

**Bewertung der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA im
Rahmen der Erkennung von Knochenmetastasen bei Patientinnen
mit Mammakarzinom**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Marcel Sanguinette

aus

Ludwigslust/Mecklenburg-Vorpommern

Gießen 1999

Aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- Frauenklinik-
Abteilung Gynäkologische Onkologie und Strahlentherapie
Leiter: Prof. Dr. Vahrson
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Professor Dr. Vahrson

Gutachter: Professor Dr. von Lieven

Tag der Disputation: 04.05.1999

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Mammakarzinom	4
1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	4
1.1.2 Morphologie, Lokalisation und Ausbreitung	4
1.1.3 Symptome und Diagnostik	5
1.1.4 Therapie	5
1.2 Mammatumornachsorge	6
1.2.1 Definition und Ziele	6
1.2.2 Entwicklung der Mammatumornachsorge	7
1.3 Erkennung von Knochenmetastasen innerhalb der Mammatumornachsorge	10
1.3.1 Diagnostik von Knochenmetastasen	10
1.3.2 Therapie von Knochenmetastasen	14
2. Fragestellung	17
3. Material und Methoden	18
3.1 Studiendesign	18
3.1.1 Patienten	18
3.1.2 Einschlußkriterien und Ausschlußkriterien	20
3.1.3 Beobachtungszeitpunkte	21
3.1.4 Datenerfassung	22
3.1.5 Studieneinteilung und Patientenkollektive	23
3.1.6 Bewertungskriterien	24
3.2 Diagnostik	25
3.2.1 Skelettszintigraphie	25
3.2.2 Röntgendiagnostik	26
3.3 Analytische Methoden	26
3.3.1 CEA und CA 15-3	26
3.3.2 Alkalische Phosphatase	29
3.3.3 Knochenalkalische Phosphatase	30
3.4 Methoden der deskriptiven Statistik	37

3.5 Datenverarbeitung	41
4. Ergebnisse	42
4.1 Vergleich von Tests zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase	42
4.1.1 Meßergebnisse	42
4.1.2 Lageparameter	43
4.1.3 Sensitivität der Tests im Vergleich	45
4.1.4 Meßwertkorrelation der Tests	46
4.2 Querschnittstudie	50
4.2.1 Größe der Patientenkollektive	50
4.2.2 Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen	51
4.2.2.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen	51
4.2.2.2 Lageparameter	51
4.2.2.3 Sensitivität der Laborparameter	52
4.2.2.4 Sensitivität der Laborparameterkombinationen	53
4.2.3 Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen	54
4.2.3.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen	54
4.2.3.2 Lageparameter	54
4.2.3.3 Spezifität der Laborparameter	55
4.2.3.4 Spezifität der Laborparameterkombinationen	56
4.2.4 Laborparameter und Früherkennung von Knochenmetastasen	57
4.2.5 Meßwertkorrelation der Laborparameter	58
4.3 Longitudinalstudie	69
4.3.1 Größe der Patientenkollektive	60
4.3.2 Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen	60
4.3.2.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen	60
4.3.2.2 Lageparameter	61
4.3.2.3 Verlaufssensitivität der Laborparameter	62
4.3.2.4 Verlaufssensitivität der Laborparameterkombinationen	63
4.3.2.5 Rolle der Laborparameter als Verlaufssparameter	63
4.3.3 Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen	66
4.3.3.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen	66

4.3.3.2 Lageparameter	66
4.3.3.3 Verlaufsspezifität der Laborparameter	67
4.3.3.4 Verlaufsspezifität der Laborparameterkombinationen	68
4.4 Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Querschnitt- und Longitudinalstudie	68
4.5 Gesamtvalidität	70
5. Diskussion	73
6. Zusammenfassung	83
7. Literaturverzeichnis	85
8. Anhang	105
Veröffentlichungen	
Danksagung	
Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

In vielen Ländern stellt das Mammakarzinom die häufigste Todesursache bei Frauen dar (*EBELING und NISCHAN, 1991*). Jede 11. Frau (9 %) erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Die Altersverteilung zeigt einen Anstieg vom 20.-40. Lebensjahr, danach ein Plateau sowie einen zweiten Anstieg in der Postmenopause. Eine hohe Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms werden insbesondere in den Ländern Nordamerikas und Westeuropas sowie in Neuseeland und Australien registriert. Deutschland nimmt in der Rangfolge der Erkrankungshäufigkeit eine mittlere Position ein (*BERNDT et al., 1979*). Die Stadtbevölkerung ist häufiger als die ländliche Bevölkerung betroffen. Risikofaktoren wie späte Menopause, keine oder späte Geburt, gutartige Brustkrankung, familiäre Belastung, späte erste Schwangerschaft und kurze Stillzeit sowie Übergewicht in der Postmenopause sollen die Entstehung des Mammakarzinoms begünstigen (*DE WARD, 1983; EBELING und NISCHAN, 1991; MILLER und BULBROOK, 1986; WEBBER und BOYD, 1986*) .

1.1.2 Morphologie, Lokalisation und Ausbreitung

75 % der Karzinome gehen vom Gangepithel aus. Sie sind damit als invasiv duktales Karzinom zu klassifizieren. Seltener kommen lobuläre Karzinome, muzinöse Karzinome und als Sonderformen der Morbus Paget der Mamille, das Komedokarzinom und das meist multizentrisch auftretende Carcinoma lobulare in situ vor. Zu 55 % tritt das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten der weiblichen Brust auf. In 25 % der Fälle ist bei Erstdiagnose bereits von einer generalisierten Streuung und damit von einem inkurablen Stadium der Erkrankung auszugehen. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt vor allem in die axillären Lymphknoten, aber auch in die supraklavikulären und retrosternalen Lymphknoten. Hämatogene Metastasen finden sich im Skelettsystem, in Leber, Lunge und Pleura, ZNS und in den Ovarien.

1.1.3 Symptome und Diagnostik

Leitsymptom ist ein derber, schmerzloser Knoten, der in den meisten Fällen von den Frauen selbst bemerkt wird. Das unterstreicht den hohen Stellenwert der Selbstuntersuchung (*KLOSKOWSKI und EBELING, 1990*). Weitere klinische Zeichen sind Einziehung von Haut oder Mamille, Unverschieblichkeit des Knotens, Peau d'orange (Orangenhaut = Großporigkeit infolge Lymphödems), Morbus Paget (ekzemartige Hautinfiltration im Bereich der Mamille), offene Ulzerationen und blutende oder sezernierende Mamma. Innerhalb der Anamnese sollten Risikofaktoren erfragt werden. Die einzelnen Quadranten der Brust sind im Stehen und Liegen sorgfältig zu inspizieren und palpieren. Bei Vorhandensein von einseitiger Sekretion wird das Sekret zytologisch untersucht. Mammographien sollten bei allen verdächtigen Befunden durchgeführt werden. Sonographie, Thermographie, Feinnadelpunktion, Drill-Biopsie und Probeentnahme in Narkose ergänzen das diagnostische Programm (*HASERT, 1991*).

1.1.4 Therapie

Zur Therapie infiltrierender Mammakarzinome stehen operative Verfahren, Bestrahlung, hormonale und zytostatische Therapie zur Verfügung. Grundlage der primären Therapie ist beim lokalisierten Mammakarzinom aller Stadien die Operation. Im Mittelpunkt steht dabei die brusterhaltende (konservierende) Chirurgie, die vor allem bei Kleinkarzinomen unter Berücksichtigung des histologischen Typs und der Lokalisation Anwendung findet (*WINZER, 1991*). Diese chirurgische Maßnahme umfaßt die Tumorektomie im Gesunden mit axillärer Lymphonodektomie sowie ergänzend eine kurative Strahlentherapie. Bei Vorliegen absoluter und relativer Kontraindikationen zum brusterhaltenden Verfahren erfolgt die modifiziert radikale Mastektomie, bei der der gesamte Brustkörper einschließlich der Pektoralisfaszie unter Belassung beider Pektoralismuskeln entfernt wird. Die Lymphknoten der Axilla werden mitentfernt (*BOHMERT et al., 1991*).

Bei der adjuvanten Therapie stehen vor allem die systemische medikamentöse Therapie sowie die Strahlentherapie im Vordergrund. Die Strahlentherapie ist unverzichtbar als Anschlußverfahren bei der konservierenden Behandlung kleiner Mammakarzinome.

Bestrahlt werden Brust sowie eventuell supraklavikuläre und retrosternale Lymphknoten bei einer Gesamtdosis von 45 – 50 Gy (RÜHL, 1991).

Die adjuvante medikamentöse postoperative Therapie beim Mammakarzinom bezieht sich auf die neuesten Empfehlungen, die im Februar 1998 auf der Konsensuskonferenz in St. Gallen/Schweiz erarbeitet wurden. Zum Einsatz kommen Chemotherapeutika wie Adriamycin, Epirubicin, Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, die meist in Kombination gegeben werden sowie innerhalb der hormonalen Therapie das Tamoxifen. Eine adjuvante Therapie mit Paclitaxel ist derzeit noch in der experimentellen Phase.

Die palliative Therapie umfaßt Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie und Therapie mit Bisphosphonaten mit dem Ziel der langfristigen Erhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Besserung tumorbezogener Beschwerden der Patientinnen. Innerhalb der Hormontherapie kommen neben dem Tamoxifen GnRH-Analoga, Aromatasehemmer und Gestagene zur Anwendung. Chemotherapeutisch stehen die bereits unter adjuvanter Therapie aufgeführten Medikamente sowie zuzüglich Paclitaxel, Ifosfamid, Mitoxantron, Chlorambucil, Vindesin und Mitomycin C zur Verfügung. Bisphosphonate vermindern bei Knochenmetastasierung tumorbedingte Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und kritische Hyperkalziämien. Die Strahlentherapie hat sich besonders bei Hirn-, Haut- und isolierten Knochenmetastasen bewährt (PREISS *et al.*, 1998).

1.2 Mammatumornachsorge

1.2.1 Definition und Ziele

Onkologische Nachsorge im weiteren Sinne umfaßt alle diagnostischen und therapeutischen Bemühungen nach der primären Therapie einer bösartigen Erkrankung. Die Primärtherapie kann kurativ, palliativ, oder lediglich symptomatisch sein. Faßt man alle Beteiligten an Nachsorge und Nachbetreuung zusammen, so sind neben dem Patienten Primärtherapeut, Hausarzt, Tumorzentrum, Onkologischer Schwerpunkt, Seelsorger, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Selbsthilfegruppen, Psychologen und Sozialarbeiter zu nennen (SCHUMACHER *et al.*, 1995).

Unter onkologischer Nachsorge im engeren Sinn versteht man regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach abgeschlossener Primärbehandlung zur Diagnostik von Rezidiven und Metastasen (*SEIFERT et al., 1991*), um dann entweder mit einer zweiten Therapiemodalität noch einen kurativen Effekt zu erzielen oder wenigstens die Gesamtüberlebenszeit zu verlängern (*WANDT et al., 1989*). Weitere Aufgaben sind Erkennung und Behandlung von unspezifischen Krankheiten und Therapiefolgen, Krebsvorsorge (Zweitkarzinome: Ovar, Zervix, Kolon), Beratung über Rehabilitationshilfen, menschliche Betreuung der Kranken und Dokumentation (Nachsorgepaß, Datenbanken) (*EBELING et al., 1981; SCHMIDT-RHODE, 1995*).

Die Mammatumornachsorge verlief bisher innerhalb eines Nachsorgeprogrammes, das in seinem Gerüst Schwerpunkte wie Anamnese, körperliche Untersuchungen, apparative und laborchemische Untersuchungen beinhaltete. Die körperliche Untersuchung besteht aus Inspektion, Palpation der Mamma und der regionären Lymphknoten. Röntgenologische Untersuchungen des Brustkorbs, der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule und des Beckens, Szintigraphie des Skeletts, Mammographie und Sonographie des Oberbauchs bilden die apparative Diagnostik. Gynäkologische Untersuchungen erfolgen im Rahmen der allgemeinen Krebsvorsorge.

1.2.2 Entwicklung der Mammatumornachsorge

Die strukturierte Nachsorge des Mammakarzinoms in Deutschland entwickelte sich im Laufe der 60er Jahre aus den Bemühungen der zunächst auf Länderebene organisierten Arbeitsgemeinschaften für Krebsbekämpfung sowie den staatlichen Früherkennungsprogrammen. In dieser Zeit wurde die Nachsorgeidee einer lückenlosen Verlaufsbeobachtung aller Krebskranken geprägt (*SCHMIDT-RHODE et al., 1995*).

In den 70er Jahren kam es zur Etablierung eines standardisierten und programmierten Nachsorgekonzeptes entsprechend der Forderung nach einer Intensivierung der routinemäßigen Tumornachsorge. Der Leitgedanke lag hierbei darin, alle Beteiligten zu einem einheitlichen und festgelegten Vorgehen zu bewegen, wodurch die Einhaltung eines Mindestprogramms gewährleistet wird (*LEONHARDT, 1976*). Dieses Modell ging auch auf die Bereitschaft und sogar den Wunsch der Betroffenen nach einer sorgfältigen postoperativen Überwachung ein. Ein weiteres Hauptziel stellte das Bestreben dar,

durch standardisierte, regelmäßige Kontrollen der Patientinnen neue Erkenntnisse über den Verlauf der Mammakarzinom-Erkrankung zu gewinnen und das neue Wissen dem Kliniker zur Verfügung zu stellen.

So konnte eine mediane Überlebenszeit beim Mammakarzinom nach Rezidivdiagnose von 1,5 bis 2,5 Jahren ermittelt werden (*TOMIN und DONEGAN, 1987; UMBACH et al., 1988*). Bei 30 bis 60 % der Patientinnen kommt es zu einem Rezidiv (*BROYN und FROYEN, 1982; SCHMIDT-RHODE et al., 1995; ZWAFELING et al., 1987*), wobei die ossäre Metastasierung mit 50 bis 60 % den größten Anteil unter den Fernmetastasen ausmacht (*HORTON, 1984; RUTGERS et al., 1989*).

Mit Einführung der standardisierten Mammatumornachsorge stand diese immer wieder im Mittelpunkt von zum größten Teil retrospektiv geführten Studien, die sich mit Wertigkeit und Sinn der einzelnen Nachsorgeuntersuchungen auseinandersetzten. Als besonders diskussionswürdig erwiesen sich zwei wesentliche Grundlagen der Nachsorge, zum einen die Früherkennung von Rezidiven durch im Moment verfügbare Diagnostik und zum anderen die daraus abzuleitende Therapie mit dem Ziel der Lebensverlängerung oder der Verbesserung der Lebensqualität für die Patientin.

Verschiedene Studien wiesen auf den geringen Effekt der Therapie eines metastasierten Mammkarzinoms auf die Überlebensrate der Patientinnen hin (*HARRIS und HELLMAN, 1986; LANGLANDS et al., 1979; ROSEN et al., 1989*). Andere Autoren konnten keinen Überlebensvorteil oder eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patientinnen aufgrund eines strengen Nachsorgeregimes nachweisen (*LIBERATI, 1994; ORMISTON et al., 1985; REITZIG, 1991; RUTGERS et al., 1989; ZWAFELING et al., 1987*).

Auch die sich bei früh (im asymptomatischen Stadium) diagnostizierten Metastasen anschließende Therapie erbrachte in einer Studie von *ROSELLI DEL TURCO et al. (1994)* sowie innerhalb der *GIVIO-Studie (1994)* keinen Überlebensvorteil für Patientinnen mit Mammakarzinom.

Ein dritter Punkt, der in jüngeren Arbeiten immer mehr in den Vordergrund trat, betraf die Minimierung der Kosten von diagnostischen Maßnahmen der Mammatumornachsorge. So wies *SCHAPIRA (1991)* in einer Studie nach, daß durch eine minimale Nachsorge (körperliche Untersuchung und Mammographie) innerhalb von 5 Jahren der Kostenaufwand auf $\frac{1}{5}$ der intensiven Nachsorge reduziert werden konnte.

Nach wie vor werden zwischen 75 und 85 % der Rezidive aufgrund von Anamnese und klinischer Untersuchung diagnostiziert (*PANDYA, 1985; SCANLON et al., 1980; SCHAPIRA, 1991; WINCHESTER, 1979*). Vor diesem Hintergrund und im Hinblick auf die klinische Ökonomik setzte ein Umdenken innerhalb der Mammatumornachsorge ein. Anamnese und klinische Untersuchung sowie psychische und soziale Betreuung der Patientinnen wurden bevorzugt. Apparative und laborchemische Untersuchungen (Ausnahme Mammographie) traten in den Hintergrund (Tabelle 1).

Tabelle 1: Empfehlungen für symptomfreie Frauen nach abgeschlossener Primärbehandlung eines Mammakarzinoms (*HELLRIEGEL und SCHULZ, 1995*).

Nachsorge						
Jahre nach Primärtherapie	1	2	3	4	5	6 und weitere
Anamnese		alle		alle		alle
körperliche Untersuchung		3		6		12
Information		Monate		Monate		Monate
Selbstuntersuchung	monatlich					
Röntgen-Thorax in 2 Ebenen	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen					
Skelettszintigramm						
Abdomen-Sonographie						
Laborchemische Untersuchungen						
Schädel-Computertomogramm						
spezielle Diagnostik						

Mammographie				
Jahre nach Primärtherapie	1	2	3	4 und weitere
	<i>nach brusterhaltender Operation</i>			
ipsilaterale Brust	alle 6 Monate		alle 12 Monate	
kontralaterale Brust	alle 12 Monate			
	<i>nach Mastektomie</i>			
kontralaterale Brust	alle 12 Monate			

1.3 Erkennung von Knochenmetastasen innerhalb der Mammatumornachsorge

Das Mammakarzinom gehört zu den häufigsten Primärtumoren, die osteolytische Metastasen produzieren. Bevorzugter Sitz der Skelettmetastasen sind Wirbelsäule, Becken, Rippen, Femur, Schädelkalotte und Humerus. Periphere Skelettabschnitte sind relativ selten betroffen. Anhand autoptischer Untersuchungen ist heute bekannt, daß 50 bis 85 % aller Patientinnen mit Mammakarzinom Knochenmetastasen entwickeln, was die Prognose innerhalb der Mammatumor-Nachsorge enorm verschlechtert (*RIEDEN, 1988*).

1.3.1 Diagnostik von Knochenmetastasen

Da der überwiegende Teil der Skelettmetastasen durch Symptome wie Schmerzen, Knochendeformierungen, Schwellungen, pathologische Frakturen, Bewegungseinschränkungen oder neurologische Störungen auffällig wird, stehen die Befragung und die körperliche Untersuchung der Patientinnen im Vordergrund.

Die Skelettszintigraphie ermöglicht eine Stoffwechselanalyse des Skelettsystems, indem sie Gebiete eines erhöhten Mineralumsatzes aufdeckt. Als Radiopharmazeutika werden

mit ^{99m}Technetium markierte Bisphosphonate verwendet, die Skelettabbildung erfolgt mittels Gammakamera. Die Skelettszintigraphie ist eine hochsensitive Methode, durch die eine Störung des Knochenstoffwechsels frühzeitig erkannt werden kann als eine morphologische Änderung durch das Röntgenbild (GALASKO, 1975).

Allerdings wird der routinemäßige Einsatz der Skelettszintigraphie in der Literatur immer mehr in Frage gestellt. Arbeiten von PEDRAZZINI *et al.* (1986) sowie SEIFERT *et al.* (1991) weisen darauf hin, daß nur ein geringer Anteil der Knochenmetastasen im Frühstadium entdeckt wird. Einer hohen Sensitivität (GALASKO *et al.*, 1972; HORTOBAGYI *et al.*, 1984) des Verfahrens steht eine geringe Spezifität (HÖLZEL und THIEME, 1986; PEREZ *et al.*, 1983) gegenüber. Unter diesen Aspekten sprechen sich verschiedene Autoren nur für die Anwendung der Knochenszintigraphie bei Vorliegen einer Beschwerdesymptomatik aus (GERBER und WILKEN, 1992; HOSSFELD und KLEEBERG, 1993; ROSELLI DEL TURCO, 1994; WANDT *et al.*, 1989). Andere Autoren plädieren weiterhin für die routinemäßige Durchführung der Skelettszintigraphie (SCHÜNEMANN und JOURDAIN, 1991; WERTHEIMER, 1991).

Um positive Knochenszintigraphiebefunde hinsichtlich ihrer Dignität abzuklären, schließt sich die konventionelle röntgenologische Untersuchung und bei unklarem Röntgenbefund die Computertomographie und das MRT an. Osteoblastische Metastasen werden in Übersichtsaufnahmen relativ früh erkannt, osteolytische Metastasen dagegen erst ab einer Größe von 2 cm und bei einem Mineralverlust von 30–50 % (SCHREIBER, 1981). In ca. 95 % kann durch die konventionelle Röntgendiagnostik einschließlich Tomographie eine exakte Diagnose gestellt werden (RIEDEN, 1988).

Biologisch-chemische Parameter können gegenüber der Skelettszintigraphie eine Alternative zur Diagnostik symptomatischer metastatischer Osteopathien und zur Verlaufskontrolle darstellen. Deshalb wurden biochemische Marker in verschiedenen Studien hinsichtlich ihrer Wertigkeit bei der Erkennung von Knochenmetastasen überprüft. Im Mittelpunkt standen dabei die Serumtumormarker CA 15-3 und CEA, die Alkalische Phosphatase sowie Parameter des Knochenstoffwechsels, hier vor allem die knochenalkalische Phosphatase.

Das carbohydrate Antigen 15-3 (CA 15-3) steht seit 1985 als Tumormarker für das Mammakarzinom kommerziell zur Verfügung (TOBIAS *et al.*, 1985). Es stellt eine

Kombination der monoklonalen Antikörper DF 3 und 115-D gegen Antigene auf Mammakarzinomzellen dar. Das carcinoembryonale Antigen (CEA) ist ein aus fetalem Intestinalgewebe und aus Kolonkarzinomgewebe isoliertes Glykoprotein, das allerdings nicht nur beim Mammakarzinom pathologisch erhöht vorgefunden wird.

Beide Serumentumormarker haben keinerlei Bedeutung für die Früherkennung eines Mammakarzinoms (*GO, 1976; GOLDENBERG et al., 1981; KLEIST, 1989; MÖBUS und KREIENBERG, 1989*), erleichtern allerdings die Früherkennung von Fernmetastasen (*CAFFIER und BRANDAU, 1983; PAULICK und CAFFIER, 1985; VAN DALEN et al., 1986*).

Die Wertigkeit beider Tumormarker bei der Erkennung von Knochenmetastasen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So unterstrichen einige Autoren den Wert des CEA (*AYDINER et al., 1994; PAULICK et al., 1987*) sowie des CA 15-3 (*BLIJLEVENS et al., 1995*) bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Andere Autoren wiesen auf die geringe Spezifität des CA 15-3 und CEA hin, da diese auch bei anderen Malignomen sowie Erkrankungen positive Werte bieten können (*GANG et al., 1985; LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1975; SEKINE, et al. 1985; SHINOZAKI et al.; 1992*). Unumstritten ist der Wert beider Tumormarker bei der Therapieüberwachung des metastasierten Mammakarzinoms (*KREIENBERG, 1989; SCHATZ et al., 1985; SCHMID et al., 1986; TONDINI et al., 1988*).

Die alkalische Phosphatase (AP) findet sich als ubiquitäre Phosphohydrolase in zahlreichen Zell- und Organsystemen, so unter anderem in Knochen, Dünndarm, Gallenwege/Leber, Nieren, Leukozyten und Plazenta. Gemessen als Serum-Gesamtphosphatase gehört sie zum klinisch-chemischen Routineprogramm und gilt als Leitparameter bei hepatobiliären, ossären oder malignen Erkrankungen.

Die Literatur bietet bezüglich der Wertigkeit der AP für die Erkennung von Knochenmetastasen unterschiedliche Aussagen. Eine Arbeit von *KAMBY et al. (1987)* beschrieb die hohe Effektivität dieses Enzyms für die Diagnose von Knochenmetastasen. Im Gegensatz dazu lehnten *MAYNE et al. (1987)* diesen Parameter aufgrund seiner niedrigen Sensitivität als Screeningparameter ab. Da sich die alkalische Phosphatase aus mehreren Isoenzymen zusammensetzt, die außer im Knochen auch in anderen Organen (s.o.) zu finden sind, ergeben sich bei der Erkennung von Knochenmetastasen oft falsch positive Werte (*CRIVELLARI et al., 1995*).

Die alkalische Phosphatase kann als Laborparameter zur Beurteilung der Therapie von Knochenmetastasen herangezogen werden (*MACKINTOSH et al., 1989*).

Auf zellulärer und makromolekularer Ebene bezieht sich der metastatische Befall auf drei wesentliche Kompartimente, die ortsständigen Osteoblasten und Osteoklasten, die kollagene und nicht kollagene extrazelluläre Knochenmatrix sowie die mineralisierte Phase.

Daher erschien es sinnvoll, biologisch-chemische Parameter des Knochenstoffwechsels auf ihren Wert zur Diagnostik und Verlaufskontrolle metastatischer Osteopathien zu untersuchen.

Als die alkalische Phosphatase erstmals im Knochen identifiziert wurde, nahm man in den ersten Beschreibungen an, daß das Enzym in den Knochenumsatz involviert war, indem es Phosphatester hydrolysierte und so das freiwerdende Phosphat für den Einbau in das Hydroxylapatit des Knochens zur Verfügung stellte. Trotz der vorherrschenden Meinung, daß die knochenalkalische Phosphatase essentiell für den Knochenumbau ist, bleibt die präzise biochemische Funktion dieses Enzyms unbekannt (*WEISS et al., 1988*). Es ist aber bekannt, daß die knochenalkalische Phosphatase von den Osteoblasten abgegeben wird. Das Enzym wird durch eine Glykanverbindung mit dem Phosphatidylinositol an die äußere Zellmembran gebunden und kann durch die Wirkung der Glykan-Inositol-Phosphat-Hydrolase und/oder durch Membranvesikelbildung an die Blutbahn abgegeben werden (*MC COMB et al., 1979; HARRIS, 1989*).

Die knochenalkalische Phosphatase (BALP) gilt als ein Parameter des Knochenstoffwechsels mit großer diagnostischer Bedeutung bei der Erkennung von Knochenmetastasen, der allerdings das Verfahren der Knochenszintigraphie nicht ersetzen, aber sinnvoll ergänzen kann (*MAYNE et al., 1987; PLEBANI et al., 1996; DESOIZE et al., 1989; DESOIZE et al., 1991*). Eine Studie von *Amico et al. (1991)* weist auf die Möglichkeit der Optimierung des Zeitpunktes der Anwendung eines Knochenszintigramms durch Bestimmung der BALP bei der Erkennung von Knochenmetastasen hin. Die Knochenalkalische Phosphatase stellt einen sensiblen Verlaufparameter hinsichtlich der Einschätzung der Entwicklung einer Skelettmetastasierung dar (*COOPER et al., 1992; ZANINOTTO et al., 1995*).

Neben der knochenalkalischen Phosphatase wurden weitere Parameter des Knochenstoffwechsels wie die Kalziumausscheidung im Urin (Kalziurie), die

Hydroxyprolinausscheidung im Urin, das Osteokalzin, das carboxyterminale Propeptid und die Ausscheidung von Pyridinum-Crosslinks im Urin auf ihre Wertigkeit bei der Erkennung von Knochenmetastasen und zur Verlaufsbeobachtung untersucht.

Weder Kalzium- und Hydroxyprolinausscheidung im Urin noch die Bestimmung des Osteokalzins konnten die gleiche Wertigkeit wie die BALP bei der Erkennung von Knochenmetastasen erreichen (*BURLINA et al., 1994; LAMBERTUS et al., 1997; KAMBY et al., 1987; KAMBY et al., 1993*). Eine Alternative zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase bei der Erkennung von Knochenmetastasen sowie zur Verlaufsbeobachtung könnte der Nachweis der Pyridinum-Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Urin werden (*BODY et al., 1992; DEMERS et al., 1995; PATERSON et al., 1991; WESTERHUIS et al., 1997*).

1.3.2 Therapie von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen erfordern adäquate therapeutische Maßnahmen, deren Zielsetzung die Schmerzlinderung sowie die Verhinderung oder Beseitigung frakturbedingter Immobilisierung des Patienten ist. Dabei fällt vor allem ins Gewicht, daß Patientinnen mit rein ossärer Metastasierung eine Lebenserwartung von vielen Jahren haben können, wodurch die zeitliche Wahrscheinlichkeit von Komplikationen als sehr hoch anzusehen ist (*YAMASHITA et al., 1991*).

Neben den lokalen Therapieverfahren (Bestrahlung und Operation) gibt es drei Formen der Systemtherapie, die entsprechend dem Alter beziehungsweise Menopausenstatus der Patientinnen, dem Rezeptorstatus, dem Metastasierungstyp und der Dauer des rezidivfreien Intervalls einzusetzen sind: die Hormontherapie, die Chemotherapie und die Bisphosphonattherapie (*POSSINGER und WILMANNNS, 1993; DIEEL et al., 1992*).

