäfer A, Wüst G, Oesch F, Eigenbrodt E: Expression of pyruvate kinase M2 in preneoplastic hepatic foci of N-nitrosopholine-treated rats. *Virchows Arch* (1999); 434: 213-220

Steindorf K, Lubin J, Wichmann H-E, Becher, H: Lung cancer death attributable to indoor radon exposure in West Germany. *Int J Epidemiol* (1995); 24: 485-492

Stieber P, Bodenmuller H, Banauch D, Hasholzner U, Dessauer A, Ofenloch-Hahnle B, Jaworek D, Fateh-Moghadam A: Cytokeration 19 fragments: a new marker for non-small-cell lung cancer. *Clin Biochem* (1993); 26: 301-4

Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Muller C, Poley S, Hofmann K, Fateh-Moghadam A: Comparison of cytokeratin 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and tissue polypeptide specific antigen (TPS) as tumour markers in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.*(1993); 31: 689-94

Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, Meier W, Fateh-Moghadam A: CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer* (1993); 1: 707-13

Stieber P, Dienemann H, Schmitt UM, Reinmiedl J, Hasholzner U, Reiter W, Hofmann K, Schalhorn A, Yamaguchi K: Pro-Gastrin-Relasing Peptide (ProGRP) - ein neuer Tumormarker beim kleinzelligen Lungenkarzinom. *J Lab Med* (1997); 21: 336-344

Sugama Y, Kitamura S, Kawai T, Ohkubo A, Hasegawa, S, Kurivama T, Kato H, Fukuoka M, Ohkawa J: Clinical usefulness of CYFRA assay in diagnosing lung cancer: measurment of serum cytokeratin fragment. *Jpn J Cancer Res* (1994); 85: 1178-1184

Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Lee JK, Karo CH: Cytokeratin fragment 19 and squamous cell carcinoma antigen for early prediction of recurrence of squamous cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* (2000); 23: 241-243

Sunder-Plassmann L, Dienemann H, Heberer G: Erkrankungen der Lunge. In: Heberer G, Schildberg FW, Vogt-Moykopf, Sunder-Plassmann L (eds.) *Chirurgie der Lunge und des Mediastinums*. Springer Berlin Heidelberg New York (1991); 396-484

Swensen JF, Jett JR, Sloan JA et al.: Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Med* (2002); 165: 508-513

Szturmowicz M, Roginsk E, Roszkowski K, Kwiek S, Filipecki S, Rowinska-Zakrzewska E: [Usefulness of monitoring levels of carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and ferritin in serum of patients with scall cell lung cancer for evaluation treatment outcome]. *Pneumonol Alergol Pol* (1993); 61: 489-495

Takada M, Masuda N, Matsuura E, Kusunoki Y, Matui K, Nakagawa K, Yana T, Tuyuguchi I, Oohata I, Fukuoka M: Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay. *Br J Cancer* (1995); 71: 160-165

- Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group study. *J Clin Oncol* (2002); 20: 3054-3060
- Takeuchi E, Ito M, Mori M, Yamaguchi T, Nakagawa M, Yokota S, Nishikawa H, Sakuma-Mochizuki J, Hayashi S, Ogura T: Lung cancer producing interleukin-6. *Intern Med* (1996); 35: 212-214
- Taylor WF, Fontane RS, Uhlenkopp MA, Davis CS: Some Results of Screening for Early Lung Cancer. *Cancer* (1981); 47: 1114-1120
- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* (1994); 330: 1029-1035
- Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose, Tumormarker. 4. Aufl., Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg (1992); 1133-1226
- Toumbis M, Rasidakis A, Passalidou E, Kalomenidis J, Alchanatis M, Orphanidou D, Jordanoglou J: Evaluation of CYFRA 21-1 in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* (1996); 16: 2101-2104
- Travis WD et al.: Histological typing of lung and pleura tumors. WHO. Springer. Berlin New York (1999)
- Trevisani L, Putinati S, Sartori S, Abbasciano V, Bagni B: Cytokeratin tumor marker levels in bronchial washing in the diagnosis of lung cancer. *Chest* (1996); 109: 104-108
- Tumorzentrum Freiburg: Leitlinie zum Bronchialkarzinom (2000); www.ukl.uni-freiburg.de
- Turrisi AT, Kim K, Blum R et al.: Twice-daily compared with one-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* (1999); 340: 265-271
- Ueoka H, Ohnoshi T, Moritaka T, Kiura K, Mima Y, Horiguchi T, Segawa Y, Tabata M, Shibayama T, Maeda T et al: [a statistical analysis of serum sialyl Lewis X-1 (SLX), CEA, SCC and NSE levels in patients with lung cancer]. *Nihon. Kyobu. Shikkan. Gakkai- Zasshi* (1991); 29: 1022-1028
- Van der Gaast A, Schoenmakers CH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornillie F, Splinter TA: Evaluation of a new tumour marker in patients with non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (1994); 69: 525-528
- Van der Gaast A, Kok, TC, Kho GS et al.: Disease monitoring by the tumour markers Cyfra 21.1 and TPA in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* (1995); 31 A: 1790-1793
- Van Veelen CWM, Verbiest H, Zülch KJ, Van Ketel BA, Van der Vlist MFM, Vlug AMC, Rijksen G, Staal GEJ: L-alpha-alanine inhibition of pyruvate kinase from tumors of the central nervous system. *Cancer Res* (1979); 39: 4263-4269

Vehmas T, Kivisaari L, Zitting A, Mattson K, Nordman H, Huuskonen M: Computed tomography (CT) and high resolution CT for the early diagnosis of lung and pleural disease in workers exposed to asbestos: Finnish experiences. In: Proceedings of an international expert meeting on new advances in radiology and screening of asbestos-related diseases. Helsinki, Finnish Inst. Of Occupational Health. People and Work Research Reports (2000); 36: 53-56

Vinolas N, Molina R, Galan MC, Casas F, Callejas MA, Filella X, Grau JJ, Ballesta AM, Estape J: Tumor markers in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer: preliminary report. *Anticancer Res* (1998); 18: 631-634

Warburg O: *Über den Stoffwechsel der Tumoren*. Springer-Verlag. Berlin (1926)

Watanabe R, Takiguchi Y, Kuriyama T: [Serum tumor markers for primary lung carcinoma]. *Nippon Rinsho* (2000); 58: 1070-1073

Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* (1992); 10: 890-895

Wechsel HW, Petro E, Feil G, Nelde HJ, Bichler KH: Nierenzellkarzinom. Immunohistologische Untersuchungen zur Expression der inaktiven Form der Pyruvatkinase. *Der Urologe* (1999); 38: 583-585

Wechsel HW, Feil G, Sahme S, Loeser W, Bichler KH: Die plasmainaktive Form der Pyruvatkinase (pTuM2PK) beim Nierenzellkarzinom: ein geeigneter Tumormarker? *Aktuelle Urologie* (1999); 30: 249-253

Wechsel HW, Petri E, Bichler KH, Feil G: Marker for renal cell carcinoma (RCC): The dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK). *Anticancer Res* (1999); 19: 2583-2590

Weigel TL, Yousem S, Dacic S, Kosco PJ, Siegfried J, Luketich JD: Fluorescence bronchoscopic surveillance after curative surgical resection for non-small-cell lung cancer. *A Surg Oncol* (2000); 7: 176-180

WHO (World Health Organisation): *Histological Classification of Lung Tumors*. WHO. Geneva (1981)

WHO (World Health Organisation): *Indoor air quality: A risk based approach to health criteria for radon indoors*. WHO. Copenhagen (1996)

Wittekind CH, Wagner G (Hrsg): *UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Springer. Berlin Heidelberg New York (1997)