Die Beurteilung der Ansprechrate von Knochenmetastasen auf eine Systemtherapie stellt den Kernpunkt einer patientenadaptierten Therapie dar. Hierbei muß zwischen subjektiver Therapieantwort, das heißt Linderung einer bestehenden Symptomatik, und objektiver Therapieantwort unterschieden werden. Die objektive Beurteilung besteht aus zwei Nachweisverfahren, zum einen aus der Bestimmung von Laborparametern und zum anderen aus dem röntgenologischen Nachweis von Änderungen der

Knochenmatrix (POWLES, 1988; SMALLEY et al., 1982; POSSINGER und WILMANN, 1993; DIEL et al., 1992).

Bildgebende Verfahren, die zur Therapiebeurteilung einer Skelettmetastasierung herangezogen werden, sind die konventionelle Röntgenuntersuchung, das Knochenszintigramm, die Computertomographie und die Kernspintomographie. Diese Verfahren zeigen einen Therapieerfolg meist mit einer Verzögerung von 6 Wochen bis 3 Monaten (COLEMAN und RUBENS, 1985; COLEMAN et al., 1988).

Biochemische Laborparameter wie die Serumentumormarker CEA und CA 15-3, die alkalische Phosphatase, die knochenalkalische Phosphatase und seit neuerem die Pyridinum-Crosslinks können einen Therapieerfolg bereits in den ersten 4-8 Wochen widerspiegeln (BERRUTI et al., 1993; COLEMAN et al., 1988; DANIEL et al., 1986; PIOVESAN et al., 1997).

Therapie erster Wahl bei metastasiertem Mammakarzinom stellt die Hormontherapie dar. Substanzen, die innerhalb der antihormonellen Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms eine Rolle spielen, sind Antiöstrogene, Gestagene, GnRH-Analoga und Aromatasehemmer. Eine hohe therapeutische Effektivität ist vor allem bei positivem Hormonrezeptorstatus, langem metastasenfremem Intervall und osteoblastischem Metastasierungstyp zu erwarten (DIEL et al.; 1992).

Das GnRH-Analogon Goserelin findet vor allem bei prämenopausalen Patientinnen als erste hormonale Behandlungsmaßnahme Anwendung. Kommt es zu einer Remission oder späten Progression wird das Goserelin mit Tamoxifen, einem Aromatasehemmer (beispielsweise Aminogluthetimid, Atamestan oder Formestan) oder einem Gestagen (beispielsweise Megestrolazetat) kombiniert. Bei postmenopausalen Patientinnen ist das Antiöstrogen Tamoxifen Medikament der ersten Wahl. Bei Versagen der Tamoxifen-Therapie wird als „second line therapy“ ein Aromatasehemmer und in letzter Instanz ein Gestagen eingesetzt (POSSINGER und WILLMANS, 1993; PREISS et al., 1998).

Die Ansprechrate von Skelettmetastasen auf die Hormontherapie schwankt nach den UICC-Kriterien in der Initialtherapie zwischen 4 % (4/75; BRULE, 1978) und 39 % (7/18; LERNER et al., 1976). In der „second line therapy“ (UICC-Kriterien) weisen die Hormonpräparate Ansprechraten zwischen 13 % (5/38; HÖFFKEN, 1986) und 56 % (20/36; MURRAY und PITT, 1981) auf.

Spricht ein ossär metastasiertes Mammakarzinom auf keine Hormontherapie an, tritt die Chemotherapie in den Vordergrund. Als Chemotherapeutika kommen Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Adriamycin, 4'-Epirubicin, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednimustin, Vindesin und Mitomycin C sowie als neuere Zytostatika Idarubicin, Ifosfamid, Paclitaxel und Gemcitabine zur Anwendung.

Die durchschnittlichen Ansprechraten (gemäß den UICC-Kriterien) auf Zytostatika in Mono- oder Polychemotherapie liegen in randomisierten Studien zwischen 0 und 56 % (*RUBENS und FOGELMANN, 1991*).

Bisphosphonate (Diphosphonate) sind strukturelle Analoga der Pyrophosphate, die die natürlichen Regulatoren der Knochenmineralisation und Knochenauflösung darstellen. Bisphosphonate wirken toxisch auf Osteoklasten, hemmen die Entwicklung von Osteoklastenvorläuferzellen und beeinträchtigen die Chemotaxis der Osteoklasten auf ihrem Weg zu den Orten aktiver Knochenresorption. Wichtigste Vertreter dieser Substanzgruppe sind Pamidronat, Clodronat und Ethidronat (*FLEISCH, 1997*).

Untersuchungen zeigen, daß Bisphosphonate tumorbedingte Schmerzen deutlich reduzieren, hyperkalzämische Krisen finden sich unter dieser Behandlung signifikant seltener (*VAN HOLTEN-VERZANTVOORT et al., 1987*).

2. Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie wurden die Befunde der Laborparameter knochenalkalische Phosphatase (BALP), alkalische Phosphatase (AP), carbohydrates Antigen 15-3 (CA 15-3) und carcinoembryonales Antigen (CEA) bei 155 Patientinnen mit Mammakarzinom zu einem Zeitpunkt (Querschnittstudie) und bei 46 Patientinnen im Verlauf (Longitudinalstudie) retrospektiv analysiert. Dabei galt es folgende Fragen zu beantworten:

1. Ist es möglich, das invasive und zeitaufwendige Verfahren der Skelettszintigraphie innerhalb der Mammatumornachsorge bei der Diagnostik eines Knochenmetastasenverdachts durch die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 oder CEA zu ersetzen ?
2. Können die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA Knochenmetastasen früher als bildgebenden Verfahren (Röntgen und Knochenszintigraphie) erkennen ?
3. Welcher der 4 Laborparameter zeigt die größte diagnostische Effektivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen ?
4. Korrelieren die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 oder CEA signifikant miteinander bei der Erkennung von Knochenmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom ?
5. Welchen Wert haben die Laborparameter zur Beurteilung einer Therapie von Knochenmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom ?
6. Lassen sich Knochenmetastasen durch die kombinierte Bestimmung der 4 Laborparameter mit größerer Sicherheit nachweisen ?

Innerhalb dieser Arbeit wurde die knochenalkalische Phosphatase (BALP) bei 12 knochenmetastasenpositiven Patientinnen mit vier verschiedenen Testverfahren bestimmt. Daraus ergab sich folgende Frage:

6. Welches laborchemische Verfahren zur Bestimmung der BALP erweist sich am effektivsten und effizientesten bei der Erkennung von Knochenmetastasen ?

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Krankengeschichten und Befunde von 158 Patientinnen mit Mammakarzinom, die im Zeitraum von Mai 1993 bis Januar 1996 an den viertel-, halb- oder ganzjährlichen Nachsorgeuntersuchungen im Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Justus-Liebig-Universität Gießen teilnahmen, wurden für diese Studie retrospektiv analysiert. 3 Patientinnen konnten im weiteren Verlauf der Arbeit nicht berücksichtigt werden, da bei ihnen extraossäre Metastasen diagnostiziert wurden.

3.1.1 Patienten

3.1.1.1 Altersverteilung und Menopausenstatus

Das durchschnittliche Alter der insgesamt 155 Patientinnen lag zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs nach Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei 55 Lebensjahren, mit einem Minimum von 28 und einem Maximum von 84 Lebensjahren. Die Standardabweichung betrug 11,8 Lebensjahre. 9 % der Patientinnen wurden vor dem 40. Lebensjahr an der Brust operiert.

Zum Zeitpunkt der retrospektiven Befunderhebung war die jüngste Patientin 31 Jahre, die älteste 85 Jahre alt. Der Altersmedian lag bei 58 Lebensjahren, der Mittelwert bei 59 Lebensjahren, 43 % der Frauen befanden sich in der Postmenopause, 57 % waren prämenopausal.

3.1.1.2 Histologie des Mammakarzinoms

126 Patientinnen wiesen ein duktales Mammakarzinom auf. Bei 21 Frauen war ein lobuläres Karzinom nachweisbar. Das lobulär-duktales Karzinom, das medulläre Karzinom sowie das Paget-Karzinom wurden in Abbildung 1 unter andere histologische Typen des Mammakarzinoms zusammengefaßt.

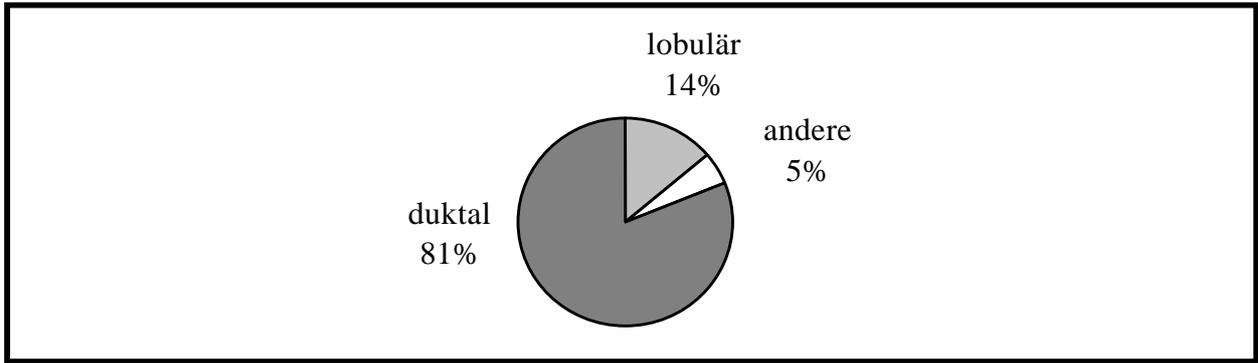


Abbildung 1: Histologische Typen des Mammakarzinoms (n = 155)

3.1.1.3 pTNM-Klassifikation (Stadieneinteilung siehe Anhang, Seite 110 und 111)

a) Tumorgröße (pT)

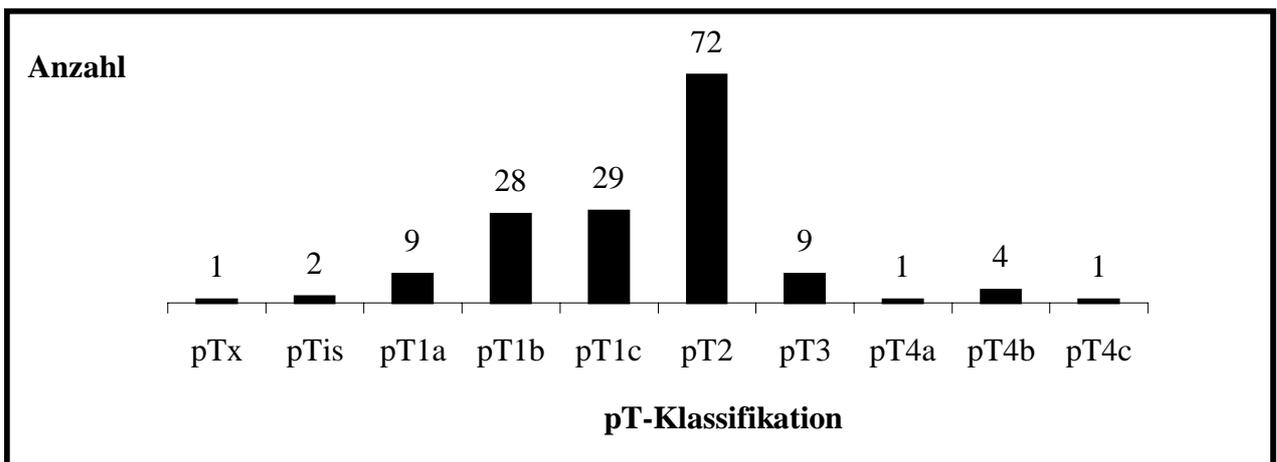


Abbildung 2: Verteilung der Patientinnen innerhalb der pT-Klassifikation

b) Regionäre Lymphknoten (pN)

76 der 155 Patientinnen wiesen keine regionären Lymphknotenmetastasen auf (pN0). Bei 5 Patientinnen waren die regionären Lymphknoten nicht zu beurteilen (pNx). Die histologische Untersuchung ergab bei 7 Frauen eine Mikrometastasierung der Lymphknoten (pN1a). Makrometastasen konnten in den regionären Lymphknoten von 67 Patientinnen diagnostiziert werden [pN1b (i)-pN1b (iv)] (Erläuterungen siehe Seite 111).

Die nächste Abbildung gibt einen detaillierten Überblick über das letztgenannte Patientenkollektiv.

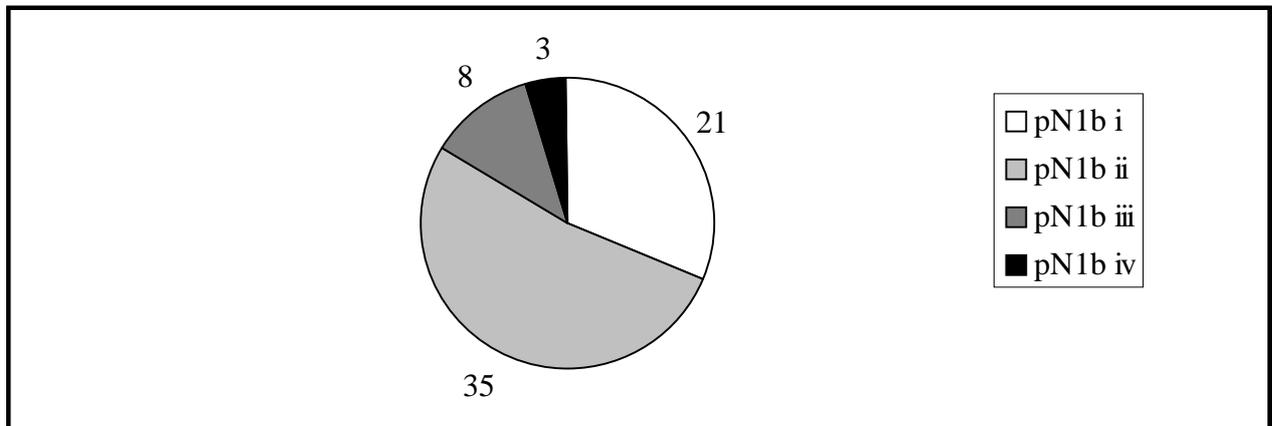


Abbildung 3: Patientinnen mit Makrometastasen (pN1b) in den verschiedenen Stadien

c) Fernmetastasen (**pM**)

Die Mehrheit der Patientinnen ($n = 139$) war zum Zeitpunkt der pTNM-Klassifizierung frei von Fernmetastasen (pM0). Bei 16 Patientinnen mit Mammakarzinom konnten Knochenmetastasen nachgewiesen werden.

3.1.2 Einschlußkriterien und Ausschlußkriterien

3.1.2.1 Einschlußkriterien

- histologisch gesichertes Mammakarzinom
- Operation des Mammakarzinoms an der Frauenklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen oder an auswärtigen Krankenhäusern
- verfügbare Befunde aus Laboruntersuchungen, Knochenszintigraphie, Röntgen und klinischen Untersuchungen
- zeitlicher Abstand zwischen den Befunden aus Labor, Röntgen und Knochenszintigraphie maximal 3 Monate

- bei Verlaufspatientinnen zeitlicher Abstand zwischen den Befundungszeitpunkten von mindestens einem halben Jahr

3.1.2.2 Ausschlußkriterien

- Unvollständigkeit und Unauswertbarkeit der Befunde aus Laboruntersuchungen, Knochenszintigraphie, Röntgen und klinischen Untersuchungen
- Zweitmalignom mit Knochenassoziation (beispielsweise Plasmozytom, Bronchialkarzinom)
- extraossäre Metastasen

3.1.3 Beobachtungszeitpunkte

Als Grundlage zur Definition der Beobachtungszeitpunkte diene der Zeitpunkt der Blutentnahme am Patienten zur Bestimmung der Laborparameter Knochenalkalische Phosphatase, alkalische Phosphatase, carbohydrates Antigen und carcinoembryonales Antigen im Rahmen der Mammatumor-Nachsorge. Entsprechend diesem Zeitpunkt wurden die Befunde aus Knochenszintigraphie und Röntgen bei der Erkennung von Knochenmetastasen retrospektiv den Krankenakten entnommen. Dabei sollte die zeitliche Differenz zwischen den Befunden aus den bildgebenden Verfahren und den laborchemischen Verfahren maximal 3 Monate betragen (siehe Einschlußkriterien, Seite 20). Innerhalb der Testvergleichstudie sowie der Logitudinalstudie wurden nach dem ersten Beobachtungszeitpunkt weitere Befunde nach den oben genannten Kriterien aus laborchemischen und bildgebenden Verfahren zu späteren Beobachtungszeitpunkten erhoben. Als Minimalabstand zwischen den aufeinander folgenden Beobachtungszeitpunkten wurden 6 Monate definiert (siehe Einschlußkriterien, Seite 20). Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Beobachtungszeitpunkte in der Testvergleich- und Longitudinalstudie bezogen auf die entsprechenden Patientenkollektive.

Tabelle 2: Verteilung der Beobachtungszeitpunkte

Testvergleichstudie (n = 12)				
Patientinnen	Beobachtungszeitpunkte	Abstand zwischen den Beobachtungszeitpunkten		
		<i>Minimum (Monate)</i>	<i>Maximum (Monate)</i>	<i>Mittelwert (Monate)</i>
12	2	8	19	12
Longitudinalstudie (n = 46)				
35	2	6	21	9
10	3	6	21	8
1	4	6	12	8

3.1.4 Datenerfassung

Die strukturierte Erfassung der Patientendaten erfolgte mit Hilfe des im Anhang (Seite 112-115) dargestellten Erhebungsbogens. Neben den Befunden aus den Nachsorgeuntersuchungen wurde er um wichtige Punkte für die Erkennung von Knochenmetastasen erweitert. Hierbei lag der Schwerpunkt vor allem auf Röntgen, Knochenszintigraphie und Laboruntersuchungen.

Die Laborparameter alkalische Phosphatase (Labor der Klinischen Chemie), carbohydrates Antigen 15-3 und carcinoembryonales Antigen (Labor der Universitätsfrauenklinik) wurden routinemäßig innerhalb der Universitätsklinik Gießen analysiert. Sie wurden den Krankenakten entnommen. Die Bestimmung der alkalischen Knochenphosphatase erfolgte vom Verfasser aus asservierten, tiefgefrorenen Serumproben bei den Behring-Werken in Marburg. Detaillierte Angaben zu den einzelnen apparativen und nonapparativen diagnostischen Verfahren sind den Kapiteln Diagnostik und Analytische Methoden zu entnehmen (Seite 26-37).

3.1.4 Studieneinteilung und Patientenkollektive

3.1.4.1 Studien

a) Testvergleichstudie

Innerhalb der Testvergleichstudie wurde bei 12 Patientinnen mit knochenszintigraphisch und röntgenologisch sicher nachgewiesenen Knochenmetastasen die knochenalkalische Phosphatase mit 4 verschiedenen Testverfahren (Test Alkphase-B, Test Opus, Test Ostase, Test Syva) zu 2 Beobachtungszeitpunkten gemessen. Ziel war die Überprüfung der Wertigkeit der einzelnen Verfahren bei der Erkennung von Knochenmetastasen.

b) Querschnittstudie

Innerhalb der Querschnittstudie wurden die Laborparameter CA 15-3, CEA, AP und BALP von 155 Patientinnen vor dem Hintergrund von Knochenszintigraphie und Röntgen zu einem Beobachtungszeitpunkt retrospektiv auf ihre Wertigkeit bei der Erkennung von Knochenmetastasen analysiert.

c) Longitudinalstudie

Innerhalb der Longitudinalstudie wurden die Laborparameter CA 15-3, CEA, AP und BALP von 46 Patientinnen vor dem Hintergrund von Knochenszintigraphie und Röntgen zu mindestens 2 Beobachtungszeitpunkten (siehe Material und Methoden, Seite 21 und 22) retrospektiv auf ihre Wertigkeit bei der Erkennung von Knochenmetastasen im Verlauf überprüft. Die Longitudinalstudie sollte darüber Auskunft geben, mit welcher Sicherheit die Laborparameter auch bei wiederholten Messungen eine Knochenmetastasierung dokumentieren oder ausschließen.

3.1.4.2 Patientenkollektive

Sowohl in der Querschnittstudie als auch in der Longitudinalstudie erfolgte aufgrund der bildgebenden Verfahren eine Einteilung der Patientinnen in das Kollektiv der

knochenmetastasenfreien Patientinnen und in das Kollektiv der Patientinnen mit Skelettmetastasen.

I. Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen (Spezifität)

Patientinnen dieses Kollektivs wiesen zu keinem Zeitpunkt weder röntgenologisch noch szintigraphisch sichere Knochenmetastasen auf.

II. Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen (Sensitivität)

Patientinnen dieses Kollektivs wiesen zu jedem Zeitpunkt in mindestens beiden bildgebenden Verfahren knochenmetastasenverdächtige Befunde oder in einem der Verfahren sicher befundete Knochenmetastasen auf.

3.1.6 Bewertungskriterien (Signifikanzkriterien)

Die Studie bedient sich zur Bewertung der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA bei der Erkennung von Knochenmetastasen der Validitätsparameter Sensitivität und Spezifität.

Die Sensitivität beschreibt in dieser Studie die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Laborparameter positiv ist, wenn Knochenmetastasen vorliegen.

Die Spezifität entspricht in dieser Arbeit der Wahrscheinlichkeit, mit der sich ein Laborparameter im Normalbereich befindet, wenn keine Knochenmetastasen vorliegen.

Aus den im Verlauf des Testvergleichs zu beiden Beobachtungszeitpunkten ermittelten Sensitivitäten der einzelnen Testverfahren wurde zur besseren Vergleichbarkeit und zur Diskussion mit den Ergebnissen eine mittlere Zeitpunktsensitivität ermittelt.

$$\text{Mittlere Zeitpunktsensitivität} = \frac{\text{Sensitivität Zeitpunkt 1} + \text{Sensitivität Zeitpunkt 2}}{2}$$

Innerhalb der Testvergleich- sowie Longitudinalstudie wurde vom Verfasser eine Verlaufssensitivität und –spezifität definiert.

Verlaufssensitivität:

Wahrscheinlichkeit, mit der ein Laborparameter im gesamten Verlauf pathologisch erhöht ist, wenn gemäß den bildgebenden Verfahren im gesamten Verlauf Knochenmetastasen vorliegen.

Verlaufsspezifität:

Wahrscheinlichkeit, mit der ein Laborparameter im gesamten Beobachtungszeitraum normalwertig ist, wenn gemäß den bildgebenden Verfahren im gesamten Verlauf keine Knochenmetastasen vorliegen.

Um die innerhalb der Querschnitt- und Longitudinalstudie ermittelten Werte für Sensitivität und Spezifität besser vergleichen zu können, wurde vom Verfasser eine Gesamtspezifität und Gesamtsensitivität für die Laborparameter sowie die Parameterkombinationen definiert:

$$\text{Gesamtsensitivität} = \frac{\text{Sensitivität} + \text{Verlaufssensitivität}}{2}$$

$$\text{Gesamtspezifität} = \frac{\text{Spezifität} + \text{Verlaufsspezifität}}{2}$$

3.2 Diagnostik

3.2.1 Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie wurde mit einer Ganzkörper-Gammakamera (Firma Siemens, Typ Body Scan) im Zentrum für Radiologie, Abteilung Nuklearmedizin (Leitung: Prof. Dr. Dr. R. Bauer), der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt.

3.2.2 Röntgendiagnostik

Die röntgenologische Untersuchung der Patientinnen mit Mammakarzinom erfolgte mit dem Gerät Multix-UH von Siemens in der Abteilung Radiologische Diagnostik (Leiter: Prof. Dr. Rau) im Zentrum für Radiologie der Justus-Liebig-Universität in Gießen.

Technische Angaben

Röntgen der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule in anterior-posteriorem Strahlengang:

Betriebsspannung = 75 kV

Röntgen der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule in seitlichem Strahlengang:

Betriebsspannung = 70 kV

Röntgen des Beckens in anterior-posteriorem und lateralem Strahlengang:

Betriebsspannung = 70 kV

3.3 Analytische Methoden

3.3.1 Carbohydrates Antigen 15-3 (CA 15-3) und carcinoembryonales Antigen (CEA)

3.3.1.1 Blutentnahme und Aufbewahrung der Proben

Den Patientinnen wurde ca. 10 ml venöses Blut entnommen. Die Vollblutproben gelangten umgehend und bei Raumtemperatur in das Tumorklabor der Frauenklinik, wo sie in einer Kühlzentrifuge über einen Zeitraum von 5 Minuten zentrifugiert und der aliquotierte Überstand (Serum) bei -20 ° C eingefroren wurde.

3.3.1.2 Carbohydrates Antigen (CA 15-3)

Testhersteller

DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland

Methodik

Das CA 15-3 wurde bis zum 30.6.1994 innerhalb eines Radio-Immuno-Assays (RIA) quantitativ erfaßt. Hierbei wird das CA 15-3 durch einen monoklonalen Antikörper an eine Festphase gebunden. Ein weiterer radioaktiv (Jod 125) markierter monoklonaler Antikörper bindet an das CA 15-3. Die resultierende Radioaktivität, gemessen mit dem Gamma-Counter, ist der Aktivität des CA 15-3 direkt proportional.

Ab 1.7.1994 erfolgte die Bestimmung der Konzentrationen von CA 15-3 im Serum nach der Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Methode, wobei hier das CA 15-3-Antigen an einen Ligand-markierten monoklonalen (Maus) Anti-CA 15-3-Antikörper gebunden wird. Ein zweiter, mit alkalischer Phosphatase markierter, monoklonaler CA 15-3-Antikörper bindet an das gebundene CA 15-3. Zugegebenes Chemilumineszenz-Substrat (PPD) wird durch das Enzym umgesetzt, wodurch eine Lichtemission ausgelöst wird, die der CA 15-3-Antigen-Konzentration der Proben direkt proportional ist.

Meßwertgruppen des CA 15-3

Aufgrund der Anwendung von 2 verschiedenen Tests zur Messung des CA 15-3 wurden zur deskriptiven Auswertung innerhalb der Querschnitt- und Längsschnittstudie 2 Meßwertgruppen definiert. Eine Meßwertgruppe umfaßte die Werte des CA 15-3, die innerhalb eines Radio-Immuno-Assays gemessen wurden. Eine andere Meßwertgruppe beinhaltete Werte des CA 15-3, die mit einem Chemilumineszenztest gemessen wurden. Im Ergebnisteil dieser Arbeit erfolgte die deskriptive Auswertung für beide Meßwertgruppen separat, so daß für das CA 15-3 in den Ergebnistabellen für die Lage- und Häufigkeitsparameter jeweils 2 Werte angegeben sind. In den Tabellen wurde die

Zugehörigkeit der Lage- und Häufigkeitsparameter zu den entsprechenden Meßwertgruppen vom Autor durch ein hochgestelltes „a“ (RIA-Test-Meßwertgruppe) und „b“ (Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe) gekennzeichnet. Durch eine Legende unterhalb der Tabelle wurde noch einmal auf diese Zugehörigkeit hingewiesen.

Normalwerte

Der Cut-Off -Wert betrug für Proben, die mit dem RIA-Test gemessen wurden, 21,2 U/ml und für Proben, die mit dem Chemilumineszenz-Test gemessen wurden, 51 U/ml.

3.3.1.3 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Testhersteller

DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland

Methodik

Das CEA wurde nach der Festphasen-Sandwich-Chemilumineszens-Methode bestimmt. Das Testprinzip beruht darauf, daß zunächst das CEA an die Festphase (Spezifischer monoklonaler CEA-Antikörper der Maus) bindet, um später eine weitere Bindung mit einem mit alkalischer Phosphatase markierten polyklonalen CEA-Antikörper (Kaninchen) einzugehen. Mit Zugabe des Chemilumineszenz-Substrates (PPD) wird eine Lichtemission ausgelöst, die der CEA-Konzentration in den Proben direkt proportional ist.

Normalwerte

Der allgemein akzeptierte Cut-Off-Wert betrug 5 ng/ml.

3.3.2 Alkalische Phosphatase (AP)

3.3.2.1 Testhersteller

Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland

3.3.2.2 Blutentnahme und Aufbewahrung der Proben

Patientinnen venös entnommenes Blut wurde im Zentrallabor der Justus-Liebig-Universität (Klinische Chemie, Leiter Prof. Katz) über einen Zeitraum von 5 Minuten bei 24 °C zentrifugiert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum.

3.3.2.3 Methodik

Die Aktivität der AP im Plasma wurde durch einen Testsatz der Firma Boehringer, Mannheim, bestimmt („Optimierte Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie“). Bei einer Wellenlänge von 405 nm wird die Extinktionsänderung pro Minute gemessen, die durch die Reaktion von p-Nitrophenylphosphat und Wasser zu Phosphat und p-Nitrophenol ausgelöst wird. Die Extinktion pro Zeiteinheit nimmt proportional mit der Höhe der Aktivität der AP zu.

3.3.2.4 Normalwerte

60-170 U/l im Serum Erwachsener bei einer Betriebstemperatur des Gerätes von 25 °C.

3.3.3 Knochenalkalische Phosphatase (BALP)

3.3.3.1 Blutentnahme und Aufbewahrung der Proben

Die Blutentnahme und die Zubereitung der Proben erfolgte wie in dem in Punkt 3.3.1.1 beschriebenen Verfahren. Das nach der Bestimmung des CEA und CA-15-3 verbliebene Restserum wurde bei -20 °C eingefroren. Im Rahmen einer Kooperation übernahmen die Behring-Werke in Marburg die weitere anonyme Aufbewahrung der Serumproben. Die Lagerungstemperatur betrug hierbei -70 °C. 24 Stunden vor Testdurchführung wurden die Proben von einer Temperatur von -70 °C auf eine Temperatur von 2-8 °C gebracht, um sie dann unmittelbar vor Testbeginn auf Raumtemperatur zu temperieren. Zur Vermeidung von Aktivitäts- beziehungsweise Konzentrationsverlusten bei Mehrfachmessungen ein und derselben Serumproben erfolgte die Aufbewahrung dieser Proben bei einer Temperatur von 2-8 °C, wobei sich an der allgemein anerkannten Aufbewahrungsfrist von 5 Tagen orientiert wurde. Tiefgefrorene Proben wurden nicht mehr als maximal 3 Mal aufgetaut und eingefroren (*PANIGRAHI et al., 1994*). Zur quantitativen Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase kamen vier verschiedene Tests zur Anwendung.

3.3.3.2 Test SYVA (Hersteller: Syva Company, Kalifornien, USA)

Methodik

Auf eine mit Streptavidin versehene Festphase wird ein biotinylierter Antikörper aufgetragen, der eine Bindung mit dem Antigen (BALP) eingeht. Bei Zugabe eines enzymmarkierten zweiten Antikörpers und eines Chromogens kommt es zur Bildung eines blauen Farbkomplexes, dessen Lichtemission, abgestoppt mit einer Stopplösung (1N H₂SO₄) und gemessen bei einer Wellenlänge von 450 nm, der Konzentration der knochenalkalischen Phosphatase direkt proportional ist.

Material (Mengen bezogen auf einen Testkit a 48 Proben in Doppelbestimmung)

A) 1 Streptavidin beschichtete Polystyren Mikrotiterplatte

B) 10x Dulbecco's Phosphate Buffer Salt:

2 g KCL + 2 g KH_2SO_4 + 80 g NaCL + 2,16 g Na_2HPO_4 in 1l dest. Wasser, pH = 7,0

C) 1X Dulbecco's Phosphate Buffer Salt (1x DPBS):

100 ml 10x DPBS + 900 ml dest. Wasser

D) 3% BSA:

0,6 g BSA (Sigma Fraction V) + 20 ml 1x DPBS

E) 1% Tween-20:

5 ml Tween-20 + 495 ml 1x DPBS

F) 0,1% Tween-20:

100 ml 1% Tween-20 + 900 ml 1x DPBS

G) 1N H_2SO_4 :

13,6 ml (98%) H_2SO_4 + 486 ml dest. Wasser

H) Antikörper Mixtur:

5,5 ml Assay Puffer + 96 μl HBR-1 + 1,0 μl 4G6-Biotin + 2,2 μl 3b2-HRP

I) Assay Puffer:

5 ml 3% BSA (Rinderserumalbumin) + 1,5 ml 1% Tween-20 + 8,5 ml 1x DPBS

J) Meßgerät: Behring ELISA Prozessor II (BEP II)

Procedere

1. Streptavidin Mikrotiter Platten 3x mit etwa 320 μl 0,1% Tween-20 pro Kammer waschen. Nach letzter Wäsche Platte mit Papierhandtuch abtrocknen.
2. 10 μl Probe oder Standard in jedes Fach.
3. 40 μl AP in jedes Fach.
4. 50 μl Antikörper- Mixtur in jedes Fach.
5. Schütteln der Platte per Hand über 20 Sekunden.
6. Inkubation der Platte bei Raumtemperatur über 60 Minuten.
7. Entfernung des Assay-Inhaltes eines jeden Faches mit dem Multikanal-Pipettierer.
8. Platte 5x mit 320 μl 0,1% Tween-20-Waschlösung pro Fach waschen. Nach letzter Wäsche mit Papiertuch trocknen.
9. 100 μl TMB-Chromogen-Lösung in jedes Fach.

10. Platte per Hand über 20 Sekunden schütteln.
11. Abdecken der Platte und Inkubation bei Raumtemperatur über 15-20 Minuten.
12. 100 µl 1n H₂SO₄ in jedes Fach.
13. Ablesen der Extinktion durch Gerät BEP II.

Auswertung

Die Quantifizierung der gemessenen Absorptionswerte erfolgte anhand der Standard-BALP-Kurve innerhalb eines computergestützten Auswertungsprogramms von Behring mit Hilfe einer 4-Parametergleichung.

Normalwerte

Als Normbereich wurde die 5-95 Perzentile der an einem Normalkollektiv gemessenen BALP-Werte ermittelt. Serumwerte größer als 9,9 ng/ml galten als pathologisch.

3.3.3.3 OPUS-Test (Hersteller: Behring, Marburg, Deutschland)

Methodik

Der Test funktionierte nach der gleichen Methode wie der oben beschriebene Test Syva. Allerdings minimierte sich innerhalb dieses Tests der manuelle Aufwand insofern, daß bis auf das Pipettieren der Seren in die Probenfächer der gesamte Test durch das Gerät OPUS-Plus von Behring durchgeführt wird.

Materialien

Es werden die gleichen Materialien wie innerhalb des Tests Syva verwendet.

Procedere

Das Gerät OPUS-Plus wird einerseits mit den Probenfächern, die jeweils 100 µl der Patientenseren enthalten, und andererseits mit sogenannten Modulen bestückt. Die Module beinhalten alle Substanzen, die im Verlauf des Tests mit der knochenalkalischen Phosphatase in Reaktion treten (Antikörper, Chromogen, Stoplösung). Die schließlich entstehende Lichtemission rechnet das Gerät anhand der vorher ermittelten und gespeicherten Standardkurve in die BALP-Konzentration um.

Auswertung

Die Quantifizierung der gemessenen Absorptionswerte erfolgte anhand der Standard-BALP-Kurve innerhalb eines computergestützten Auswertungsprogramms von Behring mit Hilfe einer 4-Parametergleichung.

Normalwerte

Als Normbereich wurde die 5-95 Perzentile von Serumproben eines Normalkollektivs ermittelt. BALP-Werte größer als 9,8 ng/ml wurden als pathologisch definiert.

3.3.3.4 Alkphase-B-Test (Hersteller: Metra Biosystems, Inc., Kalifornien, USA)

Methodik

Der Test ist ein Enzym-Immuno-Assay zur quantitativen Bestimmung der Aktivität des knochenspezifischen Isoenzym der alkalischen Phosphatase. In einem ersten Schritt bindet das BALP der Proben an die monoklonalen Antikörper der Festphase. Anschließend zugegebenes Substrat, p-Nitrophenylphosphat (pNPP), wird vom gebundenen Enzym zu einem farbigen Endprodukt umgesetzt. Die Abstopfung der Reaktion erfolgt durch Zugabe einer Stop-Lösung (1N NaOH). Die bei einer Wellenlänge

von 450 nm gemessene optische Dichte der Lösung ist der Aktivität der Probe direkt proportional.

Materialien

- A) Anti-BALP-beschichtete Mikrostrips für 96 Bestimmungen
- B) BALP-Standards mit den Aktivitäten: 0, 2, 20, 50, 80 und 140 U/l gebrauchsfertig
- C) Assaypuffer, gebrauchsfertig
- D) Substratpuffer, gebrauchsfertig
- E) Waschpuffer, Konzentrat
- F) p-Nitrophenyl-Phosphat (pNPP)-Tabletten
- G) BAP-Kontrollen, gebrauchsfertig
- H) Stopplösung (1N NaOH), gebrauchsfertig
- I) Mikrostrip-Rahmen

Procedere

1. Entsprechende Anzahl von Mikrostrips zum Ansatz von Standards des Testsystems, Kontrollen und Proben in Doppelbestimmungen vorbereiten.
2. Jeweils 125 µl Assaypuffer auf den Boden der Fächer pipettieren.
3. 20 µl der Standards, Kontrollen und Proben entsprechend der Plattenbelegung in die Mikroküvetten pipettieren.
4. Mikrostrips abdecken und 3 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren.
5. Dekantieren und 4x mit jeweils 250 µl verdünntem Waschpuffer waschen. Zur Entfernung der gesamten Waschflüssigkeit sind die Mikrostrips nach jedem Waschschrift umzudrehen und auf Fließpapier abzuklopfen.
6. 150 µl Substratlösung in jede Mikroküvette pipettieren.
7. Mikrostrips abdecken und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren.
8. 100 µl Stopplösung (1N NaOH) zu jeder Mikroküvette zugeben.
9. Messung der optischen Dichte aller Proben im Spektralphotometer (BEP II) bei 405 nm.

Auswertung

Die Auswertung des Alkphase-B-Assays erfolgte durch eine quadratische Kurvenanpassung. Innerhalb eines von Behring entwickelten standardisierten statistischen Auswertungsprogrammes wurden die optischen Dichten der Standards linear (logarithmisch) gegen die BALP-Aktivitäten aufgetragen. Über die optischen Dichten der Proben konnten die entsprechenden BALP-Aktivitäten aus der Standardkurve ermittelt werden.

Normalwerte

Als Normbereich wurde die 5-95 Perzentile von Serumproben eines Normalkollektivs ermittelt. Werte über 25,3 U/l galten als pathologisch.

3.3.3.5 Ostase-Test (Hersteller: Hybritech, Belgien)

Methodik

BALP-haltige Proben werden mit einer Plastikugel (Festphase) zur Reaktion gebracht, die mit einem monoklonalen Antikörper gegen das BALP-Molekül beschichtet ist. Ein weiterer radioaktiv markierter monoklonaler Antikörper bindet an die knochenalkalische Phosphatase. Die resultierende Radioaktivität der Kugeln wird mit einem Gamma-Counter gemessen. Sie ist direkt proportional der Konzentration der knochenalkalischen Phosphatase in der Probe.

Materialien

A) Markierter Antikörper (2 x 5 ml)

Monoklonales Maus-IgG (gegen BALP) in einer Rinderprotein-/Pferde-Serummatrix mit weniger als 222 kBq (6 μ Ci) ¹²⁵J pro Fläschchen, blauem Farbstoff und 0,1% Natriumazid als Konservierungsmittel.

- B) Beschichtete Kugeln (1 x 100 Kugeln)
Plastikkugeln mit monoklonalem Maus-IgG (gegen BALP) beschichtet, in Puffer mit 0,1% Natriumazid als Konservierungsmittel
- C) Nullstandard/Verdünner (A) (1 x 10 ml)
Rinderprotein-Matrix ohne meßbaren (0 µg BALP/l) Anteil an BALP und 0,1% Natriumazid als Konservierungsmittel.
- D) BALP-Standards (B-F) (5 x 1 ml)
Rinderprotein-Matrix mit etwa 15, 30, 45, 60 und 120 µg BALP/l, blauem Farbstoff und 0,1% Natriumazid als Konservierungsmittel.
- E) Niedrige Kontrolle (1 x 1 ml)
Mit etwa 20 µg BALP/L in einer Rinderprotein-Matrix, blauem Farbstoff und 0,1% Natriumazid als Konservierungsmittel.
- F) Hohe Kontrolle (1 x 1 ml)
Mit etwa 90 µg BALP/l in einer Rinderprotein-Matrix, blauem Farbstoff und 0,1% Natriumazid als Konservierungsmittel.
- G) Waschkonzentrat (2 x 18 ml)
Detergenz-Lösung mit 0,3% Natriumazid als Konservierungsmittel.

Procedere

1. 100 µl Standards (A-H), Kontrollen (1-2) und Proben gemäß Beschriftung in die Teströhrchen pipettieren.
2. 100 µl Tracer-Antikörper in jedes Teströhrchen pipettieren.
3. Teströhrchenständer von Hand 15 Sekunden schütteln, um Reagentien zu mischen.
4. In jedes Teströhrchen eine Kugel geben.
5. Teströhrchenständer von Hand 15 Sekunden schütteln.
6. Teströhrchen abdecken und bei 2-8 °C im Kühlschrank über 19 Stunden inkubieren lassen.
7. Nach der Inkubation den Ständer wieder in Umgebung mit Raumtemperatur überführen und die Kugeln dreimal waschen.
8. Teströhrchen im Gamma-Counter messen.

Auswertung

Innerhalb eines von Behring entwickelten standardisierten statistischen Auswertungsprogrammes wurden die Counts pro Minute der Standards linear (logarithmisch) gegen die BALP-Konzentrationen aufgetragen. Über die Counts der Proben errechneten sich die entsprechenden BALP-Aktivitäten aus der Standardkurve.

Normalwerte

Als Normwert wurde ein vom Testhersteller an gesunden Populationen Erwachsener ausgetesteter Wert zugrunde gelegt. Demnach waren alle gemessenen Werte über 21,3 µg/l pathologisch.

3.3 Methoden der deskriptiven Statistik und Korrelation von Meßdaten

3.3.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik diente dem Autor zur Beschreibung, Darstellung und Strukturierung der in der Testvergleich-, Querschnitt- und Logitudinalstudie zu den entsprechenden Patientenkollektiven ermittelten Meßdaten der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA. Im Rahmen dieser Statistik wurde die für die weitere Auswertung wichtige Frage geklärt, ob innerhalb der einzelnen Studien eine Normalverteilung der Meßwerte der Laborparameter vorlag.

3.4.1.1 Beschreibung der Meßwerte durch repräsentative Größen

Innerhalb dieser Arbeit erfolgte die Unterteilung der Meßwerte der Laborwerte in „normal“ und „pathologisch“. Voraussetzung war die Definition eines **Cut-off-Levels**, das heißt einer definierten Grenze zwischen normalen und pathologischen Meßwerten. Die Cut-off-Level der einzelnen Laborparameter können dem Kapitel Analytische Methoden (Seite 26-37) entnommen werden.

3.4.1.2 Minimum und Maximum der Meßwerte

Um die Spannweite der Meßwerte der Laborparameter darzustellen, wurde der **größte und kleinste gemessene Wert** der Laborparameter ermittelt. **Minimum und Maximum** der Meßwerte wurden im Verlauf dieser Arbeit bei der tabellarischen Auflistung mit „MIN“ und „MAX“ abgekürzt.

3.4.1.3 Häufigkeiten

Zur Beschreibung der Meßwertdaten wurden vom Verfasser **absolute Häufigkeiten** ermittelt. Normalerweise werden hierbei gleiche Merkmalsausbildungen ausgezählt. Da es sich aber bei den Meßwerten der Laborparameter um stetige Merkmale handelte, war es sinnvoll, die Meßwerte in **Meßwertgruppen (Meßwertklassen)** zusammenzufassen. Um die Klassenanzahl festzulegen, kam folgende Formel zur Anwendung:

$$\text{Klassenanzahl } k \approx 1 + 3,22 * \log_{10}(n)$$

3.4.1.4 Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte

Innerhalb dieser Arbeit kamen 2 Formen der graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter zur Anwendung, das

Häufigkeitspolygon in der Testvergleichsstudie und das **Histogramm** in der Querschnitt- und Longitudinalstudie. Voraussetzung für beide Darstellungsformen war die Ermittlung der Meßwertklassen der Laborparameter und die Berechnung der **Klassenmitten** der Meßwertklassen nach folgender Formel:

$$\text{Klassenmitte} = \frac{\text{Summe der Meßwerte pro Klasse}}{\text{Anzahl der Meßwerte pro Klasse}}$$

Die Klassenmitten wurden auf der X-Achse und die absoluten Häufigkeiten auf der Y-Achse aufgetragen. Innerhalb des Histogramms entstanden Blöcke. Im Häufigkeitspolygon wurden die Punkte durch Geraden verbunden.

3.4.1.5 Beurteilung der graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte

Zur Beschreibung der Häufigkeitspolygona und Histogramme bediente sich der Verfasser der Anzahl und Lage des Maximums der absoluten Häufigkeit. Nach der Anzahl der Maxima werden uni- und multimodale (ein- und mehrgipflige) Verteilungen, nach der Lage der Maxima linksgipflige und rechtsgipflige Verteilungen unterschieden. Aus der Anzahl und Lage der Meßwerte im Häufigkeitspolygon und im Histogramm läßt sich eine Aussage über die Art der Häufigkeitsverteilung treffen. So stellt sich ein Häufigkeitspolygon und ein Histogramm innerhalb einer **Normalverteilung** der Meßwerte als unimodal und symmetrisch (glockenförmig) dar. Symmetrisch bedeutet, daß die Fläche unter der Verteilungskurve in 2 spiegelbildliche Flächen unterteilt werden kann.

3.4.1.6 Lageparameter der Meßwerte

Lageparameter sollen möglichst den Meßwert angeben, der in der Mitte aller beobachteten Meßwerte liegt. Zur Beschreibung dieser zentralen Tendenz dienen dem

Autor die Parameter Modus, Median und arithmetischer Mittelwert. Der **Modus** gibt den Meßwert mit der größten Häufigkeit an. Der **Median** teilt die Menge der Meßwerte in zwei anteilmäßig gleichgroße Teile. Das bedeutet 50 % der Meßwerte sind kleiner beziehungsweise größer als der Median. Der **arithmetische Mittelwert** berechnet sich aus der Summe aller Meßwerte dividiert durch die Anzahl der Meßwerte.

3.4.1.6 Zusammenhang zwischen den Lageparametern der Meßwerte

Es bestehen Zusammenhänge zwischen den Lageparametern Modus, Median und arithmetischem Mittelwert, die Einfluß auf die Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter und damit auf die graphische Darstellung der Verteilungskurve der Meßwerte (Histogramm, Häufigkeitspolygon) haben. Diese Beziehungen der Lageparameter untereinander stellen sich folgendermaßen dar:

a) Unimodale symmetrische Verteilung (**Normalverteilung**)

$$\mathbf{Modus} \approx \mathbf{Median} \approx \mathbf{Arithmetischer\ Mittelwert}$$

b) Linksgipflige Verteilung

$$\mathbf{Modus} < \mathbf{Median} < \mathbf{Arithmetischer\ Mittelwert}$$

c) Rechtsgipflige Verteilung

$$\mathbf{Arithmetischer\ Mittelwert} < \mathbf{Median} < \mathbf{Modus}$$

3.3.2 Korrelation der Meßwerte

3.4.2.1 Korrelation der Meßwerte

Eine Korrelation wird durchgeführt, um den Grad des Zusammenhangs verschiedener Merkmale zu untersuchen. Um den Grad der Korrelation festzulegen, wurde der **Korrelationsquotient** berechnet. Die Werte des Korrelationsquotienten bewegen sich in einem Bereich zwischen -1 und $+1$. Je mehr sich der Wert des Quotienten von Null

entfernt, desto stärker ist die Korrelation. Da die Meßwerte der Laborparameter sowohl in der Testvergleich- als auch in der Querschnittstudie keiner Normalverteilung unterlagen, wurde zur Errechnung der Korrelationskoeffizienten das **Verfahren nach Spearman** verwendet. Die Korrelation galt als signifikant, wenn der Korrelationskoeffizient eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 0,05 aufwies.

3.4.2.2 Graphische Darstellung der Korrelation der Meßwerte

Die Korrelationen der Meßwerte der Laborparameter in der Testvergleich- und Querschnittstudie wurden in dieser Arbeit als Punktwolkendiagramme mit Regressionsgeraden graphisch dargestellt. Innerhalb der Testvergleichstudie erfolgte die Auftragung der Meßwerte der BALP der zu korrelierenden Testverfahren an der X-beziehungsweise Y-Achse. In der Querschnittstudie wurden die Meßwerte von 2 Laborparametern an X- und Y-Achse gegeneinander aufgetragen. Graphisch entstanden so Punkte, die in ihrer Gesamtheit eine **Punktwolke** ergaben. Unter der Annahme, daß ein linearer Zusammenhang zwischen den Meßwerten bestand, wurde eine **Regressionsgerade** durch die Punktwolke gelegt. Regressionsgeraden sind eindeutig bestimmte Geraden, die der Bedingung genügen, daß die Summe der Abstandsquadrate der Punkte zur Geraden minimal wird. Die Streuung der Punkte um die Regressionsgerade ist ein Spiegelbild für den Grad der Korrelation zweier Merkmale.

3.4 Datenverarbeitung

Die Datenerfassung sowie die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den Software-Programmen Excel (Microsoft), Version 7.0 (später Version 8.0) und dem statistischen Auswertungsprogramm SPSS, 7.5.0. Die Korrelationen in dieser Arbeit wurden nach dem Spearman-Verfahren mit Unterstützung von SPSS durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Testvergleichstudie

Da zur Messung der knochenalkalischen Phosphatase insgesamt 4 verschiedene Tests zur Verfügung standen, wurden die Testverfahren zu 2 Beobachtungszeitpunkten (siehe Material und Methoden, Seite 21 und 22) an einem Patientenkollektiv von 12 Patientinnen mit szintigraphisch und röntgenologisch gesicherten Knochenmetastasen korreliert, um so eine Aussage über die Wertigkeit der einzelnen Verfahren treffen zu können.

Vor diesem definierten Hintergrund wurde die knochenalkalische Phosphatase mit jedem der 4 Testverfahren in den Seren dieser Patientinnen gemessen. Der Test Syva erbrachte aufgrund eines nicht eruierbaren Fehlers im Testablauf keine auswertbaren Meßdaten, so daß für die Auswertung folgende Tests verblieben: Test Ostase, Test Opus sowie Test Alkphase-B. Die spezifischen Daten zu den einzelnen Tests sind dem Kapitel Analytische Methoden zu entnehmen (Seite 26-37).

4.1.1 Meßergebnisse der Tests zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die von den einzelnen Tests über den Beobachtungszeitraum gemessenen 24 Werte der knochenalkalischen Phosphatase. Der Tabelle zu entnehmen sind der größte und der kleinste vorgefundene Meßwert (MAX = Maximum und MIN = Minimum) sowie die Anteile an pathologisch erhöhten Befunden der BALP bezüglich der einzelnen Tests. Zur besseren Übersicht sind die Cut-off-Level der einzelnen Tests aufgeführt.

Tabelle 3 : Befunde der einzelnen Tests zur Messung der BALP

	Anzahl der Meßwerte	Cut-off-Level	MIN	MAX	pathologisch
Test Alkphase-B (U/l)	24	25,3	5,44	77,62	33 % (8/24)
Test Opus (ng/ml)	24	9,8	2,51	26,35	25 % (6/24)
Test Ostase (µg/l)	24	21,3	2,3	59,95	16,7 % (4/24)

4.1.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der BALP

Tabelle 4 zeigt, daß bei allen Tests keine Übereinstimmung der Werte von arithmetischem Mittelwert, Median und Modus vorliegt, so daß nicht von einer Normalverteilung der Meßwerte der BALP ausgegangen werden kann (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 39 und 40).

Tabelle 4: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

	Anzahl der Meßwerte	Arithmetischer Mittelwert	Median	Modus
Test Alkphase-B (U/l)	24	26,34	20,37	12,66
Test Opus (ng/ml)	24	8,82	6,37	4,9
Test Ostase (µg/l)	24	14,23	9,41	8,07

Abbildung 4 stellt die Häufigkeitsverteilung der 24 Meßwerte der BALP in Form eines Häufigkeitspolygons graphisch dar (Definition siehe Material und Methoden, Seite 38 und 39). Die Klassenmitten wurden in den vorliegenden Diagrammen gegen die absolute Häufigkeit der in den Klassen vorzufindenden Meßwerte aufgetragen. Die Werte für die Klassenmitten sind den graphischen Punkten der Häufigkeitspolygona zu entnehmen.

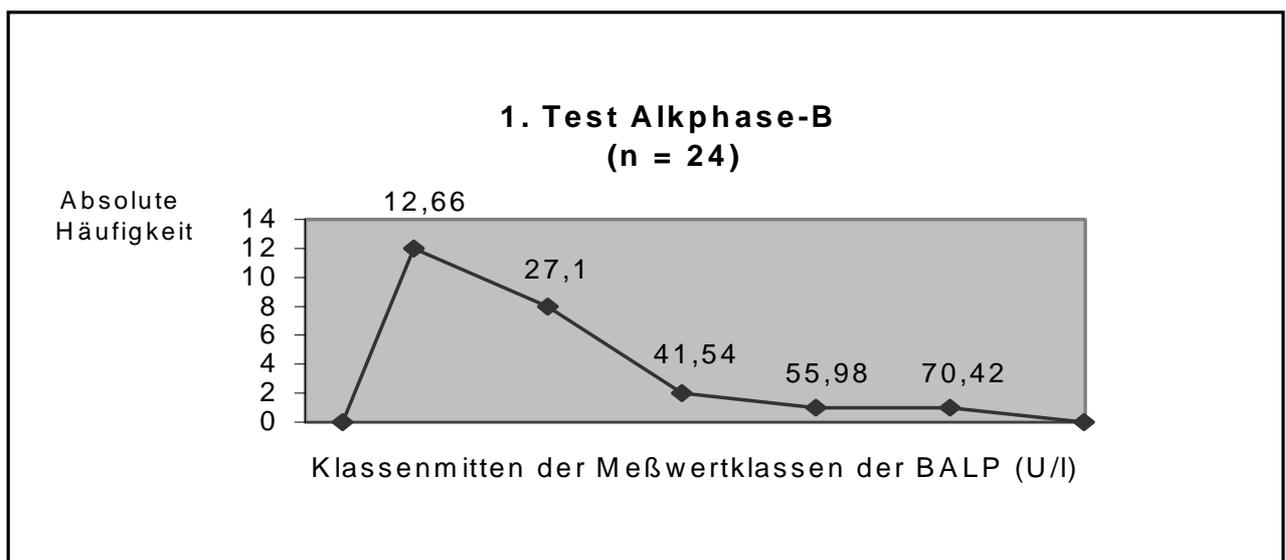


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Meßwertklassen der BALP der einzelnen Tests

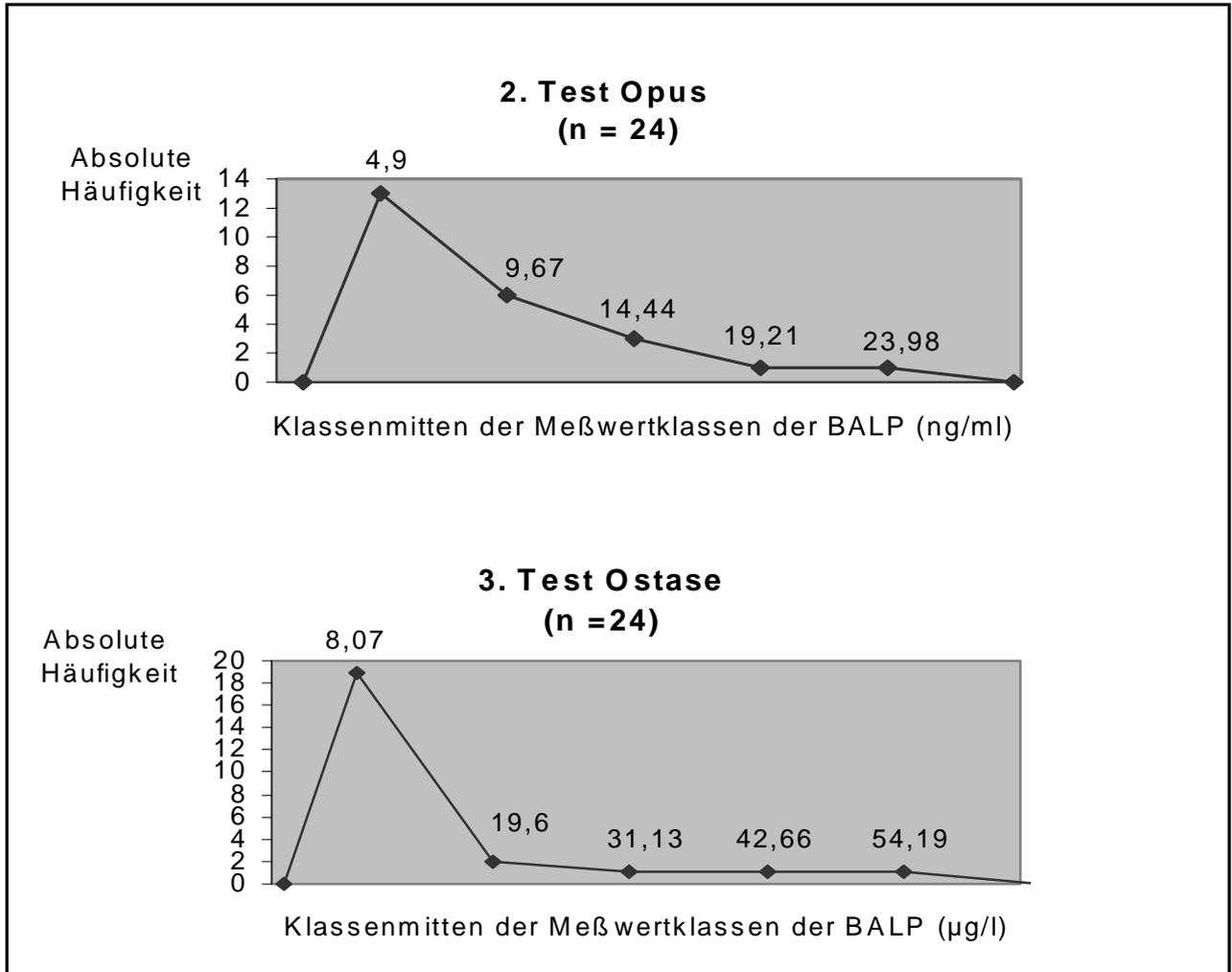


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Meßwertklassen der BALP der einzelnen Tests

Abbildung 4 zeigt bei allen Tests eine unimodale und linksgipflige Verteilung der Meßwertklassen der BALP. Es liegt keine Symmetrie und somit keine Normalverteilung der Meßwertklassen vor (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 40 und 41).