Woitowitz HJ: Berufskrankheitenproblematik aus ärztlicher Sicht. *Med Sach* (1986); 82: 142-146

Woitowitz HJ: Berufliche Noxen in der Ätiologie des Bronchialkarzinoms. *Atemw.-Lungenerkrkh.* (1986); 12 : 482-484

Woitowitz HJ, Calavrezos A: Krebsgefährdung am Arbeitsplatz – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Med Wschr* (1986); 111: 513-514

Woitowitz HJ, Elliehausen HF, Mezger VA, Chen W: Industrielle Latenzschäden nach Asbestfaserstaub-Gefährdung am Arbeitsplatz. *Verh.dtsch.Ges Arbetimed* (1986); 26: 195-200

Woitowitz HJ: Lungenkrebs und Arbeitsumwelt. *Münch Med Wschr* (1987); 129: 553-361

Woitowitz HF, Lange JH- Ulm K, Rödelsperger K, Woitowitz RH, Pache L: Asbestbedingte Tumoren bei Arbeitnehmern in der Bundesrepublik Deutschland. *Staub-Reinhalt. Luft* (1988); 48: 307-315

Woitowitz HJ: Lungenerkrankungen durch Noxen der Arbeitsumwelt. *Med Welt* (1989); 40: 1383-1387

Woitowitz JH, Etz P, Böcking A, Lange JH: Forschungsbericht Asbest I. Sputumdiagnostisches Biomonitoring fakultativer Präkanzerosen des Bronchialkarzinoms bei einer Asbestfaserstaub-gefährdeten Risikogruppe. *Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., Sankt Augustin* (1989)

Woitowitz JH, Lange JH, Rödelsperger K, Pache L, Wotowitz RH, Ulm K: Forschungsbericht Asbest II. Berufskrebsstudie Asbest: Beitrag zur Eingrenzung von Risikogruppen. *Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., Sankt Augustin* (1989)

Woitowitz HJ: Bronchus- und Pleuratumoren durch Asbeststoffe. In: Konietzko N, Costabel U, Bauer PC (Hrsg.): *Lunge und Arbeitswelt*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg (1990); 1-8

Wojciechowska-Lacka A, Adamiak E, Stryczynska G, Lacki JK: Prognostic value of serial serum interleukin-6 level estimation in patients with lung cancer: a preliminary report. *Yale J Biol Med* (1997); 70: 139-148

Wolf M, Havemann K: Kleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg.) *Therapiekonzepte Onkologie*. 2. Auflage, Springer. Berlin Heidelberg New York (1995); 420-445

Wynder EL, Graham EA: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. *J AM Med Assoc* (1950); 143: 535-542

Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K et al.: Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res* (1995); 86: 698-705

Yang PC, Luh KT, Lee YC, Kuo SH, Huang TW: Tumor markers of lung cancer: carcinoembryonic antigen and TuMark. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* (1989); 88: 791-716

Zelen M: Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* (1973); 4, 3 : 31-42

Zeng L: [Clinical significance of serum SCC Ag in patients with squamous cell carcinoma of the lung]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* (1993); 31: 143-145

Zhu X: [Comparative study of serum lipid-bound sialic acid and carinoembryonic antigen in patients with lung cancer]. *Zhonghua. Jie He He Hu Xi Za Zhi* (1990); 13: 25-27, 61

Zwerschke W, Mazurek S, Massimi P, Blanks L, Eigenbrodt E, Jansen-Dürr P: Modulation of type M2 pyruvate kinase activity by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. *Proc Natl Acad Sci* (1999); 96: 1291-1296