4.1.3 Sensitivität der Tests im Vergleich

Tabelle 5: Sensitivität zu den einzelnen Zeitpunkten

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Mittlere
	Sensitivität	Sensitivität	Zeitpunktsensitivität
Test Alkphase-B	25,00 %	41,70 %	33,35 %
Test Opus	25,00 %	25,00 %	25 %
Test Ostase	16,70 %	16,70 %	16,70 %

Tabelle 5 zeigt, daß der Test Ostase zu beiden Meßzeitpunkten die geringste Sensitivität aufwies. Zum Zeitpunkt 1 lag die Sensitivität der Tests Opus und Alkphase-B bei der Messung der knochenalkalischen Phosphatase am höchsten. Der Test Alkphase-B war dagegen zum 2. Meßzeitpunkt von allen 3 Tests am sensitivsten. Bei der mittleren Zeitpunktsensitivität, die sich als arithmetisches Mittel aus beiden Zeitpunktsensitivitäten berechnet, lag der Test Alkphase-B eindeutig vor Test Opus und Test Ostase.

Um einen Eindruck von der Stabilität der Tests im Verlauf zu vermitteln, wurde vom Verfasser eine Verlaufssensitivität definiert (siehe Material und Methoden, Seite 25). Voraussetzung war, daß mit den einzelnen Tests im gesamten Verlauf pathologische Werte gemessen wurden. Tabelle 6 zeigt, daß der Test Opus mit 25 % die höchste Verlaufssensitivität aufwies. Test Ostase und Test Alkphase kamen mit jeweils 8,3 % auf eine geringere Verlaufssensitivität.

Tabelle 6: Verlaufssensitivität der Tests

	Verlaufssensitivität
Test Opus	25,00%
Test Ostase	8,30%
Test Alkphase-B	8,30%

Zur besseren Übersicht wurde vom Verfasser eine Gesamtsensitivität für die einzelnen Tests nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Gesamtsensitivität} = \frac{\text{Mittlere Zeitpunktsensitivität} + \text{Verlaufssensitivität}}{2}$$

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Gesamtsensitivität der einzelnen Testverfahren.

Tabelle 7: Gesamtsensitivität der Tests

	Gesamtsensitivität
Test Opus	25 %
Test Alkphase-B	21 %
Test Ostase	12,5 %

Tabelle 7 bringt zusammenfassend die geringe Gesamtsensitivität aller 3 Tests zur Bestimmung der BALP bei der Erkennung von Knochenmetastasen zum Ausdruck. Von den 3 untersuchten Testverfahren bewies der Test Opus mit einem Wert von 25 % die höchste Sensitivität.

4.1.4 Meßwertkorrelation der Testverfahren untereinander

Da die gemessenen Werte der knochenalkalischen Phosphatase der einzelnen Tests zu beiden Beobachtungszeitpunkten keine Normalverteilung aufwiesen, wurde zur Errechnung der Korrelationskoeffizienten das Verfahren nach Spearman verwendet.

Dieses stochastische Auswertungsverfahren gestattet keine Aussage darüber, ob eventuell ein Meßverfahren durch ein anderes ersetzbar ist, sondern gibt eine grobe Orientierung, ob sich die Meßwerte zweier Tests in die gleiche Richtung bewegen. Die Korrelation galt als signifikant, wenn der Korrelationskoeffizient eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 0,05 aufwies.

Tabelle 8 stellt die Spearman-Korrelation der Meßwerte der BALP der Testverfahren untereinander dar. Dargestellt sind die Korrelationsquotienten zu beiden Beobachtungszeitpunkten sowie in Klammern die entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeiten. Die Korrelationsquotienten, bei denen eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 0,05 ($p \leq 0,05$) vorgefunden wurde und somit Signifikanz vorlag, sind fett hervorgehoben. Demnach wiesen nur die Tests Alkphase-B und Ostase eine signifikante Korrelation zu beiden Erhebungszeitpunkten auf.

Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten nach Spearman

Beobachtungszeitpunkt 1 (n =12)		
	Test Ostase	Test Alkphase-B
Test Alkphase-B	0,636 (p = 0,026)	
Test Opus	0,531 (p = 0,531)	0,308 (p = 0,331)
Beobachtungszeitpunkt 2 (n = 12)		
	Test Ostase	Test Alkphase-B
Test Alkphase-B	0,825 (p = 0,001)	
Test Opus	0,664 (p = 0,018)	0,280 (p = 0,397)

Abbildung 5 veranschaulicht die Korrelation der Meßwerte der BALP der Tests anhand von Punktwolkendiagrammen mit Regressionsgeraden (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 40 und 41). Aus der Abbildung geht hervor, daß die Meßwerte der Tests Ostase und Alkphase-B zu beiden Beobachtungszeitpunkten die geringste Streuung um die Regressionsgerade zeigen. Damit konnte die signifikante Korrelation dieser beiden Tests graphisch dargestellt werden.

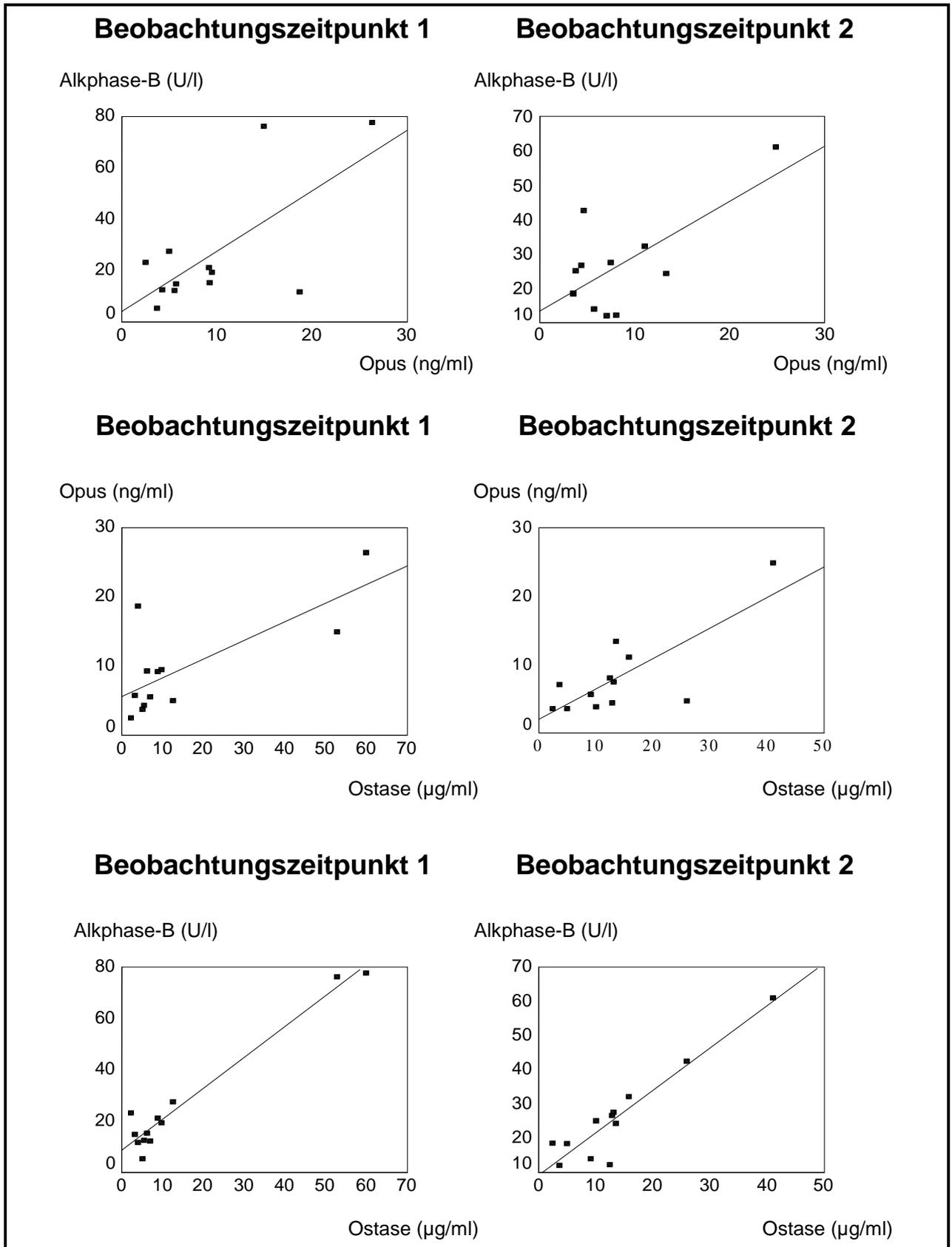


Abbildung 5: Meßwertkorrelation der einzelnen Tests als Punktwolkendiagramme mit Regressionsgerade

Abbildung 6 veranschaulicht den Zusammenhang der Meßwerte der BALP der Tests Ostase, Opus und Alkphase-B im Verlauf am Beispiel von 3 ausgewählten Patientinnen. Die ermittelten Meßwerte der BALP sind dabei auf den Ordinaten zu den 2 Beobachtungszeitpunkten aufgetragen. Die Verbindung beider Meßwerte ergibt für jeden Test eine Verlaufsgerade. Anhand der Position der Geraden zueinander kann auf Zusammenhänge der Meßwerte zwischen den Tests geschlossen werden.

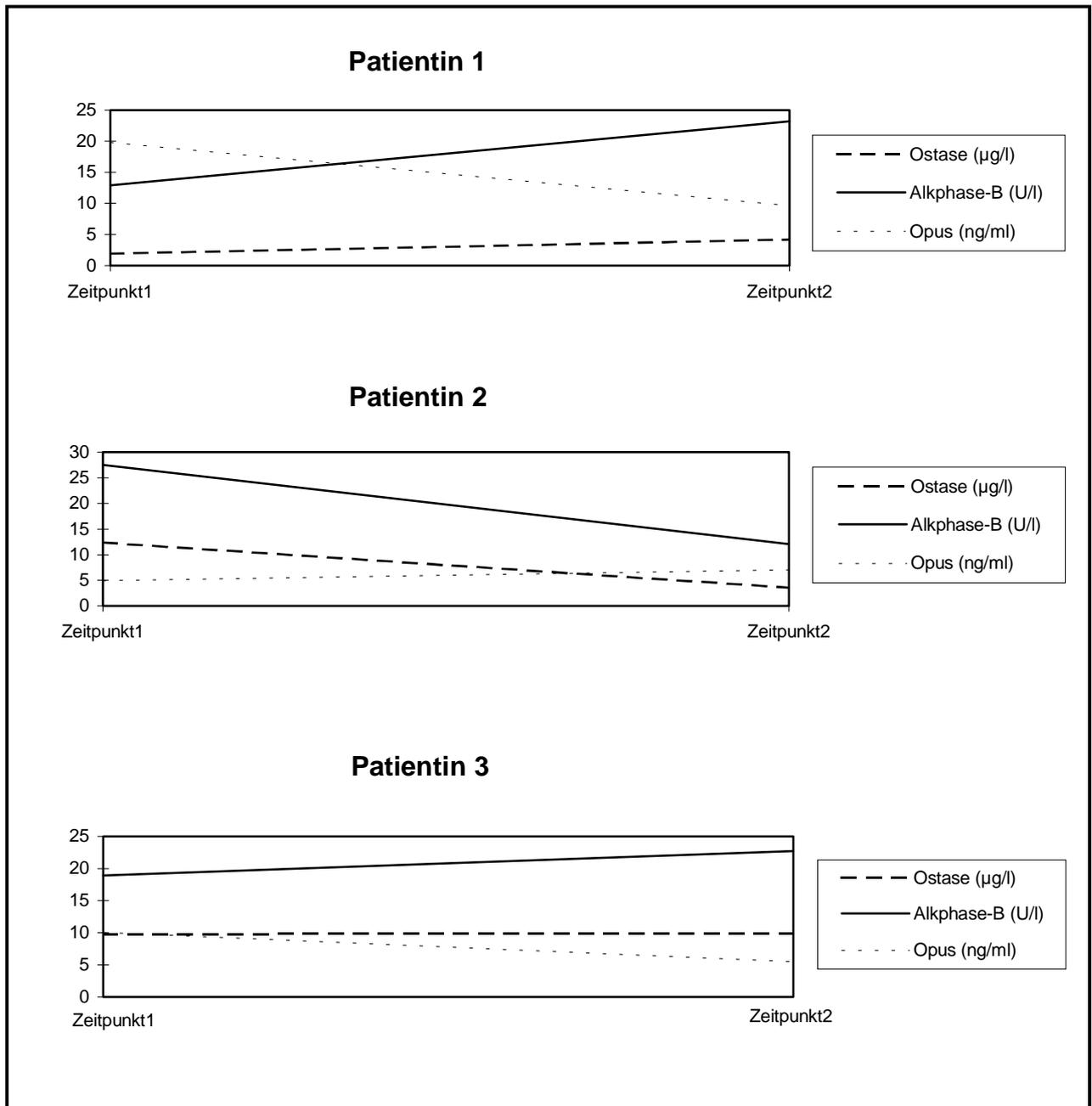


Abbildung 6: Meßwertverläufe der Tests Ostase, Opus und Alkphase-B bei 3 ausgewählten Patientinnen

Die Geraden der Tests Ostase und Alkphase-B wiesen in der graphischen Darstellung bei den Patientinnen 1 und 3 einen gleichsinnigen Anstieg auf, im Gegensatz zum Abfall der Gerade des Tests Opus. Bei Patientin 3 kam es zu einem gleichsinnigen Abfall der Geraden der Tests Ostase und Alkphase-B. Der Test Opus zeigte dagegen einen Anstieg der Geraden. Schlußfolgernd kann festgestellt werden, daß sich nur die Meßwerte der Tests Ostase und Alkphase-B im Verlauf gleichsinnig verhielten. Dieses Ergebnis bestätigt die vorgefundene signifikante Korrelation beider Testverfahren.

4.2 Querschnittstudie

Es wurden von 155 Patientinnen Befunde der Laborparameter knochenalkalische Phosphatase (BALP), alkalische Phosphatase (AP), carbohydrates Antigen 15-3 (CA 15-3) und carcinoembryonales Antigen (CEA) zu einem Zeitpunkt retrospektiv ausgewertet.

4.2.1 Größe der Patientenkollektive

Tabelle 9 stellt die Größenverhältnisse der einzelnen Patientenkollektive dar. Angegeben ist die Anzahl der Patientinnen pro Patientenkollektiv sowie der relative Anteil der Patientinnen bezogen auf die Gesamtzahl ($n = 155$). Die Definitionen der Patientenkollektive können dem Kapitel Material und Methoden (Seite 23 und 24) entnommen werden.

Tabelle 9: Patientinnen pro Patientenkollektiv

	Anzahl	in Prozent
Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen	139	90
Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen	16	10
Summe	155	100

4.2.2 Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen (Berechnung der Sensitivität der Laborparameter)

4.2.2.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen

Tabelle 10 gibt einen Überblick über den kleinsten und den größten gemessenen Wert (MIN = Minimum und MAX = Maximum) der 4 Laborparameter sowie über die prozentualen Anteile der pathologisch vorgefundenen Laborwerte. Zur Orientierung sind die Cut-off-Level der einzelnen Laborparameter aufgeführt.

Tabelle 10: Laborbefunde bezogen auf das Patientenkollektiv (n = 16)

	Cut-off-Level		MIN		MAX		pathologisch
BALP (ng/ml)	9,8		2,51		18,65		31 % (5/16)
AP (U/l)	170		60		290		25 % (4/16)
CA 15-3 (U/ml)	21,2 ^a	51 ^b	1,6 ^a	10 ^b	2356 ^a	1030 ^b	50 % (8/16)
CEA (ng/ml)	5		0,6		83,9		44 % (7/16)

X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

4.2.2.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter

Tabelle 11 zeigt die Lageparameter arithmetischer Mittelwert, Median und Modus der einzelnen Laborparameter (Definitionen der Lageparameter siehe Material und Methoden, Seite 39 und 40). Es kann der Tabelle entnommen werden, daß die Lageparameter bei keinem der 4 Laborwerte eine Übereinstimmung zeigen. Damit unterliegen die Meßwerte der Laborparameter keiner Normalverteilung (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 39 und 40).

Tabelle 11: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

	Anzahl der Meßwerte		Arithmetischer Mittelwert		Median		Modus	
BALP (ng/ml)	16		8,2		6,1		4,12	
AP (U/l)	16		133		122,5		146,3	
CA 15-3 (U/ml)	7 ^a	9 ^b	355,8 ^a	206,2 ^b	25,2 ^a	36,7 ^b	7 ^a	31,05 ^b
CEA (ng/ml)	16		9,99		3,75		2,86	

X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

Die Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der einzelnen Laborwerte ist im Anhang (Abbildung 15, Seite 105 und 106) in Form von Histogrammen dargestellt (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 38 und 39). Das Histogramm der Meßwerte des CEA zeigt einen trimodalen Verlauf. Der Verlauf der Meßwerte der AP stellt sich dagegen als unimodal und rechtsgipflig dar. Die Verteilungskurve der Meßwerte der BALP sowie beider Meßwertgruppen des CA 15-3 weisen 2 Maxima und damit Bimodalität auf.

4.2.2.3 Berechnung der Sensitivität der Laborparameter

Folgende Abbildung zeigt die Sensitivität der 4 einzelnen Laborparameter.

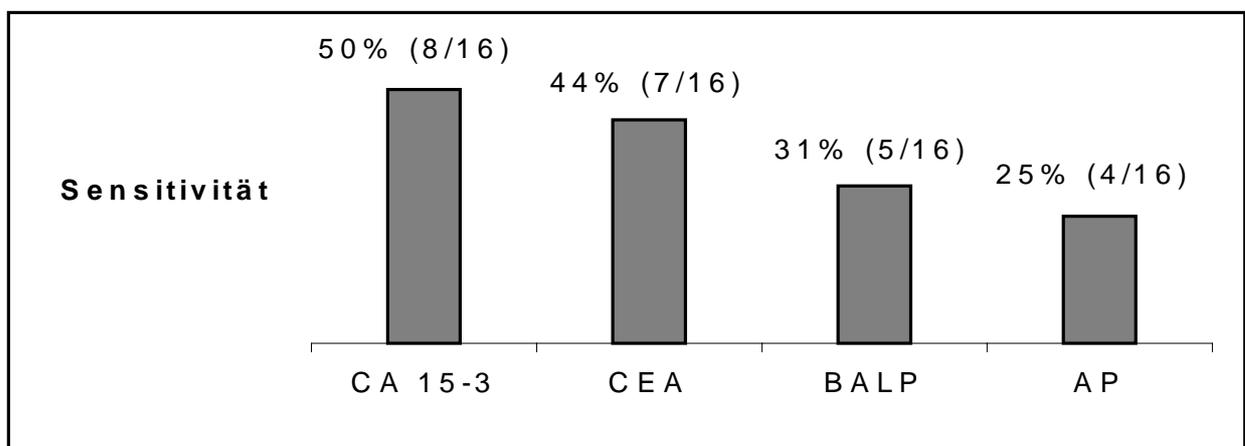
**Abbildung 7:** Sensitivität der Laborparameter

Abbildung 7 veranschaulicht, daß die Serumentumormarker CA 15-3 und CEA mit jeweils 50 % und 44 % eine höhere Sensitivität als die AP und BALP aufwiesen.

4.2.2.4 Berechnung der Sensitivität der Laboparameterkombinationen

Um die Sensitivität zu erhöhen, wurden die einzelnen Laborparameter miteinander kombiniert. Als Bedingung galt, daß mindestens einer der Laborparameter der Kombination pathologisch erhöht war. Tabelle 12 faßt die Sensitivitätswerte der einzelnen Parameterkombinationen zusammen.

Tabelle 12: Sensitivität der Parameterkombinationen

Parameterkombinationen	Sensitivität
CA 15-3 + CEA	81 % (13/16)
BALP + AP + CEA + CA 15-3	75 % (12/16)
BALP + CEA + CA 15-3	75 % (12/16)
AP + CEA + CA 15-3	69 % (11/16)
BALP + AP + CA 15-3	63 % (10/16)
BALP + CA 15-3	63 % (10/16)
BALP + CEA	56 % (9/16)
BALP + AP + CEA	56 % (9/16)
AP + CA 15-3	50 % (8/16)
AP + CEA	50 % (8/16)
BALP + AP	44 % (7/16)

Tabelle 12 zeigt, daß die Kombination aus den Serumentumormarkern CA 15-3 und CEA die höchste Sensitivität aufwiesen.

4.2.3 Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen (Berechnung der Spezifität der Laborparameter)

4.2.3.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen

Tabelle 13 zeigt die kleinsten und größten Meßwerte (MIN = Minimum und MAX = Maximum) der 4 Laborparameter sowie die prozentualen Anteile der normal vorgefundenen Meßwerte. Zum Vergleich sind die Cut-off-Levels für die Meßwerte der Laborparameter aufgeführt.

Tabelle 13: Laborbefunde bezogen auf das Patientenkollektiv (n = 139)

	Cut-off-Level		MIN		MAX		normal
BALP (ng/ml)	9,8		1,88		26,35		91 % (126/139)
AP (U/l)	170		44		221		94 % (130/139)
CA 15-3 (U/ml)	21,2 ^a	51 ^b	6,3 ^a	3,7 ^b	240 ^a	107 ^b	86 % (119/139)
CEA (ng/ml)	5		0,2		57,2		98 % (136/139)

X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

4.2.3.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter

Tabelle 14 stellt arithmetischen Mittelwert, Median und Modus der Meßwerte der Laborparameter dar. Die Meßwerte der 4 Laborparameter weisen keine Normalverteilung auf, da keine Übereinstimmung dieser Lageparameter vorliegt (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 39 und 40).

Tabelle 14: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

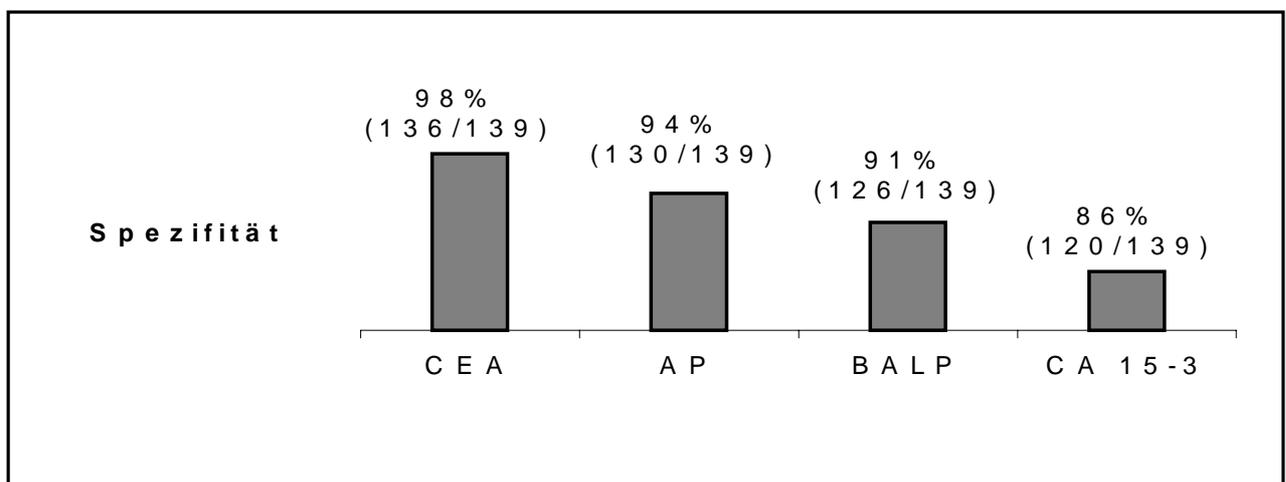
	Anzahl der Meßwerte		Arithmetischer Mittelwert		Median		Modus	
BALP (ng/ml)	139		5,98		4,99		4,35	
AP (U/l)	139		106,2		97		77,2	
CA 15-3 (U/ml)	72 ^a	67 ^b	20,92 ^a	17,1 ^b	17,9 ^a	14,8 ^b	17,9 ^a	11,95 ^b
CEA (ng/ml)	139		1,97		1,1		0,7	

X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

Die Histogramme der Meßwerte der einzelnen Laborparameter können der Abbildung 16 im Anhang dieser Arbeit (Seite 107) entnommen werden. Es ergibt sich für die Meßwerte des CA 15-3, die mit dem Chemilumineszenz-Test gemessen wurden (X^b) sowie für die Meßwerte von BALP und AP ein unimodaler linksgipfliger Verlauf. 2 Häufigkeitsmaxima und damit Bimodalität weisen dagegen die Verteilungskurven der mit einem RIA-Test ermittelten Meßwerte des CA 15-3 (X^a) und die Meßwerte des CEA auf.

4.2.3.3 Berechnung der Spezifität der Laborparameter

Einen Überblick über die Spezifität der einzelnen Laborparameter gibt Abbildung 8.

**Abbildung 8:** Spezifität der Laborparameter

Aus dem Säulendiagramm geht hervor, daß sich die Spezifität des CEA als am höchsten erwies, die AP zeigte sich spezifischer als das knochenspezifische Isoenzym, die BALP.

4.2.3.4 Berechnung der Spezifität der Laborparameterkombinationen

Um die Spezifität zu erhöhen, wurden die einzelnen Laborparameter miteinander kombiniert. Als Bedingung galt, daß alle beteiligten Laborparameter der Kombination normal waren. Tabelle 15 führt die Spezifitätswerte der einzelnen Parameterkombinationen auf.

Tabelle 15: Spezifität der Parameterkombinationen

Parameterkombinationen	Spezifität
AP + CEA	92 % (128/139)
BALP + CEA	88 % (123/139)
BALP + AP	86 % (120/139)
CA 15-3 + CEA	85 % (118/139)
BALP + AP + CEA	84 % (117/139)
AP + CEA + CA 15-3	80 % (111/139)
AP + CA 15-3	80 % (111/139)
BALP + CA 15-3	77 % (107/139)
BALP + CEA + CA 15-3	77 % (107/139)
BALP + AP + CA 15-3	73 % (101/139)
BALP + AP + CEA + CA 15-3	73 % (101/139)

Durch die Kombination der Laborparameter kam es im Vergleich zu den einzelnen Laborparametern insgesamt zu einem Abfall der Spezifität. Die Kombination aus CEA und AP erwies sich dabei am meisten spezifisch.

4.2.4 Wertigkeit der Laborparameter knochenalkalische Phosphatase (BALP), alkalische Phosphatase (AP), carbohydrates Antigen 15-3 (CA 15-3) und carcinoembryonales Antigen (CEA) bei der Früherkennung von Knochenmetastasen

Zur Klärung der Frage, ob die Laborparameter Knochenmetastasen früher als die bildgebenden Verfahren anzeigen können, wurden Patientinnen mit pathologischen Laborbefunden von BALP, AP, CA 15-3 und CEA und unauffälligen Befunden aus den bildgebenden Verfahren innerhalb dieser Arbeit auf das Auftreten von Knochenmetastasen in den folgenden Monaten und Jahren untersucht. Bis April 1998 erfolgte in regelmäßigen Abständen ($1/2$ -jährlich) das Studium der entsprechenden Patientenakten, wobei eine Knochenmetastasierung anhand von Knochenszintigraphie und röntgenologischer Untersuchung definiert wurde (siehe Material und Methoden, Seite 24). Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse dieser Erhebung. Dargestellt ist die Anzahl der beobachteten Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstbefundung einen pathologischen Befund des entsprechenden Laborparameters aufwiesen. Weiterhin in der Tabelle aufgeführt sind der mittlere Beobachtungszeitraum (in Monaten) sowie die Zahl der Patientinnen, die im Verlauf entsprechend den bildgebenden Verfahren Skelettmetastasen entwickelten.

Tabelle 16: Entwicklung von Knochenmetastasen nach pathologischem Erstbefund der Laborparameter

	Patientinnen mit pathologischem Laborbefund	Mittlerer Beobachtungszeitraum (Monate)	Patientinnen mit Knochenmetastasen im weiteren Verlauf
CA 15-3	20	41	2
BALP	13	32	0
AP	9	38	0
CEA	3	23	0

Das CA 15-3 wies innerhalb der Querschnittstudie bei den meisten Patientinnen ohne Knochenmetastasen (14 %) einen pathologischen Anstieg auf, gefolgt von BALP (9 %), AP (6 %) und CEA (2 %) (siehe auch Spezifität Querschnittstudie, Seite 55). Keine Patientin mit pathologischem Laborbefund der Laborparameter BALP, AP und CEA entwickelte im weiteren Verlauf Skelettmetastasen. Im Gegensatz hierzu kam es bei 2

Patientinnen mit pathologischen Laborbefund des CA 15-3 (10 %) nach jeweils 13 und 41 Monaten zu einer Metastasierung des Skelettsystems.

4.2.5 Korrelation der Laborparameter knochenalkalische Phosphatase (BALP), alkalische Phosphatase (AP), carbohydrates Antigen 15-3 (CA 15-3) und carcinoembryonales Antigen (CEA) untereinander

Da die Meßwerte der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA in der Querschnittstudie bei keinem Patientenkollektiv normalverteilt waren, wurden die Meßwerte der einzelnen Laborparameter zum Beobachtungszeitpunkt nach dem Spearman-Verfahren miteinander korreliert.

Dieses stochastische Auswertungsverfahren gestattet keine Aussage darüber, ob eventuell ein Laborparameter durch einen anderen ersetzbar ist, sondern gibt eine grobe Orientierung, ob sich die Meßwerte zweier Laborparameter in die gleiche Richtung bewegen. Die Korrelation galt als signifikant, wenn der Korrelationskoeffizient eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 0,05 aufwies (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 40 und 41).

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten nach Spearman

	BALP	AP	CEA	CA 15-3 ^a
AP	0,497 (p = 0,000)			
CEA	0,111 (p = 0,170)	-0,042 (p = 0,601)		
CA 15-3 ^a	0,185 (p = 0,103)	-0,066 (p = 0,562)	0,181 (p = 0,110)	
CA 15-3 ^b	0,072 (p = 0,539)	0,011 (p = 0,926)	0,251 (p = 0,029)	0,05(p = 0,647)

n = 155; X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

Tabelle 17 stellt die Spearman-Korrelation der Meßwerte der Laborparameter untereinander dar. Dargestellt sind die Korrelationsquotienten sowie in Klammern die Irrtumswahrscheinlichkeit zum Beobachtungszeitpunkt. Die Korrelationsquotienten, bei

denen eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 0,05 ($p \leq 0,05$) vorgefunden wurde und somit Signifikanz vorlag, sind fett hervorgehoben. Es korrelierten demnach nur die Meßwerte der BALP und AP sowie die Meßwerte des CEA und der Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe des CA 15-3 zum Beobachtungszeitpunkt signifikant miteinander.

Graphisch sind die Korrelationen der Meßwerte der Laborwerte in den Abbildungen 17 - 19 im Anhang (Seite 108-110) als Punktwolkendiagramme mit Regressionsgerade dargestellt. Die Punktwolken der Meßwerte Laborparameter BALP und AP sowie CEA und CA 15-3 (Chemilumineszenz-Meßwertgruppe) zeigen die geringste Streuung um die Regressionsgerade, so daß die signifikante Korrelation von BALP und AP sowie CA 15-3 (Chemilumineszenz-Meßwertgruppe) und CEA bestätigt wird.

4.3 Longitudinalstudie

Zuzüglich der erhobenen 155 Einzelbefunde wurden bei 46 der 155 Patientinnen zur Verlaufsbeobachtung weitere Befunde der Laborparameter knochenalkalische Phosphatase (BALP), alkalische Phosphatase (AP), carbohydrates Antigen 15-3 (CA 15-3) und carcinoembryonales Antigen (CEA) nach dem Erstbefund erhoben und analysiert.

Die Befunde wurden im Verlauf bei 35 Patientinnen über 2 Beobachtungszeitpunkte, bei 10 Patientinnen über 3 Beobachtungszeitpunkte und bei einer Patientin über 4 Beobachtungszeitpunkte erhoben. Der zeitliche Abstand zwischen den Erhebungszeitpunkten betrug mindestens ein halbes Jahr (siehe Material und Methoden, Seite 21 und 22).

Für die Longitudinalstudie wurden nur Patientinnen berücksichtigt, die im gesamten Beobachtungszeitraum Knochenmetastasen aufwiesen oder knochenmetastasenfrei waren.

4.3.1 Größe der Patientenkollektive

Tabelle 18 stellt die Größenverhältnisse der einzelnen Patientenkollektive dar. Angegeben ist die Anzahl der Patientinnen pro Patientenkollektiv sowie der relative Anteil der Patientinnen bezogen auf die Gesamtzahl (n = 46). Die Definitionen der Patientenkollektive können dem Kapitel Material und Methoden (Seite 23 und 24) entnommen werden.

Tabelle 18: Patientenkollektive

	Anzahl	in Prozent
Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen	36	78
Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen	10	22
Summe	46	100

4.3.2 Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen (Berechnung der Sensitivität der Laborparameter)

4.3.2.1 *Befunde der laborchemischen Untersuchungen*

Tabelle 19 gibt einen Überblick über die im Beobachtungszeitraum gemessenen 22 Werte der 4 Laborparameter. Der Tabelle zu entnehmen sind der größte und der kleinste vorgefundene Meßwert (MAX = Maximum und MIN = Minimum) sowie die Anteile an pathologisch erhöhten Befunden der Laborparameter. Zur Orientierung sind die Cut-off-Level der einzelnen Tests aufgeführt.

Tabelle 19: Laborbefunde im Beobachtungszeitraum bezogen auf das Patientenkollektiv
(n = 10)

	Anzahl der Meßwerte		Cut-off-Level		MIN		MAX		pathologisch
BALP (ng/ml)	22		9,8		2,51		18,65		23 % (5/22)
AP (U/l)	22		170		60		290		32 % (7/22)
CA 15-3 (U/ml)	9 ^a	13 ^b	21,2 ^a	51 ^b	18,8 ^a	12,1 ^b	2356 ^a	521 ^b	68 % (15/22)
CEA (ng/ml)	22		5		0,6		83,9		36 % (8/22)

X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

4.3.2.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter

Tabelle 20 zeigt die Lageparameter arithmetischer Mittelwert, Median und Modus der Meßwerte der Laborparameter dieses Patientenkollektivs. Es besteht keine Übereinstimmung der 3 Lageparameter. Damit liegt bei keinem der 4 Laborparameter eine Normalverteilung der Meßwerte vor (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 39 und 40).

Tabelle 20: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

	Anzahl der Meßwerte		Arithmetischer Mittelwert		Median		Modus	
BALP (ng/ml)	22		7,79		7,24		5,74	
AP (U/l)	22		136,3		132		83	
CA 15-3 (U/ml)	9 ^a	13 ^b	509,3 ^a	135,8 ^b	34 ^a	72,2 ^b	22,7 ^a	30,08 ^b
CEA (ng/ml)	22		12,54		3,1		7,43	

X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

Die Histogramme der Meßwerte der einzelnen Laborparameter können der Abbildung 20 im Anhang dieser Arbeit (Seite 111) entnommen werden (Erläuterungen siehe

Material und Methoden, Seite 38 und 39). Die Meßwerte des CEA zeigen einen unimodalen und linksgipfligen Verlauf. Die Histogramme der Meßwerte der BALP sowie beider Meßwertgruppen des CA 15-3 weisen einen bimodalen Verlauf auf. Die Meßwerte der AP zeigen im Histogramm 3 Häufigkeitsmaxima und damit Trimodalität.

4.3.2.3 Berechnung der Verlaufssensitivität der Laborparameter

Abbildung 9 stellt die Verlaufssensitivität der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA als Säulendiagramm dar.

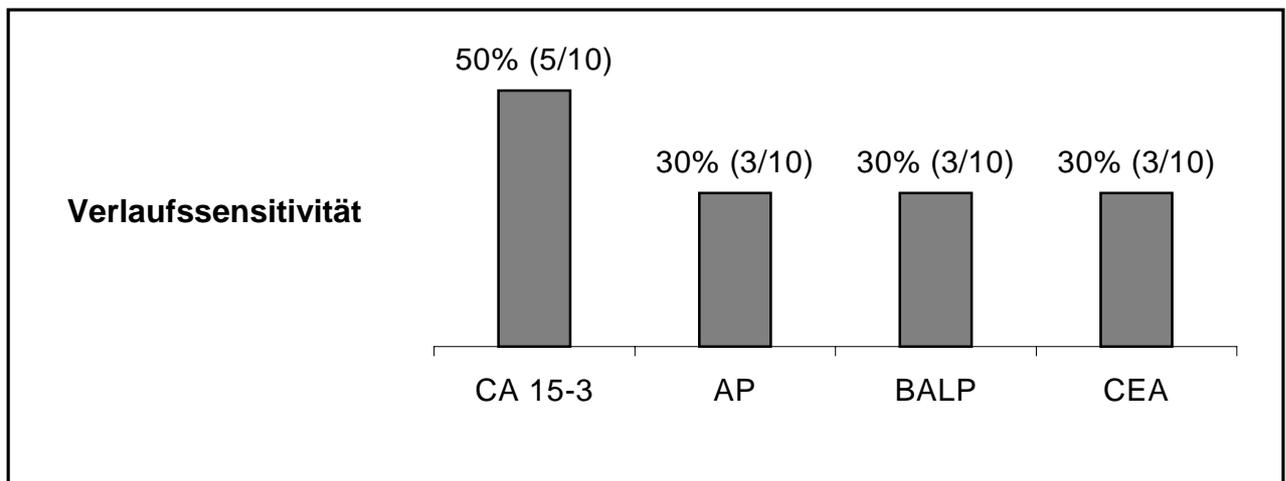


Abbildung 9: Verlaufssensitivität der Laborparameter

Es fällt auf, daß der Serumentumormarker CA 15-3 mit 50 % die höchste Verlaufssensitivität aller 4 Laborparameter aufwies. Das knochenspezifische Isoenzym der alkalischen Phosphatase (BALP) erreichte nur eine Sensitivität von 30 %.

4.3.2.4 Berechnung der Verlaufssensitivität der Laborparameterkombinationen

Die Kombination der Laborparameter erbrachte die in Tabelle 21 dargestellten Werte der Verlaufssensitivität.

Tabelle 21: Verlaufssensitivität der Parameterkombinationen

Parameterkombination	Verlaufssensitivität
BALP + AP + CEA + CA 15-3	70 % (7/10)
BALP + CEA + CA 15-3	70 % (7/10)
AP + CEA + CA 15-3	70 % (7/10)
BALP + AP + CA 15-3	60 % (6/10)
CA 15-3 + CEA	60 % (6/10)
BALP + CA 15-3	60 % (6/10)
AP + CA 15-3	60 % (6/10)
BALP + AP + CEA	50 % (5/10)
AP + CEA	50 % (5/10)
BALP + CEA	50 % (5/10)
BALP + AP	40 % (4/10)

Die Kombination der Laborparameter führte insgesamt zu einem Anstieg der Verlaufssensitivität, wobei die Dreifachkombination, an denen die Serumtumormarker CA 15-3 und CEA beteiligt waren, sowie die Kombination aus allen 4 Laborparametern die höchste Verlaufssensitivität erbrachten.

4.3.2.5 Rolle der Laborparameter als Verlaufssensitivitätsparameter zur Therapiebeurteilung bei Knochenmetastasen

9 Patientinnen mit Knochenmetastasen zum 1. Beobachtungszeitpunkt unterzogen sich im weiteren Verlauf einer Therapie. Tabelle 22 gibt einen Überblick über die Morphologie und Lokalisation der Skelettmetastasen, wie sie zum 1. Beobachtungszeitpunkt bei den Patientinnen vorgefunden wurde.

Tabelle 22: Skelettmetastasen zum 1. Beobachtungszeitpunkt

Morphologie	Lokalisation	Patientinnen
osteoblastisch	solitär	4
gemischt osteoblastisch und osteolytisch	multipel	3
osteolytisch	multipel	2
Summe		9

Zur Beurteilung des Therapieerfolges bei Patientinnen mit Knochenmetastasen wurde das bildgebende Verfahren der Skelettszintigraphie herangezogen. Ausschlaggebend für die Definition von Regression, stabiler Erkrankung oder Progression war die Lokalisationsdiagnostik (Knochenmetastasen einzeln, multipel oder generalisiert). Tabelle 23 gibt einen Überblick über die angewandten Therapeutika sowie über den Verlauf der Erkrankung.

Tabelle 23: Therapie und Verlauf bei Patientinnen mit Skelettmetastasen

	Patienten	Stabile Erkrankung	Progression
Bisphosphonate + Hormone	4	2	2
Hormone + CMF	2	2	0
Bisphosphonate + Hormone + CMF	1	1	0
Bisphosphonate	1	1	0
Hormone	1	0	1
Summe (Anteil)	9 (100 %)	6 (67 %)	3 (33 %)

Unter der Therapie kam es bei keiner der Patientinnen im Verlauf zu einer Verbesserung des knochenszintigraphischen Befundes (Regression). 6 Patientinnen zeigten keine Veränderung zum Vorbefund. Dagegen kam es bei 3 Patientinnen zu einer Ausdehnung der Skelettmetastasierung auf mehr als eine Lokalisation (multiple Skelettmetastasen). Eine Patientin wies eine Generalisierung ihrer Knochenmetastasierung im Vergleich zum Vorbefund auf (multiple Knochenmetastasen).

Zur Bewertung der Laborparameter als Verlaufparameter wurde festgelegt, daß sich eine Regression der Skelettmetastasierung in einer Normalisierung eines zuvor pathologischen Laborbefundes widerspiegeln sollte. Knochenszintigraphisch im Verlauf unverändert vorgefundene Knochenmetastasen waren durch im Verlauf konstante pathologische Befunde der Laborparameter zu bestätigen. Bei einer Progression der Erkrankung sollten die Laborwerte im Verlauf einen pathologischen Anstieg aufweisen. Die folgenden Tabellen zeigen die Laborwerte im Verlauf vor dem Hintergrund der Skelettszintigraphie.

Tabelle 24: Laborparameter bei stabiler Erkrankung

Stabile Skelettmetastasen gemäß Knochenszintigramm		
	Pathologische Werte im Verlauf	Normalisierung der Werte im Verlauf
CA 15-3	3/6 (50 %)	2/6 (33 %)
AP	3/6 (50 %)	0/6 (0%)
BALP	2/6 (33 %)	0/6 (0%)
CEA	1/6 (17 %)	1/6 (17 %)

Tabelle 25: Laborparameter bei Progression der Erkrankung

Progression der Skelettmetastasen gemäß Knochenszintigramm	
	Pathologischer Anstieg im Verlauf
CA 15-3	2/3 (67 %)
CEA	0/3 (0 %)
BALP	0/3 (0 %)
AP	0/3 (0 %)

Aus den Tabellen 24 und 25 wird ersichtlich, daß der Serumentumormarker CA 15-3 als einziger Laborparameter in der Lage war, eine Progression der Skelettmetastasierung durch einen pathologischen Anstieg zu dokumentieren. Eine stabile Erkrankung spiegelte dieser Serumentumormarker zusammen mit der AP bei 50 % der Patientinnen wieder. Allerdings wiesen das CA 15-3 bei 2 Patientinnen und das CEA bei 1 Patientin eine Normalisierung eines zuvor pathologischen Laborwertes auf, obwohl es knochenszintigraphisch zu keiner Verbesserung des Befundes gekommen war (stabile Erkrankung).

4.3.3 Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen (Berechnung der Verlaufsspezifität der Laborparameter)

4.3.3.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen

Die Tabelle 26 gibt einen Überblick über die im Beobachtungszeitraum gemessenen 82 Werte der 4 Laborparameter. Der Tabelle zu entnehmen sind der größte und der kleinste vorgefundene Meßwert (MAX = Maximum und MIN = Minimum) sowie die Anteile an normalen Befunden der Laborparameter. Zur Orientierung sind die Cut-off-Level der einzelnen Tests aufgeführt.

Tabelle 26: Laborbefunde im Beobachtungszeitraum bezogen auf das Patientenkollektiv (n = 36)

	Anzahl der Meßwerte		Cut-off-Level		MIN		MAX		normal
BALP (ng/ml)	82		9,8		2,2		19,5		95 % (78/82)
AP (U/l)	82		170		62		212		91 % (75/82)
CA 15-3 (U/ml)	41 ^a	41 ^b	21,2 ^a	51 ^b	5,1 ^a	5,1 ^b	31,7 ^a	29,5 ^b	89 % (73/82)
CEA (ng/ml)	82		5		0,4		4,1		100 % (82/82)

X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

4.3.3.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter

Tabelle 27 zeigt die Lageparameter arithmetischer Mittelwert, Median und Modus der Meßwerte der Laborparameter dieses Patientenkollektivs (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 39 und 40). Es besteht keine Übereinstimmung der 3 Lageparameter. Damit liegt bei keinem der 4 Laborparameter eine Normalverteilung der Meßwerte vor (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 39 und 40).

Tabelle 27: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

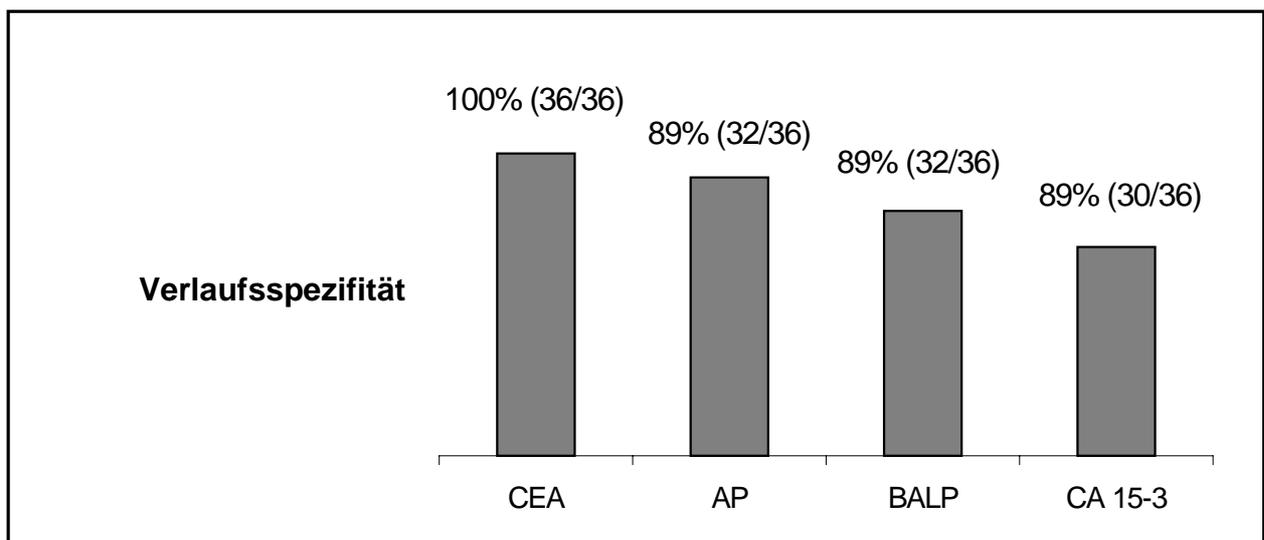
	Anzahl der Meßwerte		Arithmetischer Mittelwert		Median		Modus	
BALP (ng/ml)	82		5,01		4,45		2,98	
AP (U/l)	82		100,02		85		72,72	
CA 15-3 (U/ml)	41 ^a	41 ^b	16,72 ^a	14,01 ^b	16,9 ^a	14,1 ^b	16,88 ^a	15,43 ^b
CEA (ng/ml)	82		1,38		1,15		0,48	

X^a = RIA-Test-Meßwertgruppe, X^b = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

Die Histogramme der Meßwerte der einzelnen Laborparameter können der Abbildung 21 im Anhang dieser Arbeit (Seite 112) entnommen werden (Erläuterungen siehe Material und Methoden, Seite 38 und 39). Die Meßwerte von AP und BALP zeigen sich in den graphischen Darstellungen unimodal und linksgipflig. Die Meßwerte des CEA besitzen 2 Häufigkeitsmaxima, die gedachte Linie des Histogramms hat damit einen bimodalen Verlauf. Beide Meßwertgruppen des CA 15-3 zeigen eine unimodale und rechtsgipflige Häufigkeitsverteilung.

4.3.3.3 Berechnung der Verlaufsspezifität der Laborparameter

Abbildung 10 zeigt die Verlaufsspezifität der einzelnen Laborparameter als Säulendiagramm im Überblick.

**Abbildung 10:** Verlaufsspezifität der Laborparameter

Der Serumentumormarker CEA zeigte im Verlauf eine Spezifität von 100 %. Die knochenalkalische Phosphatase (BALP) war dagegen mit einem Wert von 89 % weniger spezifisch.

4.3.3.4 Berechnung der Verlaufsspezifität der Laborparameterkombinationen

Um die Spezifität zu erhöhen, wurden die einzelnen Laborparameter miteinander kombiniert. Als Bedingung galt, daß alle beteiligten Laborparameter der Kombination im Verlauf normal waren. Tabelle 28 zeigt die Verlaufsspezifitäten für die einzelnen Parameterkombinationen. Die Zweifachkombinationen des Serumentumormarkers CEA mit den Laborparametern AP und BALP wiesen die höchste Verlaufsspezifität auf.

Tabelle 28: Verlaufsspezifität der Parameterkombinationen

Parameterkombination	Verlaufsspezifität
AP + CEA	89 % (32/36)
BALP + CEA	89 % (32/36)
CA 15-3 + CEA	83 % (30/36)
BALP + AP	83 % (30/36)
BALP + AP + CEA	81 % (29/36)
BALP + CEA + CA 15-3	75 % (27/36)
AP + CEA + CA 15-3	72 % (26/36)
AP + CA 15-3	72 % (26/36)
BALP + CA 15-3	69 % (25/36)
BALP + AP + CA 15-3	69 % (25/36)
BALP + AP + CEA + CA 15-3	64 % (23/36)
BALP + AP + CA 15-3	69 % (25/36)

4.4 Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Querschnitt- und Logitudinalstudie

Die folgenden Abbildungen fassen die Ergebnisse aus Querschnitt- und Längsschnittstudie zusammen und stellen diese vergleichend dar.

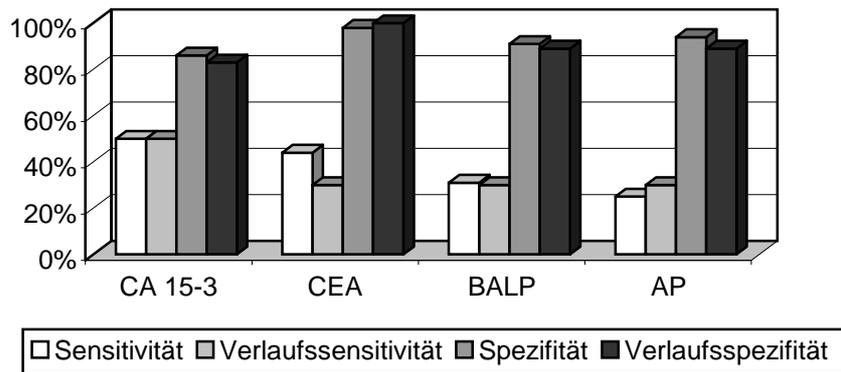


Abbildung 11: Validität der Laborparameter in Querschnitt- und Longitudinalstudie

Abbildung 11 zeigt Spezifität und Sensitivität der einzelnen Laborparameter innerhalb beider Studien im Vergleich. Insgesamt fällt die Diskrepanz zwischen Sensitivität und Spezifität der Laborparameter auf. Das CA 15-3 weist sowohl in der Longitudinal- als auch in der Querschnittstudie die höchste Sensitivität auf. Das CEA zeigt in beiden Studien die höchste Spezifität aller Laborparameter.

Die Sensitivität des CEA sinkt im Vergleich zur Querschnittstudie innerhalb der Longitudinalstudie um ein Drittel. Die Spezifität der 4 Laborparameter verändert sich zwischen Querschnitt- und Longitudinalstudie nur minimal.

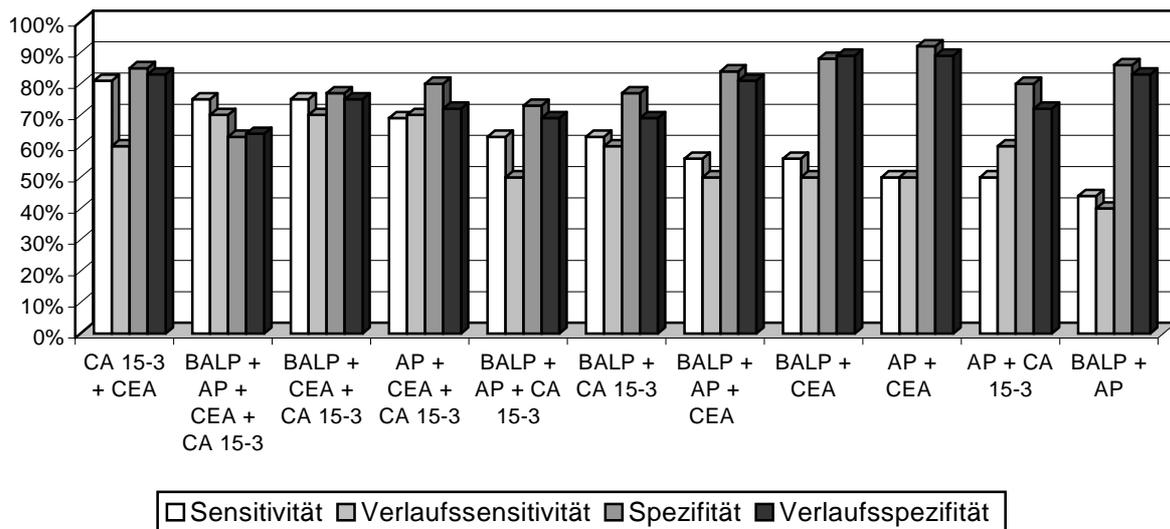


Abbildung 12: Validität der Parameterkombinationen in Querschnitt- und Longitudinalstudie

Abbildung 12 stellt Spezifität und Sensitivität der Laborparameterkombinationen innerhalb der Querschnitt- und Longitudinalstudie vergleichend dar. Die Diskrepanz zwischen Sensitivität und Spezifität der Parameterkombinationen hat sich im Vergleich zu den einzelnen Laborparametern verringert. Dieses ist vor allem durch den Anstieg der Sensitivität und den parallelen Abfall der Spezifität bei Kombination der vier Laborparameter erklärbar.

Im Vergleich zur Querschnittstudie kommt es bei wiederholten Messungen der Laborparameter in Kombination (Longitudinalstudie) zu einem Abfall beider Validitätsparameter. Ausnahmen bezüglich der Sensitivität stellen die Zwei- und Dreifachkombinationen der AP mit den Serumtumormarkern CEA und CA 15-3 dar. Die Kombination aus allen 4 Laborparametern sowie die Kombination der Laborparameter BALP und CEA zeigen als einzige Parameterkombinationen einen leichten Anstieg der Spezifität innerhalb der Longitudinalstudie.

4.5 Gesamtvalidität

Um die innerhalb der Querschnitt- und Longitudinalstudie ermittelten Werte für Sensitivität und Spezifität der Laborparameter sowie der Parameterkombinationen besser vergleichen zu können, wurde vom Verfasser eine Gesamtspezifität und Gesamtsensitivität definiert:

$$\text{Gesamtsensitivität} = \frac{\text{Sensitivität} + \text{Verlaufssensitivität}}{2}$$

$$\text{Gesamtspezifität} = \frac{\text{Spezifität} + \text{Verlaufsspezifität}}{2}$$

Die Abbildungen 13 und 14 geben einen Überblick über die Gesamtsensitivität und –spezifität der Laborparameter sowie Parameterkombinationen.

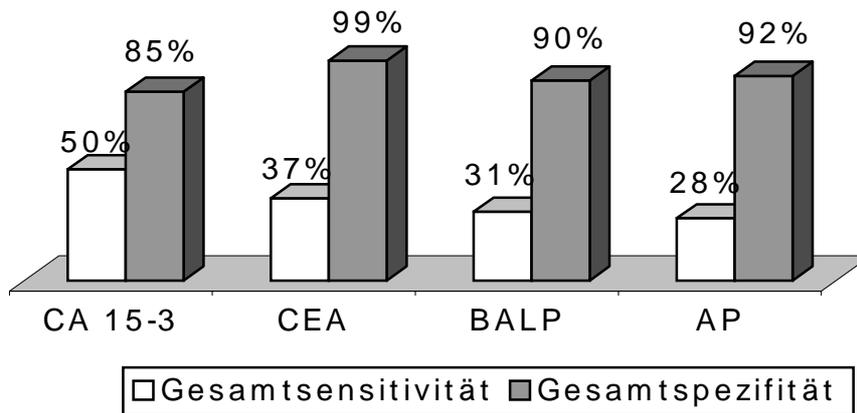


Abbildung 13: Gesamtvalidität der Laborparameter

In Abbildung 13 sind die Werte für die Gesamtsensitivität und Gesamtspezifität der 4 Laborparameter in einem Säulendiagramm dargestellt. Es ist bemerkenswert, daß die Serumentumormarker CA 15-3 und CEA als Ergebnis aus Querschnitt- und Longitudinalstudie eine höhere Sensitivität als die knochenalkalische Phosphatase (BALP) aufwiesen. Das CEA erwies sich am spezifischsten von allen 4 Laborparametern. Der Laborparameter BALP zeigte sich zwar sensitiver als die alkalische Phosphatase (AP), blieb allerdings in der Spezifität hinter der AP zurück.