Danksagung

Zum Abschluß möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. J. Schneider für die Überlassung des interessanten Themas, die mehrjährige, geduldige Betreuung und die stetige Bereitschaft zum Gedankenaustausch, sowie die wertvollen Ratschläge zu den Aufgabenstellungen und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H.-G. Velcovsky, Medizinische Klinik II des Klinikums der Justus-Liebig-Universität, bin ich für die Einführung in die Bronchoskopie, die Erlaubnis zur Hospitation und die daraus resultierenden Patientenkontakte sowie die Möglichkeit zur Famulatur auf der Station 10, Seltersberg, sehr verbunden. Dies gilt in gleicher Weise für Herrn Prof. Dr. H. Morr, Chefarzt der Klinik Waldhof Elgershausen, bei dem ich im Rahmen einer Famulatur wertvolle Einblicke in das pneumologische Arbeitsgebiet erhielt und Patientenverbindungen herstellen konnte. Allen Mitarbeiter/-innen beider Kliniken, insbesondere den medizinisch-technischen Laborassistentinnen des Klinikums Waldhof Elgershausen, danke ich herzlich für ihre mehrjährige Mitarbeit und Geduld bei der Aufarbeitung und Archivierung der EDTA-Proben.

Im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Justus-Liebig-Universität Gießen erfolgten die Messungen von CYFRA 21-1, CEA, NSE, SCC und CRP. Dem Institutsleiter, Herrn Prof. Dr. Dr. N. Katz, sowie seinen Mitarbeitern/-innen bin ich für die umfangreichen Markerbestimmungen und Meßprotokolle sehr dankbar.

Durch die dankenswerte Unterstützung der Firma ScheBo[®].Tech (Gießen) mit der Bereitstellung der Testkits für die TU M2-PK und meiner Einarbeitung in die ELISA-Technik konnten die Untersuchungen kostenfrei durchgeführt werden.

Ein großes Dankeschön geht an die Mitarbeiter/-innen des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfestellungen bei den Labor-, Aliquotierungstätigkeiten sowie der Literaturbeschaffung.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Patienten/-innen, ohne deren Bereitschaft und Einverständnis zur Blutentnahme diese Untersuchungen nicht möglich gewesen wären.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Kathleen Neu
Anschrift: Hohlweg 8
35633 Lahnau

Geburtsdatum: 02. November 1975 in Lich

Nationalität: deutsch

Eltern: Dr. med. vet. Horst Neu, Ak. Dir.
Anneliese Neu

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1982-1986	Grundschule Atzbach
1986-1995	Landgraf-Ludwig-Schule Gießen
Juni 1995	Abitur, Leistungskurse: Mathematik, Chemie

Studium an der Justus-Liebig-Universität Gießen

September 1995:	Immatrikulation Humanmedizin
September 1997:	Physikum
März-April 1998:	Famulatur: KKH Nordenham-Bremerhaven, Dr. Losch, Innere Medizin
August 1998:	1. Staatsexamen
September-Oktober 1998:	Intensivfamulatur: KKH Schotten, Priv. Doz. Dr. Faupel, Chirurgie
Januar 1999:	Beginn der Dissertation, Betreuer: Dr. J. Schneider, Institut u. Poliklinik für Arbeits- u. Sozialmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen
März-April 1999:	Famulatur: Pneumologischen Klinik Waldhof- Elgershausen in Greifenstein, Prof. Dr. H. Morr, Pneumologie
August-September 1999:	Famulatur: Justus-Liebig-Universität Gießen (Seltersberg), Prof. Dr. Dr. F. Grimminger, Innere Medizin
März-April 2000:	Praxisfamulatur: Frau Dr. U. Sommerlad Gießen, Phlebologie
April 2001:	2. Staatsexamen
April 2001-März 2002:	Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Gießen, Wahlfach: Diagnostische Radiologie
Mai 2002:	3. Staatsexamen

**Angestellte des Klinikums
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Juli 2002-
Dezember 2003:

Arzt im Praktikum, Abteilung für Diagnostische
Radiologie, Leiter: Prof. Dr. W. S. Rau

seit Januar 2004:

Wissenschaftliche Angestellte, Abteilung für
Diagnostische Radiologie, Leiter: Prof. Dr. W. S. Rau