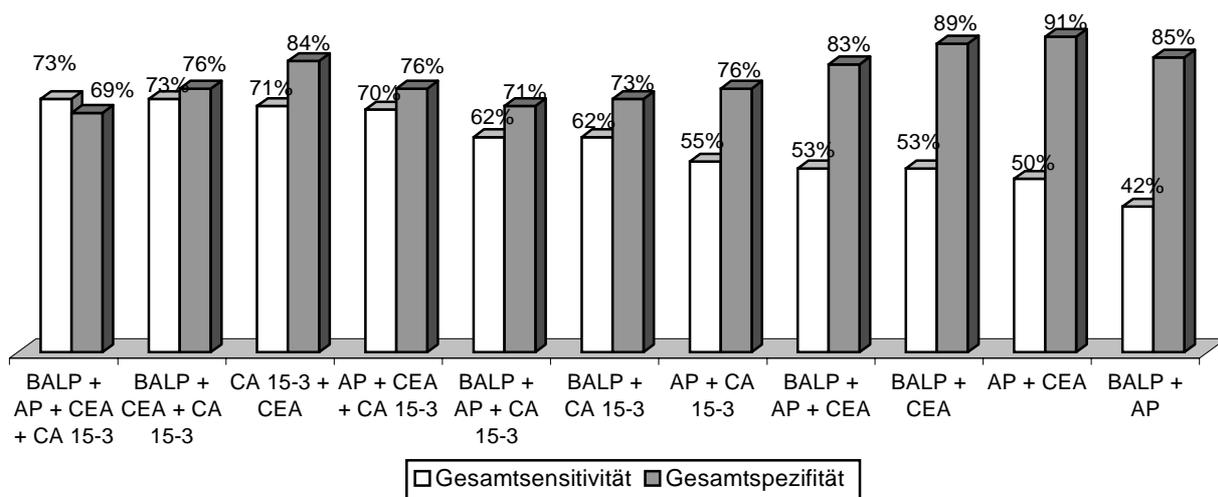


Abbildung 14: Gesamtvalidität der Parameterkombinationen

Abbildung 14 stellt die Werte für die Gesamtsensitivität und –spezifität der Laborparameterkombinationen in einem Säulendiagramm dar. Es kam durch die Kombination der Laborparameter als Ergebnis aus Querschnitt- und Longitudinalstudie zu einem Anstieg der Sensitivität und zu einem Abfall der Spezifität im Vergleich zu den einzelnen Laborparametern (siehe Abbildung 13, Seite 71). Die höchste Sensitivität wiesen die Drei- und Vierfachkombinationen auf, an denen die Serumentumormarker CEA und CA 15-3 beteiligt waren. Die Kombination aus den Laborparametern AP und CEA bewies mit Abstand die höchste Spezifität. Die Zweifachkombination der Serumentumormarker CEA und CA 15-3 zeigte von allen Kombinationen das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen.

Die in der folgenden Diskussion aufgeführten Werte für die Sensitivität und Spezifität der Laborparameter sowie der Parameterkombinationen beziehen sich auf die Gesamtsensitivität und –spezifität.

5. Diskussion

Die Erkennung von Knochenmetastasen spielt innerhalb der Mammatumornachsorge eine entscheidende Rolle. Die Skelettszintigraphie gilt als sensitivstes Verfahren, um Knochenmetastasen zu diagnostizieren. Allerdings steht einer hohen Sensitivität eine geringere Spezifität gegenüber, da das Knochenszintigramm auch falsch positive Ergebnisse bei anderen nicht-bösartigen Erkrankungen liefern kann (GALASKO, 1975; O'MARA, 1976). Ergänzende bildgebende Verfahren bei positivem Knochenszintigraphiebefund sind die konventionelle röntgenologische Untersuchung, das Computertomogramm und das MRT.

Das Bild der Mammatumornachsorge hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Aufgrund der Erkenntnis, daß ein straffes Nachsorgeregime keinen Überlebensvorteil für die Patientinnen bedeutet (LIBERATI, 1994), sprechen sich immer mehr Autoren für eine Abkehr vom Konzept der standardisierten Nachsorge aus. Eine risikoadaptierte patientenorientierte sowie kosteneffektive Mammatumornachsorge tritt dabei in den Vordergrund (KHANDEKAR, 1996; LOPRINZI und AHMANN, 1994).

Die Rolle der Skelettszintigraphie wurde unter diesen Gesichtspunkten in mehreren Studien diskutiert. Während ältere Arbeiten (BIERSACK und BÜLL, 1986; CREUTZIG, 1986) die routinemäßige Durchführung dieses Verfahrens befürworten, erscheint der Einsatz der Skelettszintigraphie in jüngeren Arbeiten nur bei klinischem Verdacht sinnvoll (HOSSFELD und KLEEBERG, 1993; ROSELLI DEL TURCO, 1994).

Laboruntersuchungen sind im Gegensatz zur Skelettszintigraphie kostengünstiger und weniger aufwendig für die Patientinnen. Verschiedene Laborparameter wurden deshalb auf ihre diagnostische Effektivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen überprüft. Im Mittelpunkt zahlreicher Studien standen dabei die etablierten Serumtumormarker CA 15-3 und CEA sowie die Laborparameter AP und BALP (AYDINER et al., 1994; FRANCINI et al., 1990; PLEBANI et al., 1996; ZANINOTTO et al., 1995). Diese 4 Laborparameter können nur einen geringen Anteil der Skelettmetastasen im asymptomatischen Stadium diagnostizieren, so daß sie innerhalb der Mammatumornachsorge vor allem zur Abklärung eines klinisch und anamnestisch gestellten Verdachts herangezogen werden.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob es möglich ist, die kostenintensive und invasive Skelettszintigraphie durch die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 oder CEA oder eine Kombination dieser Parameter zu ersetzen. Im direkten Vergleich wurden die Laborparameter sowie deren Kombinationen hinsichtlich ihrer Validität (Sensitivität, Spezifität) bei der Erkennung von Knochenmetastasen untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte ein Vergleich von Tests zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase.

Die Validität der Laborparameter sowie Laborparameterkombinationen wurde zu einem Beobachtungszeitpunkt (Querschnittstudie, n = 155) und im Verlauf (Logitudinalstudie, n = 46) untersucht. Diese Studieneinteilung erfolgte vom Verfasser mit dem Ziel, die im Querschnitt vorgefundenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte durch eine Verlaufsbeobachtung zu überprüfen und damit den Aussagewert der Ergebnisse zu erhöhen. Als Grundlage für die Diskussion dienen die vom Verfasser aus beiden Studien definierten Validitätsparameter Gesamtsensitivität und –spezifität der Laborparameter und Parameterkombinationen, die in den weiteren Ausführungen als Sensitivität und Spezifität bezeichnet werden.

Innerhalb der Querschnittstudie wurden die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA miteinander korreliert. Dabei fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der BALP und der AP. Das CEA korrelierte dagegen nur signifikant mit den Werten des CA 15-3, die mit einem Chemilumineszenz-Test gemessen wurden. In einer Arbeit von *WITHOLD et al. (1995)* korrelierten ebenfalls die BALP und die AP signifikant miteinander. *DESOIZE et al. (1989)* beschrieben im Gegensatz zu dieser Arbeit einen signifikanten Zusammenhang zwischen der BALP und dem CEA. Übereinstimmung zwischen *DESOIZE et al. (1991)* und dieser Studie gab es in der nicht signifikanten Korrelation der Laborparameter CA 15-3 und BALP.

Das CA 15-3 wies in dieser Arbeit eine Sensitivität von 50 % bei der Erkennung von Knochenmetastasen auf, die Spezifität betrug 85 %. In der Literatur findet sich eine höhere Sensitivität des CA 15-3 bei allerdings niedriger Spezifität. So beschrieben *AYDINER et al. (1994)*, *MARCHEI et al. (1995)* und *STIEBER et al. (1992)* Sensitivitäten des CA 15-3 zwischen 73 % und 75 %. Die Spezifität des CA 15-3, die von diesen Autoren vorgefunden wurde, lag zwischen 69 % und 75 %.

Das CEA erwies sich mit einem Wert von 37 % gegenüber dem CA 15-3 als weniger sensitiv bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (*ENGEL et al., 1988; FRANCINI et al., 1990; STIEBER et al., 1992; ZANCO et al., 1989*).

ENGEL et al. (1988) und *ZANCO et al. (1989)* kamen bei Verwendung des gleichen Cut-off-Levels (5 ng/ml) auf eine ähnliche Sensitivität. *PAULICK et al. (1987)* ermittelten dagegen eine weitaus höhere Sensitivität (77 %) des CEA.

Das CEA schloß Knochenmetastasen beim gesunden Kollektiv mit der größten Sicherheit aller 4 Laborparameter aus (Spezifität = 99 %). Eine Arbeit von *ENGEL et al. (1988)* wies eine ähnlich hohe Spezifität (88 %) des CEA auf. Studien anderer Autoren ermittelten geringere Spezifitäten für das CEA (63 %, *AYDINER et al., 1994*; 66 %, *STIEBER et al., 1992*).

Die AP zeigte mit 28 % die geringste Sensitivität der Laborparameter bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Sie lag dabei allerdings nur knapp hinter den Laborparametern CEA (32 %) und BALP (31 %). Diese Reihenfolge wird in einer vergleichenden Arbeit von *FRANCINI et al. (1990)* bestätigt, in der sich das CA 15-3 und das CEA ebenfalls gegenüber der AP als sensitiver erwiesen. Im Gegensatz dazu ermittelten *STIEBER et al. (1992)* in einer vergleichenden Studie der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA die höchste Sensitivität für die AP bei der Erkennung von Knochenmetastasen.

MAYNE et al. (1987) fanden mit 20 % eine geringere Sensitivität der AP. *PLEBANI et al. (1996)* wiesen eine weitaus höhere Sensitivität der AP (84 %) für die Erkennung von Knochenmetastasen nach. Eine Erklärung für die von *PLEBANI et al. (1996)* vorgefundene hohe Sensitivität könnte der im Verhältnis zu dieser Arbeit niedrigere Cut-off-Level des Tests sein.

Die AP erzielte mit einem Wert von 92 % nach dem CEA die zweithöchste Spezifität der Laborparameter. Die hohe Spezifität der AP fand ihre Bestätigung in den Arbeiten von *MAYNE et al. (1987)*, *PLEBANI et al. (1996)* und *ZANINOTTO et al. (1995)*. *STIEBER et al. (1992)* ermittelten dagegen mit einem Wert von 58 % eine geringere Spezifität der

AP. Die AP zeigte in dieser Studie im Vergleich mit den Serumtumormarkern CA 15-3 und CEA sowie der BALP die niedrigste Sensitivität.

Im Rahmen der Erhebung der Laborbefunde der knochenalkalischen Phosphatase wurden 3 Tests zur Messung der BALP bewertet und miteinander korreliert. Dabei handelte es sich um zwei Tests, mit deren Hilfe die Konzentration der BALP (Ostase und Opus) und um einen Test (Alkphase-B), mit dessen Hilfe die Aktivität der BALP bestimmt wurde.

Innerhalb dieses Testvergleichs korrelierten die Tests Ostase und Alkphase B signifikant miteinander. Diese signifikante Korrelation ließ sich in der Literatur durch eine Arbeit von *GOMEZ et al. (1995)* belegen, die ebenfalls einen immunradiometrischen Test und einen Test zur Bestimmung der Aktivität der BALP vergleichend untersuchten.

Alle Tests wiesen eine geringe Sensitivität auf. Der Test Opus erzielte dabei mit 25 % die größte Sensitivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Die Tests Alkphase B und Ostase folgten mit Sensitivitäten von 21 % und 12,5 %. Die für den Test Ostase ermittelte Sensitivität steht im Kontrast zu Ergebnissen, die beispielsweise *REALE et al. (1994)* bei Messungen der Knochenalkalischen Phosphatase mit demselben Test ermittelten. Diese Autoren kamen auf eine Sensitivität für Skelettmetastasen von 78,6 %. Auch *LORENTE und MOROTE (1994)* sowie *COOPER et al. (1994)* wiesen eine höhere Sensitivität des immunometrischen Tests (64,5 % und 40 %) bei der Erkennung von Knochenmetastasen nach. *WESTERHUIS und DELAERE (1997)* fanden für den Test Alkphase-B ebenfalls eine weitaus höhere als in dieser Studie vorgefundene Sensitivität (79 %) bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Der sensitivste Test dieses Testvergleichs, der Test Opus, war mit einem Anschaffungspreis von 6 DM auch am preiswertesten. Die Kosten für die Tests Alkphase-B und Ostase betragen dagegen 11 und 25 DM.

Die BALP lag mit einer Sensitivität von 31 % hinter den Serumtumormarkern CA 15-3 (50 %) und CEA (37 %), allerdings knapp vor der AP (28 %). Die geringere Sensitivität der BALP im Vergleich mit den Serumtumormarkern fand ihre Bestätigung in einer Arbeit von *Stieber et al. (1992)*. Diese Autoren sowie *PLEBANI et al. (1996)* ermittelten

wie in dieser Arbeit einen Sensitivitätsnachteil der BALP gegenüber der AP, der allerdings deutlicher ausgeprägt war (52 % vs. 67 % und 64 % vs. 84 %).

Andere Autoren ermittelten dagegen eine identische Sensitivität und Spezifität beider Laborparameter (*PLEBANI et al., 1996; WESTERHUIS und DELAERE, 1997*). *MAYNE et al. (1987)* konnten ebenfalls keinen Spezifitätsunterschied zwischen BALP und AP nachweisen. Innerhalb dieser Arbeit wies die BALP eine geringere Spezifität (90 %) als die Laborparameter CEA und AP auf. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu einer Arbeit von *STIEBER et al. (1992)*, die für die BALP eine höhere Spezifität gegenüber den Laborparametern CEA und AP beschrieben.

Die niedrige Sensitivität der BALP konnte in keiner der oben genannten Arbeiten bestätigt werden. Diese sowie weitere Autoren (*BERRUTI et al., 1995; WOLFF et al., 1996*) fanden Sensitivitäten der BALP zwischen 42 % und 64 %. Eine im Verhältnis zu dieser Arbeit geringere Sensitivität (10 %) ermittelten dagegen *DEMERS et al. (1995)* in ihrer Studie.

Die meisten der in diesem Abschnitt zitierten Autoren fanden eine höhere Spezifität der BALP. *STIEBER et al. (1992)* und *ZANINOTTO et al. (1995)* ermittelten dagegen eine geringere Spezifität der BALP.

Innerhalb der Querschnittstudie wurden die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA auf ihre Fähigkeit untersucht, Knochenmetastasen über einen pathologischen Anstieg der Meßwerte früher als die bildgebenden Verfahren (Knochenszintigraphie und Röntgen) anzuzeigen. Im Gegensatz zu Arbeiten von *MARCHEI et al. (1995)* und *OREMEK et al. (1997)* fanden die pathologischen Laborbefunde der BALP (n = 13) innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraumes von 32 Monaten keine Bestätigung durch die bildgebenden Verfahren. Die obengenannten Autoren beobachteten bei 85 % der Patienten (11/13; *MARCHEI et al., 1995*) sowie bei 30 % der Patienten (6/20; *OREMEK et al., 1997*) einen dem positiven Befund der Knochenszintigraphie vorausgehenden pathologischen Anstieg der BALP. *MARCHEI et al. (1995)* und *REALE et al. (1995)* ermittelten dabei einen mittleren Zeitabstand zwischen pathologischem Laborbefund der BALP und folgendem Knochenmetastasennachweis im Skelettszintigramm von 4,5 und 3,5 Monaten. Auch die pathologischen Laborbefunde von AP (n = 9) und CEA (n = 3) konnten innerhalb der mittleren Beobachtungszeiträume von 38 und 23 Monaten durch keinen Nachweis von Knochenmetastasen in den

bildgebenden Verfahren bestätigt werden. Zur Diskussion dieser Ergebnisse wurden in der Literatur keine entsprechenden Arbeiten vorgefunden. Bei 10 % der Patientinnen (n = 20) ging ein pathologischer Befund des CA 15-3 einem positiven Knochenmetastasenbefund der bildgebenden Verfahren in einem mittleren Zeitabstand von 27 Monaten voraus. Eine Arbeit von *MARCHEI et al. (1995)* zeigte dagegen, daß ein pathologischer Anstieg des CA 15-3 bei 85 % der Patientinnen (n = 13) dem Nachweis von Knochenmetastasen im Skelettszintigramm im Mittel um 4,5 Monate vorausging.

Im Rahmen der Longitudinalstudie wurden die 4 Laborparameter auf ihre Wertigkeit als Verlaufsparemeter zur Erfolgsbeurteilung der Therapie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen untersucht. Unter der Therapie kam es knochenszintigraphisch bei keiner der Patientinnen zu einer Remission. 3 Patientinnen wiesen eine Progression und 6 Patientinnen keine Veränderung ihrer Skelettmetastasierung auf. Als einziger Parameter bestätigte dabei das CA 15-3 bei 66,7 % (2/3) der Patientinnen durch einen pathologischen Anstieg im Verlauf die Progression. Dieses Ergebnis findet seine Bestätigung in einer Arbeit von *HAYES et al. (1989)*, in der das CA 15-3 bei 76 % der Patientinnen (n = 21) mit einer Progression der Erkrankung korrelierte. Als Voraussetzung galt dabei ein Anstieg dieses Tumormarkers um mindestens 50 %. *BLIJLEVENS et al. (1995)* fanden dagegen bei 81 % der Patientinnen mit Skelettmetastasen (n = 32) einen pathologischen Anstieg bei Progression der Erkrankung. *HAYES et al. (1989)* beobachteten bei stabiler Skelettmetastasierung bei 59 % der Patientinnen (n = 27) im Verlauf konstant pathologische Werte des CA 15-3. Dieses deckt sich mit dem in dieser Arbeit vorgefundenen Wert des CA 15-3 (50 %). Allerdings kam es bei 33 % der Patientinnen mit stabiler Skelettmetastasierung (n = 2) im Verlauf zu einer Normalisierung der Meßwerte des CA 15-3. *MONTRAVERS et al. (1997)* wiesen ebenfalls bei 27 % (6/22) der Patientinnen trotz Normalbefund des CA 15-3 knochenszintigraphisch Knochenmetastasen nach. Diese Rate falsch negativer Laborbefunde unterstreicht die Wichtigkeit der kombinierten Anwendung von bildgebenden Verfahren und Tumormarkern (CA 15-3) zur Bewertung des Therapieerfolges. Zu dieser Schlußfolgerung kam auch *CROMBACH (1998)*, der in seiner Arbeit auf paradoxe Veränderungen sowie die insuffiziente Konkordanz der Tumormarker zur Tumormarklast bei 20 – 30 % der Frauen mit Mammakarzinom berichtete. Der Wert der AP, BALP und CEA zur Beurteilung einer Progression oder unveränderten

Skelettmetastasierung war im Vergleich mit dem CA 15-3 gering. Dieses steht im Einklang mit Arbeiten von *BERRUTI et al. (1993)*, *COLEMAN et al. (1988)* und *BLIJLEVENS et al. (1995)*, die diese Parameter ebenfalls nicht zur Beurteilung von Progression oder stabiler Knochenmetastasierung empfehlen. Im Gegensatz dazu beschrieben *MARTINETTI et al. (1997)* eine signifikante Korrelation der BALP bei Progression einer Skelettmetastasierung sowie bei unveränderten Skelettmetastasen (stabile Erkrankung).

Die Kombination der Laborparameter führte im Gesamtbild zu einem Anstieg der Sensitivität und zu einem Abfall der Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Mehrfachkombinationen, an denen die Serumentumormarker CEA und CA 15-3 beteiligt waren, zeigten sich sensitiver gegenüber den anderen Parameterkombinationen.

Innerhalb der Zweifachkombinationen wurde für die Kombination aus CA 15-3 und CEA die höchste Sensitivität (71 %) ermittelt. *ZANCO et al. (1989)* definierten wie in dieser Arbeit eine Parameterkombination als pathologisch, wenn mindestens ein Parameter einen pathologischen Anstieg aufwies. Sie bestätigten mit einem Wert von 69 % die Sensitivität der Kombination aus CA 15-3 und CEA. *ENGEL et al. (1988)* forderten dagegen einen pathologischen Anstieg beider Laborparameter und kamen auf eine weitaus niedrigere Sensitivität (38 %). Die Zweifachkombinationen, an denen die AP beteiligt war, wiesen die geringsten Sensitivitäten aller Parameterkombinationen auf. Für die Kombinationen aus AP und CEA mit 91 % und BALP und CEA mit 89 % wurden die höchsten Spezifitäten aller Zweifachkombinationen bestimmt.

Die Literatur bot zur Diskussion der Zweifachkombinationen der AP sowie zur vergleichenden Diskussion der Zweifachkombinationen nur wenige Daten, mit Ausnahme einer Arbeit von *STIEBER et al. (1992)*, die BALP mit CA 15-3 und CEA kombinierten sowie einer Studie von *RITZKE et al. (1998)*, die die Wertigkeit von AP und BALP in Kombination untersuchten. Dabei erwies sich bei *STIEBER et al. (1992)* wie in dieser Arbeit die Kombination aus CA 15-3 und BALP gegenüber der Kombination aus CEA und BALP als sensitiver, bei allerdings geringerer Spezifität. *RITZKE et al. (1998)* fanden in ihrer Studie eine nur gering höhere Sensitivität der Kombination aus AP und BALP, wobei auch hier eine niedrigere Spezifität als in dieser Arbeit beobachtet wurde.

Die Kombination von mehr als 2 Laborparametern führte zu einem Sensitivitätsanstieg und zu einem Abfall der Spezifität gegenüber den Zweifachkombinationen. Die Mehrfachkombinationen der BALP zeigten die höchsten Sensitivitäten aller Parameterkombinationen. Die Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA sowie die Kombination aller 4 Laborparameter führte zur gleichen Sensitivität (73 %) bei allerdings höherer Spezifität der Dreifachkombination. *STIEBER et al. (1992)* und *RITZKE et al. (1998)* bestätigten den Sensitivitätsgewinn und Spezifitätsverlust der Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA gegenüber den Zweifachkombinationen der BALP mit den Serumentumormarkern CA 15-3 und CEA. *RITZKE et al (1998)* kamen bei Kombination aller 4 Laborparameter mit 85 % auf eine höhere als in dieser Arbeit vorgefundenen (73 %) Sensitivität. Der Sensitivitätsgewinn ging allerdings auch hier mit einem Spezifitätsverlust einher.

Die Wertigkeit laborchemischer Parameter bei der Erkennung von Knochenmetastasen wird primär durch die Validitätsparameter Sensitivität und Spezifität bestimmt. Im allgemeinen sollte ein Laborparameter, um als Screening-Parameter Anerkennung zu finden, mindestens eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 90 % aufweisen. Die Forderung nach einer hohen Spezifität erklärt sich aus der Tatsache, daß falsch positive Ergebnisse bei der Erkennung von Knochenmetastasen eine Reihe von abklärenden Untersuchungen zur Folge haben. Diese beunruhigen die Patientinnen und schränken damit deren Lebensqualität ein.

Weder die Serumentumormarker CA 15-3 und CEA noch die BALP oder die AP konnten den oben genannten Validitätsanspruch erfüllen. Bei einer vergleichenden Betrachtung dieser 4 Laborparameter zeigte das CA 15-3 das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen, gefolgt von CEA, BALP und AP. Diese Reihenfolge ist von Interesse bezüglich des kostengünstigen Einsatzes der Laborparameter in der Diagnostik von Knochenmetastasen. So kostet die Bestimmung der AP (ohne Personalkosten) pro Patient 0,09 DM, die Bestimmung der BALP dagegen mindestens 6 DM.

Durch die Kombination der Laborparameter kam es zu einem Anstieg der Sensitivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Dieser Umstand weist auf den Vorteil der Kombination von Laborparametern gegenüber der Einzelparameterbestimmung hin.

Aber auch die Parameterkombinationen konnten die oben genannten Validitätskriterien nicht erfüllen.

Die Kombination aus allen 4 Laborparametern, die Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA sowie die Kombination aus CA 15-3 und CEA wiesen das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen auf. Aufgrund der höheren Spezifität zeichnete sich ein Vorteil für die Kombination aus CA 15-3 und CEA ab. Diese Zweifachkombination wies mit 18 DM gegenüber den anderen beiden Parameterkombinationen auch die niedrigsten Kosten pro Patientenprobe (ohne Personalkosten) auf. Dennoch sollten die Serumentumormarker CA 15-3 und CEA mit der BALP kombiniert werden, da beide Serumentumormarker ebenfalls bei anderen malignen oder entzündlichen Erkrankungen pathologisch erhöht vorliegen können (*LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1975; SEKINE et al., 1985*).

Zur Klärung der Frage, inwieweit sich die Skelettszintigraphie als invasives Verfahren zur Diagnostik von Knochenmetastasen durch die Bestimmung der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA oder der Kombinationen aus ihnen ersetzen läßt, ist eine vergleichende Betrachtung der Sensitivität und Spezifität notwendig.

Die Literatur beschreibt für die Skelettszintigraphie hohe Sensitivitäten für das Erkennen von Knochenmetastasen (*CRIPPA et al., 1992; KAMBY et al., 1993; THERIAULT und HORTOBAGYI, 1992*). Demgegenüber steht eine geringe Spezifität (*HÖLZEL und THIEME, 1986; Kamby et al., 1993; PEREZ et al., 1983*). Weder die Laborparameter noch die Laborparameterkombinationen konnten in dieser Arbeit eine entsprechende Sensitivität erreichen. Allerdings bewiesen sie gegenüber diesem bildgebenden Verfahren eine höhere Spezifität beim Ausschluß von Knochenmetastasen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die in dieser Studie untersuchten Laborparameter und Laborparameterkombinationen keine Alternative gegenüber der Skelettszintigraphie bei der Diagnostik und zur Verlaufsbeobachtung von Knochenmetastasen darstellen. Allerdings können diese innerhalb der Mammatumor-Nachsorge bei einem klinisch und anamnestisch gestellten Knochenmetastasenverdacht aufgrund ihrer besseren Spezifität die Skelettszintigraphie

bei der Diagnosefindung sinnvoll ergänzen. Für diesen Zweck wäre eine kombinierte Bestimmung der Laborparameter BALP, CA 15-3 und CEA sinnvoll.

5. Diskussion

Die Erkennung von Knochenmetastasen spielt innerhalb der Mammatumornachsorge eine entscheidende Rolle. Die Skelettszintigraphie gilt als sensitivstes Verfahren, um Knochenmetastasen zu diagnostizieren. Allerdings steht einer hohen Sensitivität eine geringere Spezifität gegenüber, da das Knochenszintigramm auch falsch positive Ergebnisse bei anderen nicht-bösartigen Erkrankungen liefern kann (GALASKO, 1975; O'MARA, 1976). Ergänzende bildgebende Verfahren bei positivem Knochenszintigraphiebefund sind die konventionelle röntgenologische Untersuchung, das Computertomogramm und das MRT.

Das Bild der Mammatumornachsorge hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Aufgrund der Erkenntnis, daß ein straffes Nachsorgeregime keinen Überlebensvorteil für die Patientinnen bedeutet (LIBERATI, 1994), sprechen sich immer mehr Autoren für eine Abkehr vom Konzept der standardisierten Nachsorge aus. Eine risikoadaptierte patientenorientierte sowie kosteneffektive Mammatumornachsorge tritt dabei in den Vordergrund (KHANDEKAR, 1996; LOPRINZI und AHMANN, 1994).

Die Rolle der Skelettszintigraphie wurde unter diesen Gesichtspunkten in mehreren Studien diskutiert. Während ältere Arbeiten (BIERSACK und BÜLL, 1986; CREUTZIG, 1986) die routinemäßige Durchführung dieses Verfahrens befürworten, erscheint der Einsatz der Skelettszintigraphie in jüngeren Arbeiten nur bei klinischem Verdacht sinnvoll (HOSSFELD und KLEEBERG, 1993; ROSELLI DEL TURCO, 1994).

Laboruntersuchungen sind im Gegensatz zur Skelettszintigraphie kostengünstiger und weniger aufwendig für die Patientinnen. Verschiedene Laborparameter wurden deshalb auf ihre diagnostische Effektivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen überprüft. Im Mittelpunkt zahlreicher Studien standen dabei die etablierten Serumtumormarker CA 15-3 und CEA sowie die Laborparameter AP und BALP (AYDINER et al., 1994; FRANZINI et al., 1990; PLEBANI et al., 1996; ZANINOTTO et al., 1995). Diese 4 Laborparameter können nur einen geringen Anteil der Skelettmetastasen im asymptomatischen Stadium diagnostizieren, so daß sie innerhalb der Mammatumornachsorge vor allem zur Abklärung eines klinisch und anamnestisch gestellten Verdachts herangezogen werden.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob es möglich ist, die kostenintensive und invasive Skelettszintigraphie durch die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 oder CEA oder eine Kombination dieser Parameter zu ersetzen. Im direkten Vergleich wurden die Laborparameter sowie deren Kombinationen hinsichtlich ihrer Validität (Sensitivität, Spezifität) bei der Erkennung von Knochenmetastasen untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte ein Vergleich von Tests zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase.

Die Validität der Laborparameter sowie Laborparameterkombinationen wurde zu einem Beobachtungszeitpunkt (Querschnittstudie, n = 155) und im Verlauf (Logitudinalstudie, n = 46) untersucht. Diese Studieneinteilung erfolgte vom Verfasser mit dem Ziel, die im Querschnitt vorgefundenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte durch eine Verlaufsbeobachtung zu überprüfen und damit den Aussagewert der Ergebnisse zu erhöhen. Als Grundlage für die Diskussion dienen die vom Verfasser aus beiden Studien definierten Validitätsparameter Gesamtsensitivität und –spezifität der Laborparameter und Parameterkombinationen, die in den weiteren Ausführungen als Sensitivität und Spezifität bezeichnet werden.

Innerhalb der Querschnittstudie wurden die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA miteinander korreliert. Dabei fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der BALP und der AP. Das CEA korrelierte dagegen nur signifikant mit den Werten des CA 15-3, die mit einem Chemilumineszenz-Test gemessen wurden. In einer Arbeit von *WITHOLD et al. (1995)* korrelierten ebenfalls die BALP und die AP signifikant miteinander. *DESOIZE et al. (1989)* beschrieben im Gegensatz zu dieser Arbeit einen signifikanten Zusammenhang zwischen der BALP und dem CEA. Übereinstimmung zwischen *DESOIZE et al. (1991)* und dieser Studie gab es in der nicht signifikanten Korrelation der Laborparameter CA 15-3 und BALP.

Das CA 15-3 wies in dieser Arbeit eine Sensitivität von 50 % bei der Erkennung von Knochenmetastasen auf, die Spezifität betrug 85 %. In der Literatur findet sich eine höhere Sensitivität des CA 15-3 bei allerdings niedriger Spezifität. So beschrieben *AYDINER et al. (1994)*, *MARCHEI et al. (1995)* und *STIEBER et al. (1992)* Sensitivitäten des CA 15-3 zwischen 73 % und 75 %. Die Spezifität des CA 15-3, die von diesen Autoren vorgefunden wurde, lag zwischen 69 % und 75 %.

Das CEA erwies sich mit einem Wert von 37 % gegenüber dem CA 15-3 als weniger sensitiv bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (*ENGEL et al., 1988; FRANCINI et al., 1990; STIEBER et al., 1992; ZANCO et al., 1989*).

ENGEL et al. (1988) und *ZANCO et al. (1989)* kamen bei Verwendung des gleichen Cut-off-Levels (5 ng/ml) auf eine ähnliche Sensitivität. *PAULICK et al. (1987)* ermittelten dagegen eine weitaus höhere Sensitivität (77 %) des CEA.

Das CEA schloß Knochenmetastasen beim gesunden Kollektiv mit der größten Sicherheit aller 4 Laborparameter aus (Spezifität = 99 %). Eine Arbeit von *ENGEL et al. (1988)* wies eine ähnlich hohe Spezifität (88 %) des CEA auf. Studien anderer Autoren ermittelten geringere Spezifitäten für das CEA (63 %, *AYDINER et al., 1994*; 66 %, *STIEBER et al., 1992*).

Die AP zeigte mit 28 % die geringste Sensitivität der Laborparameter bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Sie lag dabei allerdings nur knapp hinter den Laborparametern CEA (32 %) und BALP (31 %). Diese Reihenfolge wird in einer vergleichenden Arbeit von *FRANCINI et al. (1990)* bestätigt, in der sich das CA 15-3 und das CEA ebenfalls gegenüber der AP als sensitiver erwiesen. Im Gegensatz dazu ermittelten *STIEBER et al. (1992)* in einer vergleichenden Studie der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA die höchste Sensitivität für die AP bei der Erkennung von Knochenmetastasen.

MAYNE et al. (1987) fanden mit 20 % eine geringere Sensitivität der AP. *PLEBANI et al. (1996)* wiesen eine weitaus höhere Sensitivität der AP (84 %) für die Erkennung von Knochenmetastasen nach. Eine Erklärung für die von *PLEBANI et al. (1996)* vorgefundene hohe Sensitivität könnte der im Verhältnis zu dieser Arbeit niedrigere Cut-off-Level des Tests sein.

Die AP erzielte mit einem Wert von 92 % nach dem CEA die zweithöchste Spezifität der Laborparameter. Die hohe Spezifität der AP fand ihre Bestätigung in den Arbeiten von *MAYNE et al. (1987)*, *PLEBANI et al. (1996)* und *ZANINOTTO et al. (1995)*. *STIEBER et al. (1992)* ermittelten dagegen mit einem Wert von 58 % eine geringere Spezifität der

AP. Die AP zeigte in dieser Studie im Vergleich mit den Serumtumormarkern CA 15-3 und CEA sowie der BALP die niedrigste Sensitivität.

Im Rahmen der Erhebung der Laborbefunde der knochenalkalischen Phosphatase wurden 3 Tests zur Messung der BALP bewertet und miteinander korreliert. Dabei handelte es sich um zwei Tests, mit deren Hilfe die Konzentration der BALP (Ostase und Opus) und um einen Test (Alkphase-B), mit dessen Hilfe die Aktivität der BALP bestimmt wurde.

Innerhalb dieses Testvergleichs korrelierten die Tests Ostase und Alkphase B signifikant miteinander. Diese signifikante Korrelation ließ sich in der Literatur durch eine Arbeit von *GOMEZ et al. (1995)* belegen, die ebenfalls einen immunradiometrischen Test und einen Test zur Bestimmung der Aktivität der BALP vergleichend untersuchten.

Alle Tests wiesen eine geringe Sensitivität auf. Der Test Opus erzielte dabei mit 25 % die größte Sensitivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Die Tests Alkphase B und Ostase folgten mit Sensitivitäten von 21 % und 12,5 %. Die für den Test Ostase ermittelte Sensitivität steht im Kontrast zu Ergebnissen, die beispielsweise *REALE et al. (1994)* bei Messungen der Knochenalkalischen Phosphatase mit demselben Test ermittelten. Diese Autoren kamen auf eine Sensitivität für Skelettmetastasen von 78,6 %. Auch *LORENTE und MOROTE (1994)* sowie *COOPER et al. (1994)* wiesen eine höhere Sensitivität des immunometrischen Tests (64,5 % und 40 %) bei der Erkennung von Knochenmetastasen nach. *WESTERHUIS und DELAERE (1997)* fanden für den Test Alkphase-B ebenfalls eine weitaus höhere als in dieser Studie vorgefundene Sensitivität (79 %) bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Der sensitivste Test dieses Testvergleichs, der Test Opus, war mit einem Anschaffungspreis von 6 DM auch am preiswertesten. Die Kosten für die Tests Alkphase-B und Ostase betragen dagegen 11 und 25 DM.

Die BALP lag mit einer Sensitivität von 31 % hinter den Serumtumormarkern CA 15-3 (50 %) und CEA (37 %), allerdings knapp vor der AP (28 %). Die geringere Sensitivität der BALP im Vergleich mit den Serumtumormarkern fand ihre Bestätigung in einer Arbeit von *Stieber et al. (1992)*. Diese Autoren sowie *PLEBANI et al. (1996)* ermittelten

wie in dieser Arbeit einen Sensitivitätsnachteil der BALP gegenüber der AP, der allerdings deutlicher ausgeprägt war (52 % vs. 67 % und 64 % vs. 84 %).

Andere Autoren ermittelten dagegen eine identische Sensitivität und Spezifität beider Laborparameter (*PLEBANI et al., 1996; WESTERHUIS und DELAERE, 1997*). *MAYNE et al. (1987)* konnten ebenfalls keinen Spezifitätsunterschied zwischen BALP und AP nachweisen. Innerhalb dieser Arbeit wies die BALP eine geringere Spezifität (90 %) als die Laborparameter CEA und AP auf. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu einer Arbeit von *STIEBER et al. (1992)*, die für die BALP eine höhere Spezifität gegenüber den Laborparametern CEA und AP beschrieben.

Die niedrige Sensitivität der BALP konnte in keiner der oben genannten Arbeiten bestätigt werden. Diese sowie weitere Autoren (*BERRUTI et al., 1995; WOLFF et al., 1996*) fanden Sensitivitäten der BALP zwischen 42 % und 64 %. Eine im Verhältnis zu dieser Arbeit geringere Sensitivität (10 %) ermittelten dagegen *DEMERS et al. (1995)* in ihrer Studie.

Die meisten der in diesem Abschnitt zitierten Autoren fanden eine höhere Spezifität der BALP. *STIEBER et al. (1992)* und *ZANINOTTO et al. (1995)* ermittelten dagegen eine geringere Spezifität der BALP.

Innerhalb der Querschnittstudie wurden die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA auf ihre Fähigkeit untersucht, Knochenmetastasen über einen pathologischen Anstieg der Meßwerte früher als die bildgebenden Verfahren (Knochenszintigraphie und Röntgen) anzuzeigen. Im Gegensatz zu Arbeiten von *MARCHEI et al. (1995)* und *OREMEK et al. (1997)* fanden die pathologischen Laborbefunde der BALP (n = 13) innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraumes von 32 Monaten keine Bestätigung durch die bildgebenden Verfahren. Die obengenannten Autoren beobachteten bei 85 % der Patienten (11/13; *MARCHEI et al., 1995*) sowie bei 30 % der Patienten (6/20; *OREMEK et al., 1997*) einen dem positiven Befund der Knochenszintigraphie vorausgehenden pathologischen Anstieg der BALP. *MARCHEI et al. (1995)* und *REALE et al. (1995)* ermittelten dabei einen mittleren Zeitabstand zwischen pathologischem Laborbefund der BALP und folgendem Knochenmetastasennachweis im Skelettszintigramm von 4,5 und 3,5 Monaten. Auch die pathologischen Laborbefunde von AP (n = 9) und CEA (n = 3) konnten innerhalb der mittleren Beobachtungszeiträume von 38 und 23 Monaten durch keinen Nachweis von Knochenmetastasen in den

bildgebenden Verfahren bestätigt werden. Zur Diskussion dieser Ergebnisse wurden in der Literatur keine entsprechenden Arbeiten vorgefunden. Bei 10 % der Patientinnen (n = 20) ging ein pathologischer Befund des CA 15-3 einem positiven Knochenmetastasenbefund der bildgebenden Verfahren in einem mittleren Zeitabstand von 27 Monaten voraus. Eine Arbeit von *MARCHEI et al. (1995)* zeigte dagegen, daß ein pathologischer Anstieg des CA 15-3 bei 85 % der Patientinnen (n = 13) dem Nachweis von Knochenmetastasen im Skelettszintigramm im Mittel um 4,5 Monate vorausging.

Im Rahmen der Longitudinalstudie wurden die 4 Laborparameter auf ihre Wertigkeit als Verlaufsparemeter zur Erfolgsbeurteilung der Therapie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen untersucht. Unter der Therapie kam es knochenszintigraphisch bei keiner der Patientinnen zu einer Remission. 3 Patientinnen wiesen eine Progression und 6 Patientinnen keine Veränderung ihrer Skelettmetastasierung auf. Als einziger Parameter bestätigte dabei das CA 15-3 bei 66,7 % (2/3) der Patientinnen durch einen pathologischen Anstieg im Verlauf die Progression. Dieses Ergebnis findet seine Bestätigung in einer Arbeit von *HAYES et al. (1989)*, in der das CA 15-3 bei 76 % der Patientinnen (n = 21) mit einer Progression der Erkrankung korrelierte. Als Voraussetzung galt dabei ein Anstieg dieses Tumormarkers um mindestens 50 %. *BLIJLEVENS et al. (1995)* fanden dagegen bei 81 % der Patientinnen mit Skelettmetastasen (n = 32) einen pathologischen Anstieg bei Progression der Erkrankung. *HAYES et al. (1989)* beobachteten bei stabiler Skelettmetastasierung bei 59 % der Patientinnen (n = 27) im Verlauf konstant pathologische Werte des CA 15-3. Dieses deckt sich mit dem in dieser Arbeit vorgefundenen Wert des CA 15-3 (50 %). Allerdings kam es bei 33 % der Patientinnen mit stabiler Skelettmetastasierung (n = 2) im Verlauf zu einer Normalisierung der Meßwerte des CA 15-3. *MONTRAVERS et al. (1997)* wiesen ebenfalls bei 27 % (6/22) der Patientinnen trotz Normalbefund des CA 15-3 knochenszintigraphisch Knochenmetastasen nach. Diese Rate falsch negativer Laborbefunde unterstreicht die Wichtigkeit der kombinierten Anwendung von bildgebenden Verfahren und Tumormarkern (CA 15-3) zur Bewertung des Therapieerfolges. Zu dieser Schlußfolgerung kam auch *CROMBACH (1998)*, der in seiner Arbeit auf paradoxe Veränderungen sowie die insuffiziente Konkordanz der Tumormarker zur Tumormarklast bei 20 – 30 % der Frauen mit Mammakarzinom berichtete. Der Wert der AP, BALP und CEA zur Beurteilung einer Progression oder unveränderten

Skelettmetastasierung war im Vergleich mit dem CA 15-3 gering. Dieses steht im Einklang mit Arbeiten von *BERRUTI et al. (1993)*, *COLEMAN et al. (1988)* und *BLIJLEVENS et al. (1995)*, die diese Parameter ebenfalls nicht zur Beurteilung von Progression oder stabiler Knochenmetastasierung empfehlen. Im Gegensatz dazu beschrieben *MARTINETTI et al. (1997)* eine signifikante Korrelation der BALP bei Progression einer Skelettmetastasierung sowie bei unveränderten Skelettmetastasen (stabile Erkrankung).

Die Kombination der Laborparameter führte im Gesamtbild zu einem Anstieg der Sensitivität und zu einem Abfall der Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Mehrfachkombinationen, an denen die Serumentumormarker CEA und CA 15-3 beteiligt waren, zeigten sich sensitiver gegenüber den anderen Parameterkombinationen.

Innerhalb der Zweifachkombinationen wurde für die Kombination aus CA 15-3 und CEA die höchste Sensitivität (71 %) ermittelt. *ZANCO et al. (1989)* definierten wie in dieser Arbeit eine Parameterkombination als pathologisch, wenn mindestens ein Parameter einen pathologischen Anstieg aufwies. Sie bestätigten mit einem Wert von 69 % die Sensitivität der Kombination aus CA 15-3 und CEA. *ENGEL et al. (1988)* forderten dagegen einen pathologischen Anstieg beider Laborparameter und kamen auf eine weitaus niedrigere Sensitivität (38 %). Die Zweifachkombinationen, an denen die AP beteiligt war, wiesen die geringsten Sensitivitäten aller Parameterkombinationen auf. Für die Kombinationen aus AP und CEA mit 91 % und BALP und CEA mit 89 % wurden die höchsten Spezifitäten aller Zweifachkombinationen bestimmt.

Die Literatur bot zur Diskussion der Zweifachkombinationen der AP sowie zur vergleichenden Diskussion der Zweifachkombinationen nur wenige Daten, mit Ausnahme einer Arbeit von *STIEBER et al. (1992)*, die BALP mit CA 15-3 und CEA kombinierten sowie einer Studie von *RITZKE et al. (1998)*, die die Wertigkeit von AP und BALP in Kombination untersuchten. Dabei erwies sich bei *STIEBER et al. (1992)* wie in dieser Arbeit die Kombination aus CA 15-3 und BALP gegenüber der Kombination aus CEA und BALP als sensitiver, bei allerdings geringerer Spezifität. *RITZKE et al. (1998)* fanden in ihrer Studie eine nur gering höhere Sensitivität der Kombination aus AP und BALP, wobei auch hier eine niedrigere Spezifität als in dieser Arbeit beobachtet wurde.

Die Kombination von mehr als 2 Laborparametern führte zu einem Sensitivitätsanstieg und zu einem Abfall der Spezifität gegenüber den Zweifachkombinationen. Die Mehrfachkombinationen der BALP zeigten die höchsten Sensitivitäten aller Parameterkombinationen. Die Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA sowie die Kombination aller 4 Laborparameter führte zur gleichen Sensitivität (73 %) bei allerdings höherer Spezifität der Dreifachkombination. *STIEBER et al. (1992)* und *RITZKE et al. (1998)* bestätigten den Sensitivitätsgewinn und Spezifitätsverlust der Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA gegenüber den Zweifachkombinationen der BALP mit den Serumentumormarkern CA 15-3 und CEA. *RITZKE et al (1998)* kamen bei Kombination aller 4 Laborparameter mit 85 % auf eine höhere als in dieser Arbeit vorgefundenen (73 %) Sensitivität. Der Sensitivitätsgewinn ging allerdings auch hier mit einem Spezifitätsverlust einher.

Die Wertigkeit laborchemischer Parameter bei der Erkennung von Knochenmetastasen wird primär durch die Validitätsparameter Sensitivität und Spezifität bestimmt. Im allgemeinen sollte ein Laborparameter, um als Screening-Parameter Anerkennung zu finden, mindestens eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 90 % aufweisen. Die Forderung nach einer hohen Spezifität erklärt sich aus der Tatsache, daß falsch positive Ergebnisse bei der Erkennung von Knochenmetastasen eine Reihe von abklärenden Untersuchungen zur Folge haben. Diese beunruhigen die Patientinnen und schränken damit deren Lebensqualität ein.

Weder die Serumentumormarker CA 15-3 und CEA noch die BALP oder die AP konnten den oben genannten Validitätsanspruch erfüllen. Bei einer vergleichenden Betrachtung dieser 4 Laborparameter zeigte das CA 15-3 das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen, gefolgt von CEA, BALP und AP. Diese Reihenfolge ist von Interesse bezüglich des kostengünstigen Einsatzes der Laborparameter in der Diagnostik von Knochenmetastasen. So kostet die Bestimmung der AP (ohne Personalkosten) pro Patient 0,09 DM, die Bestimmung der BALP dagegen mindestens 6 DM.

Durch die Kombination der Laborparameter kam es zu einem Anstieg der Sensitivität bei der Erkennung von Knochenmetastasen. Dieser Umstand weist auf den Vorteil der Kombination von Laborparametern gegenüber der Einzelparameterbestimmung hin.

Aber auch die Parameterkombinationen konnten die oben genannten Validitätskriterien nicht erfüllen.

Die Kombination aus allen 4 Laborparametern, die Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA sowie die Kombination aus CA 15-3 und CEA wiesen das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen auf. Aufgrund der höheren Spezifität zeichnete sich ein Vorteil für die Kombination aus CA 15-3 und CEA ab. Diese Zweifachkombination wies mit 18 DM gegenüber den anderen beiden Parameterkombinationen auch die niedrigsten Kosten pro Patientenprobe (ohne Personalkosten) auf. Dennoch sollten die Serumentumormarker CA 15-3 und CEA mit der BALP kombiniert werden, da beide Serumentumormarker ebenfalls bei anderen malignen oder entzündlichen Erkrankungen pathologisch erhöht vorliegen können (*LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1975; SEKINE et al., 1985*).

Zur Klärung der Frage, inwieweit sich die Skelettszintigraphie als invasives Verfahren zur Diagnostik von Knochenmetastasen durch die Bestimmung der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA oder der Kombinationen aus ihnen ersetzen läßt, ist eine vergleichende Betrachtung der Sensitivität und Spezifität notwendig.

Die Literatur beschreibt für die Skelettszintigraphie hohe Sensitivitäten für das Erkennen von Knochenmetastasen (*CRIPPA et al., 1992; KAMBY et al., 1993; THERIAULT und HORTOBAGYI, 1992*). Demgegenüber steht eine geringe Spezifität (*HÖLZEL und THIEME, 1986; Kamby et al., 1993; PEREZ et al., 1983*). Weder die Laborparameter noch die Laborparameterkombinationen konnten in dieser Arbeit eine entsprechende Sensitivität erreichen. Allerdings bewiesen sie gegenüber diesem bildgebenden Verfahren eine höhere Spezifität beim Ausschluß von Knochenmetastasen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die in dieser Studie untersuchten Laborparameter und Laborparameterkombinationen keine Alternative gegenüber der Skelettszintigraphie bei der Diagnostik und zur Verlaufsbeobachtung von Knochenmetastasen darstellen. Allerdings können diese innerhalb der Mammatumor-Nachsorge bei einem klinisch und anamnestisch gestellten Knochenmetastasenverdacht aufgrund ihrer besseren Spezifität die Skelettszintigraphie

bei der Diagnosefindung sinnvoll ergänzen. Für diesen Zweck wäre eine kombinierte Bestimmung der Laborparameter BALP, CA 15-3 und CEA sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist in den Ländern der westlichen Hemisphäre die häufigste bösartige Geschwulst der Frauen. Häufig treten Metastasen in Skelett, Leber, Lunge, Pleura und Ovarien auf, wodurch die Überlebensdauer und die Lebensqualität der Patientinnen eingeschränkt wird. Skelettmetastasen stellen die häufigste Metastasierungsform des Mammakarzinoms dar. Sensitivste Methode, um Skelettmetastasen zu diagnostizieren, ist die Skelettszintigraphie, die innerhalb der Mammatumornachsorge einen festen Platz einnimmt. Dieses Verfahren weist allerdings den überwiegenden Teil der Skelettmetastasen im symptomatischen Stadium nach. Dieser Umstand sowie die geringe Spezifität dieses Verfahrens erklären, daß der Einsatz der Skelettszintigraphie von vielen Autoren nur bei klinisch geäußertem Verdacht einer Skelettmetastasierung empfohlen wird.

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob die biochemischen Laborparameter knochenalkalische Phosphatase (BALP), alkalische Phosphatase (AP), carbohydrates Antigen 15-3 (CA 15-3) oder carcinoembryonales Antigen (CEA) bei der Erkennung von Knochenmetastasen eine Alternative zum invasiven und zeitaufwendigen Verfahren der Skelettszintigraphie darstellen können.

Ein Schwerpunkt war die Suche nach dem diagnostisch effektivsten Laborparameter. Ein weiterer Schwerpunkt galt der Bewertung von Kombinationen der oben genannten Laborparameter. Im Rahmen der Bestimmung der BALP wurden 3 Tests miteinander verglichen.

Befunde der Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA wurden bei 155 Patientinnen mit Mammakarzinom zu einem Zeitpunkt (Querschnittstudie) und bei 46 Patientinnen im Verlauf (Longitudinalstudie) erhoben. Im Rahmen der Bestimmung der BALP wurde an einem Kollektiv von 12 knochenmetastasenpositiven Patientinnen dieses Enzym mit 4 verschiedenen Testverfahren gemessen, wobei nur 3 Tests auswertbare Daten erbrachten. Sowohl für die einzelnen Laborparameter als auch für die Laborparameterkombinationen wurde aus beiden Studien eine Gesamtsensitivität und Gesamtspezifität ermittelt. Für die verschiedenen Testverfahren zur Bestimmung der BALP errechnete der Verfasser eine Gesamtsensitivität.

Die einzelnen Laborparameter wiesen eine geringe Sensitivität ($< 51\%$) bei der Erkennung von Knochenmetastasen auf, bei allerdings hoher Spezifität ($\geq 85\%$). Das CA 15-3 zeigte dabei das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen.

Die Laborparameter BALP, AP und CEA spielten bei der Früherkennung von Knochenmetastasen keine Rolle. Nur das CA 15-3 konnte bei 10 % der untersuchten Patientinnen Knochenmetastasen durch einen pathologischen Anstieg schon zeitlich vor den bildgebenden Verfahren anzeigen.

Allein das CA 15-3 kann zur Therapiebeurteilung bei knochenmetastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit den bildgebenden Verfahren einen wertvollen Beitrag leisten. Weder BALP noch CEA und AP korrelierten mit der gleichen Signifikanz wie dieser Tumormarker mit Progression und stabiler Erkrankung bei eingetretener Knochenmetastasierung.

Die Kombination von mindestens 2 Laborparametern erbrachte einen deutlichen Anstieg der Sensitivität. Trotz einer niedrigeren Spezifität ist die kombinierte Bestimmung der Laborparameter gegenüber der Einzelwertbestimmung zu bevorzugen. Am sichersten wies eine Kombination aus BALP, CA 15-3 und CEA Knochenmetastasen nach. Der Testvergleich zur Bestimmung der BALP erbrachte eine geringe diagnostische Effektivität aller 3 Tests. Dabei bewies der Test Opus die größte Effizienz.

Schlußfolgernd läßt sich feststellen, daß weder die Laborparameter BALP, AP, CA 15-3 und CEA noch deren Laborparameterkombinationen das Verfahren der Skelettszintigraphie ersetzen können. Der Tumormarker CA 15-3 erweist dabei die größte Signifikanz bei der Erkennung von Knochenmetastasen sowie als Verlaufparameter zur Therapiebeurteilung. Es läßt sich ein Vorteil der kombinierten Bestimmung gegenüber der Bestimmung einzelner Laborparameter herausarbeiten. Am ehesten kann eine kombinierte Bestimmung der Laborparameter BALP, CA 15-3 und CEA bei einem klinisch geäußerten Knochenmetastasenverdacht die Skelettszintigraphie sinnvoll ergänzen. Bezüglich des Testvergleiches zur Bestimmung der BALP bedarf es weiterer Studien an größeren Patientenkollektiven, um für den Kliniker relevante Aussagen treffen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Amico, S.; Liehn, J.C.; Desoize, B.; Larbre, H.; Deltour, G.; Valeyre, J.:
Comparison of phosphatase isoenzymes PAP and PSA with bone scan in patients with prostate carcinoma.
Clin Nucl Med 16 (1991), 643-648
2. Aydiner, A.; Topuz, E.; Disci, R.; Yasasever, V.; Dincer, M.; Dincol, K.; Bilge, N.:
Serum tumor markers for detection of bone metastasis in breast cancer patients.
Acta Oncol 33 (1994), 181-186
3. Berndt, L.A.; Sieber, E.; Berndt, R.:
Morbidity and Mortality of malignant neoplasms of the breast.
Zeitschr Ärztliche Fortbildung 73 (1979), 1123-1129
4. Berruti, A.; Torta, M.; Piovesan, A.; Raucci, C.A.; Orlandi, F.; Panero, A.:
Biochemical picture of bone metabolism in breast cancer patients with bone metastases.
Anticancer Res 15 (1995), 2871-2876
5. Berruti, A.; Osella, G.; Raucci, C.A.; Roncari, A.; Dogliotti, L.:
Transient increase in total serum alkaline phosphatase predicts radiological response to systemic therapy in breast cancer patients with osteolytic and mixed bone metastases.
Oncology 50 (1993), 218-221
6. Blijlevens, N.M.; Oosterhuis, W.P.; Oosten, H.R.; Mulder, N.H.:
Clinical value of TPS, CEA and CA 15-3 in breast cancer patients.
Anticancer Res 15 (1995), 2711-2716
7. Body, J.J.; Dumon, J.C.; Gineyts, E.; Delmas, P.D.:
Comparative evaluation of markers of bone resorption in patients with breast cancer-induced osteolysis before and after bisphosphonate therapy.
Br J Cancer 75 (1997), 408-412

8. Bohmert, H.; Eiermann, W.; von Hesler, F.W.; Drzeska, W.; Willich, N.; Lindner, H.:
Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms.
In: Schriftenreihe des Tumorzentrum München mit Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge onkologischer Erkrankungen; Tumorzentrum München (1991), 11-28
9. Broyn, J.; Froyen, T.:
Evaluation of routine follow-up after surgery for breast carcinoma.
Acta Chem Scand 148 (1982), 401-404
10. Brule, G.:
Co-operative clinical study of 178 patients treated with "Novaldex".
In: The hormonal control of breast cancer.
Hrsg: Brule, G.
ICI Pharmaceutical Division Ltd Alderly Park, Macclesfield, Cheshire (1978), 35-39
11. Burlina, A.; Rubin, D.; Secchiero, S.; Sciacovelli, L.; Zaninotto, M., Plebani, M.:
Monitoring skeletal cancer metastases with the bone isoenzyme of tissue unspecific alkaline phosphatase.
Clin Chem Acta 226 (1994), 151-158
12. Caffier, H.; Brandau, H.:
Serum tumor markers in metastatic breast cancer and course of disease.
Cancer Detect Prev 6 (1983), 451
13. Carey, P.O.; Lippert, M.C.:
Treatment of painful prostatic bone metastases with oral etidronate disodium.
J Urol 32 (1988), 403-407

14. Coleman, R.E.; Mashiter, G.; Whitaker, K.B.; Moss, D.W.; Rubens, R.D.; Fogelman, I.:
Bone scan flare predicts succesful systemic therapy for bone metastases.
J Nucl Med 29 (1988), 1354-1389

15. Coleman, R.E.; Rubens, R.D.:
Bone metastases and breast cancer.
Cancer Treat Rev 12 (1985), 251-270

16. Coleman, R.E.; Whitaker, K.B.; Moss, D.W.; Mashiter, G., Fogelman, I.; Rubens, R.D.:
Biochemical prediction of response of bone metastases to treatment.
Br J cancer 58 (1988), 205-210

17. Cooper, E.H.; Forbes, M.A.; Hancock, A.K.; Parker, D.; Laurence, V.:
Serum bone alkaline phosphatase and CA 549 in breast cancer with bone metastases.
Biomed Pharmacother, 46 (1992), 31-36

18. Cooper, E.H.; Purves, D.A.; Yerna, M.J.:
Tandem Ostase - An IRMA for bone alkaline phosphatase evaluated in breast and prostate cancer.
In: Current tumor diagnosis: applications, clinical relevance, research, trends, cancer of the lung – state and trends in diagnosis and therapy.
Hrsg: Klapdor, R.
Zuckerschwerdt München, Bern, Wien, New York, (1994)

19. Creutzig, H.:
Bedeutung der Knochenszintigraphie für die Nachsorge des Mammakarzinoms.
Deutsche Med Wochenschrift 111 (1986), 1860-1861

20. Crippa, F.; Bombardieri, E.; Seregini, E.; Castellani, M.R.; Gasparini, M.; Maffioli, L.; Pizzichetta, M.; Buraggi, G.L.:
Single determination of CA 15-3 and bone scintigraphy in the diagnosis of skeletal metastases of breast cancer.
J Nucl Med, 36 (1992), 52-55

21. Crivellari, D.; Price, K.N.; Hagen, M.; Goldhirsch, A.; Gelber, R.D.; Castiglione, M.; Coates, A. S.; Rudenstam, C.M.; Collins, J.; Lindtner, J.:
Routine tests during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer.
Ann Oncol, 6 (1995), 769-776

22. Crombach, G.:
Überlegungen zum rationellen Einsatz von Tumormarkern beim Mammakarzinom.
Schweiz Rundsch Med Prax, 87 (1998), 589-594

23. Demers L.M.; Costa, L.; Chinchilli, V.M.; Gaydos, L.; Curley, E.; Lipton, A.:
Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease.
Clin Chem 41 (1995), 1489-1494

24. De Waard, F.:
Epidemiology of breast cancer – a review.
Cancer Clin Oncol 19 (1983), 1671-1676

25. Davies, J.; Trask, C.; Souhami, R.L.:
Effect of mithramycin on widespread painful bone metastases in cancer of the breast.
Cancer Treat Rep 63 (1979), 1835-1838

26. Desoize, B.; Veiler, V.; Pourny, C.; Comoe, L.; Jardillier, J.C.:
Isoenzymes of alkaline and acid phosphatases as bone metastasis marker in breast cancer patients.
Anticancer Res 9 (1989), 1105-1109

27. Desoize, B.; Pourny, C.; Amico, S.; Larbre, H.; Jardillier, J.C.:
Evaluation de deux isoenzymes seriques des phosphatases comme marqueurs
des metastases osseuses.
Bull Cancer (Paris) 77 (1991), 1211-1221

28. Diel, I.J.; Costa, S.D.; Kaufmann, M.; Schmid, H.; Bastert, G.:
Systemische Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms (OMM).
In: Knochenmetastasen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.
Hrsg.: Wüster, C.; Ziegler, R.
Zuckerschwerdt, München, Bern, Berlin

29. Ebeling, K.; Nischan, P.:
Mammakarzinom-Epidemiologie und Prävention.
Zeitschr Ärztliche Fortbildung 85 (1991), 956

30. Engel, K.; Schmid, H.; Hanke, J.; Kaufmann, M.; Müller, A.:
CA 15-3 und CEA als Tumormarker zur Rezidivdiagnostik beim Mammakarzinom.
Geburtsh Frauenheilk 48 (1988), 309-312

31. Fleisch, H.:
Bisphosphonate bei Knochenerkrankungen.
H. Huber Verlag, Bern (1997)

32. Francini, G.; Montagnani, M.; Petrioli, R.; Paffetti, P.; Marsili, S.; Leone, V.:
Comparison between CEA, TPA, CA 15/3 and hydroxyproline, alkaline
phosphatase, whole body retention of ^{99m}Tc MDP in the follow-up of bone
metastases in breast cancer.
Int J Biol Markers 5 (1990), 65-72

33. Galasko, C.S.B.:
Skeletal metastases and mammary cancer.
Ann R Coll Surg Engl 50 (1972), 3-28

34. Galasko, C.S.B.:
The pathological basis for skeletal scintigraphy.
J Bone Joint Surg Br 57-B (1975), 353-359

35. Gang, Y.; Adachi, T.; Ohkura, H.; Yamamoto, H.; Mizuguchi, Y.; Abe, K.:
CA 15-3 is present as a novel tumor marker in the sera of patients with breast cancer and other malignancies.
Gan To Kagaku Ryoho (Jap J Cancer Chemother) 12 (1985), 2379-2386

36. Gerber, B.; Wilken, H.:
Nachsorge beim Mammakarzinom.
Ärztebl Mecklenburg-Vorpommern 12 (1992), 1250-1258

37. Go, V.L.:
Carcinoembryonales antigen: Clinical application.
Cancer 37 (1976), 562-566

38. Goldenberg, D.M.; Neville, M.; Carter, A.C.:
CEA (carcinoembryonic antigen): its role as a marker in the management of cancer.
J Cancer Clin Oncol 101 (1981), 239-242

39. Gomez, B.J.; Ardakani, S.; Ju, J.; Jenkins, D.; Cerelli, M.J.; Daniloff, G.Y.;
Kung, V.T.:
Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum.
Clin Chem 41 (1995), 1560-1566

40. Harris, J.; Hellmann, S.:
Observations on survival curve analysis with particular reference to breast cancer treatment.
Cancer 57 (1986), 925-928

41. Harris, H.:
The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know.
Clin Chim Acta 186 (1989), 133
42. Hasert, V.:
Diagnostische Verfahren zur Ergänzung der Mammographie.
Z ärztl Fortbild 85 (1991), 1001-1006
43. Hayes, F.; Zurawsky, V.R.; Kufe, D.W.:
Comparison of circulating CA 15-3 and carcinoembryonic antigen levels in
patients with breast cancer.
J Clin Oncol 4 (1986), 1542-1550
44. Hellriegel, K.P.; Schulz, K.D.:
Nachsorge bei Mammakarzinom-Patientinnen. Empfehlungen einer Konsensus-
Tagung, Berlin 23. - 24.02. 1995.
Oncology 1 (1995), 405-412
45. Höffken, K.; Kempf, H.; Miller, A.A.; Miller, B.; Schmidt, C.G.; Faber, P.;
Kley, H.K.:
Aminoglutethimide without hydrocortisone in the treatment of postmenopausal
patients with advanced breast cancer.
Cancer Treat Rep 70 (1986), 1153-1157
46. Hossfeld, K.; Kleeberg, U.R.:
Gedanken zur Nachsorge bei Patientinnen mit Mammakarzinom.
Deutsches Ärztebl 90 (1993), 437-439
47. Hölzel, D.; Thieme, C.H.:
Die Skelettszintigraphie in der Nachsorge des Mammakarzinoms. Statistische
und epidemiologische Gesichtspunkte.
Deutsche Med Wsch 111 (1986), 1191-1199

48. Hortobagyi, G.N.; Libshitz, H.I.; Seabold, J.E.:
Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic and scintigraphic evaluation of response to therapy.
Cancer 53 (1984), 577-582

49. Horton, J.:
Follow-up of breast cancer patients.
Cancer 53 (1984), 790-797

50. Kamby, C.; Vejborg, I.; Daugard, S.; Guldhammer, B.; Dirksen, H.; Rossing, N.:
Clinical and radiologic characteristics of bone metastases in breast cancer.
Cancer 60 (1987), 2524-2531

51. Kamby, C.; Egsmose, C.; Söletormos, G.; Dombernowsky, P.:
The diagnostic and prognostic value of serum bone Gla protein (osteocalcin) in patients with recurrent breast cancer.
Scand J Clin Lab Invest 53 (1993), 439-446

52. Khandekar, J. D.:
Recommendations on follow-up of breast cancer patients following primary therapy.
Sem Surg Oncol 12 (1996), 346-351

53. Kleist, v. S.:
Die Rezidiverkennung von Mammakarzinomen mit Hilfe von Tumormarkerbestimmungen.
In: Aktuelle Aspekte in der Diagnostik des Mammakarzinoms.
Hrsg: Jonat, W.
Bücherei des Frauenarztes 31 (1989), 57

54. Kloskowski, S.; Ebeling, K.:
Nutzen der monatlichen Selbstuntersuchung der Brust für die Früherkennung des Mammakarzinoms.
Arch Geschwulstforsch 60 (1990), 377-382
55. Kreienberg, R.:
Allgemeine und spezifische Laborparameter im Rahmen der Tumornachsorge bei gynäkologischen Malignomen und bei Mammakarzinomen.
Gynäkologe 22 (1989), 55-62
56. Lamerz, R.; Fateh-Moghadam, A.:
Carcinofetale Antigen. II. Carcinoembryonales Antigen (CEA).
Klin Wochenschr 53 (1975), 193-203
57. Langlands, A.; Pocock, S.; Kerr, G.; Gore, S.M.:
Long-term survival of patients with breast cancer: a study of the curability of the disease.
Br Med J 2 (1979), 1247-1251
58. Leonhardt, A.:
Konzeption der programmierten und standardisierten Mammakarzinom-Nachsorge.
Münch Med Wochenschr 118 (1976), 297-302
59. Lerner, H.J.; Band, P.R.; Israel, L.; Leung, B.S.:
Phase II study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer.
Cancer Treat Rep 60 (1976), 1431-1435
60. Liberati, A.:
The GIVIO trial on the impact of follow-up care on survival and quality of life in breast cancer patients.
Ann Oncol 6 (1995), 41-46,

61. Loprinzi, C.L.; Ahmann, D.L.:
Carcinoembryonic antigen. A routine test in patients with breast carcinoma ?
Arch Int Med 146 (1986), 2125-2126
62. Lorente, J.A.; Morote, J.:
Behavior of bone alkaline phosphatase (BAP) determined with
immunoradiometric assay in metastatic prostate cancer.
Int J Biol Markers 9 (1994), 145
63. Mackintosh, J.; Simes, J.; Raghavan, D.; Pearson, B.:
Prostatic cancer with bone metastases: serum alkaline phosphatase (SAP) as a
predictor of response and the significance of the SAP "flare".
Br J Urol 66 (1990), 88-93
64. Marchai, P.; Santini, D.; Bianco, V.; Chiodini, S.; Reale, M. G.; Simeoni, F.;
Marchei, G. G.; Vecchione, A.:
Serum ostease in the follow-up of breast cancer patients.
Anticancer Res 15 (1995), 2217-2222
65. Martinetti, A.; Bajetta, E.; Seregini, E.; Zilembo, N.; Ferrari, L.; Noberasco, C.;
Massaron, S.; Rimassa, L.; Bombardieri, E.:
Serum markers of bone metastases in postmenopausal breast cancer patients
treated with formestane.
Tumour Biol 18 (1997), 197-205
66. Mayne, P.D.; Thakar, S.; Rosalki, S.B.; Foo, A.Y.; Parbhoo, S.:
Identification of bone and liver metastases from breast cancer by measurement of
plasma alkaline phosphatase isoenzyme activity.
J Clin Pathol 40 (1987), 398-403
67. Mc Comb, R.B.; Bowers, G.N.; Posen, S.:
Alkaline Phosphatase.
Plenum Press, New York, (1979)

68. Miller, A.B.; Bulbrook, R.D.:
UICC multidisciplinary project on breast cancer: The epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer.
Int J Cancer 37 (1986), 173-177
69. Möbus, V.; Kreienberg, R.:
Aktuelle Tumormarker beim Mammakarzinom.
In: Aktuelle Aspekte in der Diagnostik des Mammakarzinoms.
Hrsg: Jonat, W.
Bücherei des Frauenarztes 31 (1989), 62
70. Montravers, F.; Younsi, N.; Rousseau, C.; Philippe, C.; Seddiki, M.; Uzan, S.; Izrael, V.; Talbot, JN:
Comparison of bone scanning and CA 15-3 serum concentration in the follow-up of breast cancer.
Anticancer Res 17 (1997), 1683-1686
71. Murray, R.M.; Pitt, P.:
Medical adrenalectomy in patient with advanced breast cancer resistant to anti-oestrogen treatment.
Breast Cancer Res Treat 1 (1981), 91-95
72. Oremek, G.M.; Kramer, W.; Seiffert, U.B.; Jonas, D.:
Diagnostic value of skeletal AP and PSA with respect to skeletal scintigram in patients with prostatic disease.
Anticancer Res 17 (1997), 3035-3036
73. O'Mara, R.E.:
Skeletal scanning in neoplastic disease.
Cancer 37 (1976), 480-486
74. Ormiston, M. C.; Timoney, A. G.; Qureshi, A. R.:
Is follow up of patients after surgery for breast cancer worthwhile?
J R Soc Med 78 (1985), 920-921

75. Pandya, K.J.; Mc Fadden, E.T.; Kalish, L.A.; Tormey, D.C.; Taylor, S.G.; Falkson, G.:
A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group Adjuvant Chemotherapy Trials for breast cancer. A preliminary report.
Cancer 55 (1985), 202-205
76. Panigrahi, K.; Delmas, P.D.; Singer, F.; Ryan, W.; Reiss, O.; Fisher, R.; Miller, P.D.; Mizrahi, I.; Darte, C.; Kress, B.C.:
Characteristics of a two-site immunoradiometric assay for human skeletal alkaline phosphatase in serum.
Clin Chem 40 (1994), 822-828
77. Paterson, C.R.; Robins, S.P.; Horobin, J.M.; Preece, P.E.; Cuschieri, A.:
Pyridinium crosslinks as markers of bone resorption in patients with breast cancer.
Br J Cancer 64 (1991), 884-886
78. Paulick, R.; Caffier, H.:
Klinische Bedeutung erhöhter CEA-Werte in der Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom.
Geburtsh Frauenheilk 45 (1985), 774-779
79. Paulick, R.; Caffier, H.; Paulick, M.:
Comparison of serum CEA, PHI, and TPA as tumor markers in breast cancer patients.
Cancer Detect Prev 10 (1987), 197-203
80. Pedrazzini, A.; Gelber, R.; Isley, M.; Castiglione, M.; Goldhirsch, A.:
First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer.
J Clin Oncol 4 (1986), 389-394

81. Perez, D.J.; Powles T.J.; Milan, J.; Gazet, J.C.; Ford, H.T.; Mc Cready, V.R.:
Detection of breast carcinoma metastases in bone: relative merits of X-rays and skeletal scintigraphy.
Lancet 2 (1983), 613-616

82. Piovesan, A.; Berruti, A.; Torta, M.; Cannone, R.; Sperone, P.; Panero, A.; Gorzegno, G.; Termine, A.; Dogliotti, L.; Angeli, A.:
Comparison of assay of total and bone-specific alkaline phosphatase in the assessment of osteoblast activity in patients with metastatic disease.
Calcif Tissue Int 61 (1997), 362-369

83. Plebani, M.; Bernadi, D.; Zaninotto, M.; de Paoli, M.; Secchiero, S.; Sciacovelli, L.:
New and traditional serum markers of bone metabolism in the detection of skeletal metastases.
Clin Biochem 29 (1996), 67-72

84. Possinger, K.; Wilmanns, W.:
Palliative Therapieführung zur Hemmung der Tumorprogression bei Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen.
Internist (1993) 34: 340-350

85. Powels, T.J.:
Advanced breast cancer-new approaches to treatment: a review.
Eur J Cancer Clin Oncol 21 (1988): 95-98

86. Preiss, J; Dornoff, W.; Hagmann, F.G.; Schmieder; A.:
Mammakarzinom.
In: Empfehlungen zur Therapie.
Hrsg.: Onkologische Arbeitsgemeinschaft Saar-Pfalz-Mosel-e.V.
Onkologie 1998/99 (1998), 127-132

87. Reale, M.G.; Santini, D.; Marchei, G.G.; Manna, A.; Del Nero, A.; Marchei, P.:
Skeletal alkaline phosphatase as a serum marker of bone metastases in the
follow-up of patients with breast cancer.
Int J Biol Markers 10 (1995), 42-46
88. Rieden, K.:
Knochenmetastasen: Radiologische Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Tokyo, (1988)
89. Reitzig, P.:
Tumornachsorge beim Mammakarzinom-was ist sinnvoll.
Zeitschr Ärztl Fortbild 85 (1991), 1053
90. Roselli Del Turco, M.; Palli, D.; Cariddi, A.; Ciatto, S.; Pacini, P.; Distante, V.:
Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer.
JAMA 271 (1994), 1593-1597
91. Rosen, P.; Groshen, W.; Saigo, P.; Kinne, D.W.; Hellman, S.:
A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0)
breast carcinoma.
J Clin Oncol 7 (1989), 355-366
92. Rubens, R.D.; Fogelman, I.:
Bone metastases: diagnosis and treatment.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Tokyo, (1991)
93. Rühl, U.:
Die Strahlentherapie nach Radikaloperation-Indikationen-Technik-
Komplikationen.
Z ärztl Fortbild 85 (1991), 1045-1046
94. Rutgers, E.J.; van Slooten, E.A.; Kluck, H.M.:
Follow-up after treatment of primary breast cancer.
Br J Surg 76 (1989), 187-190

95. Scanlon, E.F.; Oviedo, M.A.; Cunningham, M.P.; Caprini, J.A.; Khandekar, J.D.:
Preoperative and follow-up procedures on patients with breast cancer.
Cancer 46 (1980), 977-979
96. Schapira, D.V.; Urban, N.:
A minimalist policy for breast cancer surveillance.
JAMA 265 (1991), 380-382
97. Schatz, C.; Lieven, H.V.; Mulders, M.; Rowold, J.; Stracke, H.; Müller, H.; Grebe, S.F.; Schatz, H.:
Die Tumormarker CEA, TPA, und CA 19-9 sowie Ferritin und Osteocalcin in der Verlaufskontrolle beim Mammakarzinom.
Wien Klin Wochenschr 23 (1985), 873-879
98. Schmid, L.; Schröck, R.; Langhammer, C.; Hünichen, A.; Bryxi, V.; Oberdorfer, M.:
CA 15-3 und CEA in der Verlaufskontrolle des chemo-/hormontherapierten metastasierten Mammakarzinoms.
In: Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper: 3. Hamburger Symposium über Tumormarker (1985).
Hrsg: Greten, H. und Klapdor, R.
Thieme, Stuttgart, (1986)
99. Schmidt-Rhode, P.; Rück, A.; Schulz, K. D.:
Nachsorge des Mammakarzinoms.
In: Gynäkologische Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Mamma- und Genital-Karzinomen in der Praxis.
Hrsg: Mallmann, P. und Krebs, D.
Zuckerschwerdt, München, Bern, Wien, New York, (1995), 195-205

100. Schreiber, R.R.:
The radiologist and the diagnosis of bone metastasis.
In: Bone Metastasis.
Hrsg: Weiss, L.; Gilbert, H.A.; Hall, G.K.
Medical publishers, Boston, (1981)
101. Schünemann, H.; Jourdain, M.:
Stellenwert der Skelettszintigraphie in der Nachsorge des Mammakarzinoms.
Deutsche Med Wochenschrift 114 (1989), 3-8
102. Schumacher, T.; Schmitz, S.; Diehl, V.:
Prognoserelevanz der onkologischen Nachsorge.
Versicherungsmedizin 47 (1995), 166-170
103. Seifert, M.; Adler, A.; Obermair, A.; Hartmann, B.; Denison, U.; Kubista, E.;
Sevelde, P.:
Möglichkeiten und Ziele in der Tumornachsorge beim Mammakarzinom.
Gynakol Rundsch 31 (1991), 309-311
104. Sekine, H.; Hayes, D.F.; Ohno, T.; Keefe, K.A.; Schaetzl, E.; Bast, R.C.;
Knapp, R.:
Circulating DF3 and CA 12-5 antigen levels in serum from patients with epithelial
ovarian carcinoma.
J Clin Oncol 3 (1985), 1355-1363
105. Shinozaki, T.; Chigira, M.; Kato, K.:
Multivariate analysis of serum tumor markers for diagnosis of skeletal
metastases.
Cancer 69 (1992), 108-112

106. Spiessl, B.; Beahrs, O.H.; Hermanek, P.; Hutter, R.V.P.; Scheibe, O.; Sobin, L.H.; Wagner, G.:
Mammatumoren.
In: TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Tokyo, (1993)
- 107.. Stegner, H.E.:
Gynäkologie und Geburtshilfe.
Enke, (1996)
108. Stieber, P.; Nagel, D.; Ritzke, C.; Rössler, N.; Kirsch, C.M.; Eiermann, W.; Fateh-Moghadam, A.:
Significance of bone alkaline phosphatase, CA 15-3 and CEA in the detection of bone metastases during the follow-up of patients suffering from breast carcinoma.
Eur J Clin Chem Clin Biochem 30 (1992), 809-814
109. Smalley, R.V.; Scogna, D.M.; Malmud, L.S.:
Advanced breast cancer with bone-only metastases. A chemotherapeutically responsive pattern of metastases.
Am J Clin Oncol 5 (1982) 161-166
110. The GIVIO Investigators:
Impact of follow-up and testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized trial.
JAMA 272 (1994), 1587-1592
111. Theriault, R.L.; Hortobagyi, G.N.:
Bone metastases in breast cancer.
Anticancer Drugs 3 (1992), 455-462

112. Tobias, R.; Rithwell, C.; Wagner, J.; Green, A.; Liu, Y.S.V.:
Development and evaluation of a radioimmunoassay for the detection of a monoclonal antibody defined breast tumor associated antigen 115D8/DF3.
Kongress der American Association of Clinical Chemistry (AACCC), (Atlanta 1985)
113. Tomin, R.; Donegan, W.:
Screening for recurrent breast cancer - its effectiveness and prognostic value.
J Clin Oncol 5 (1987), 62-67
114. Tondini, C.; Hayes, D.F.; Gelmann, R.; Henderson, I.C.; Kufe, D.W.:
Comparison of CA 15-3 and CEA in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer.
Cancer Res 48 (1988), 4107-4112
115. Umbach, G.E.; Holzki, C.; Perschman, U.; Schnurch, H.G.; Bender, H.G.:
Erfahrungen in der Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom.
Geburtsh Frauenheilk 48 (1988), 292-298
116. van Dalen, A.:
TPS in breast cancer-a comparative study with carcinoembryonic antigen and CA 15-3.
Tumour Biol 13 (1992), 10-17
117. van Holten-Verzantvoort, A.T.; Bijvoet Olm Hermans, J.; Cleton, F.J.; Krohn, H.M.; Harinck, H.I.; Vermey, P.; Elte, J.W.; Neyt, J.P.; Beex, L.V.:
Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment.
Lancet 2 (1987), 983-985
118. Wandt, H.; Brunsch, U.; Gallmeier, W.M.:
Nachsorge beim Mammakarzinom.
Deutsche Med Wochenschrift 114 (1989), 1130-1136

119. Webber, W.; Boyd, N.:
A critique of the methodology of studies of benign breast disease and breast cancer risk.
J Nat Cancer Inst 77 (1986), 397-404
120. Weiss, M.; Cole, D.; Ray, K.; Whyte, M.P.; Lafferty, M.A.; Mulivor, R.A.; Harris, H.:
A missense mutation in the human liver-bone-kidney alkaline phosphatase gene causing a lethal form of hypophosphatasia.
Proc Natl Acad Scie U S A 85 (1988), 7666-7669
121. Wertheimer, M.D.:
Against minimalism in breast cancer follow-up.
JAMA 265 (1991), 396-397
122. Westerhuis, L. W.; Delaere, K. P.:
Diagnostic value of some biochemical bone markers for the detection of bone metastases in prostate cancer.
Eur J Clin Chem Clin Biochem 35 (1997), 89-94
123. Winchester, D.P.; Sener, S.F., Khandekar, J. D.; Oviedo, M.A.; Cunningham, M.P.; Caprini, J.A., Burkett, F.E., Scanlon, E.F.:
Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer.
Cancer 43 (1979), 956-960
124. Winzer, J.W.:
Die chirurgische Therapie beim nichtinvasiven Karzinom der Mamma.
Z ärztl Fortbild 85 (1991), 1041-1044
125. Withold, W.; Gorgescu, G.; Khakzad, H.; Vosberg, H.; Mueller-Gaertner, H.W.; Reinauer, H.:
Efficiency of simultaneous determination of bone alkaline phosphatase mass concentration in serum and urinary excretion of pyridinium cross-links for detection of bone metastases.
Clin Biochem 28 (1995), 511-517

126. Wolff, J. M.; Ittel, T.; Boeckmann, W.; Reinike, T.; Habib, F. K.; Jaske, G.:
Skeletal alkaline phosphatase in the metastatic workup of patients with prostate
cancer.
Eur Urol 30 (1996), 302-306
127. Yamashita, K.; Ueda, T.; Takafumi, U.; Komatsubara, Y.; Koyama, H., Inaji, H.;
Yonenobu, K.; Ono, K.:
Breast cancer with bone-only metastases. Visceral metastases-free rate in
relation to anatomic distribution of bone metastases.
Cancer 68 (1991), 634-637
128. Zanco, P.; Rota, G.; Sportiello, V.; Borsato, N.; Ferlin, G.:
Diagnosis of bone and liver metastases in breast cancer comparing tumor
markers and imaging techniques.
Int J Biol Markers 4 (1989), 103-105
129. Zaninotto, M.; Secchiero, S.; Rubin, D.; Sciacovelli, L.; Trovo, M.; Bortolus, R.;
Plebani, M.:
Serum bone alkaline phosphatase in the follow-up of skeletal metastases.
Anticancer Res 15 (1995), 2223-2228
130. Zwaveling, A.; Albers, G.H.; Felthuis, W.; Cronin, W.:
An evaluation of routine follow-up for detection of breast cancer recurrences.
J Surg Oncol 34 (1987), 194-197

8. Anhang

Abbildungen

I. Querschnittstudie

a) Histogramme der Meßwerte der Laborparameter (Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen)

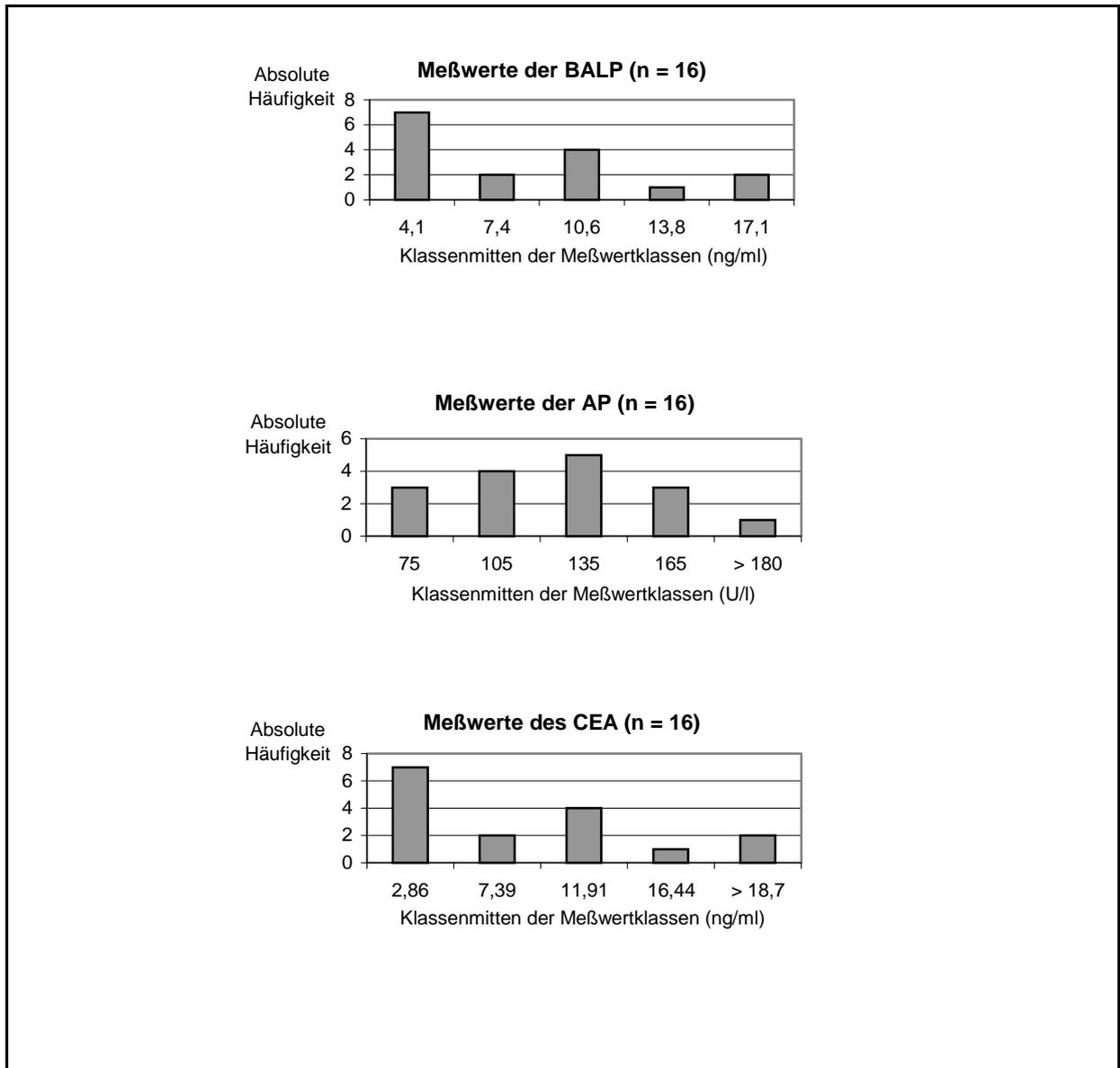


Abbildung 15: Histogramme der Meßwerte der 4 Laborparameter

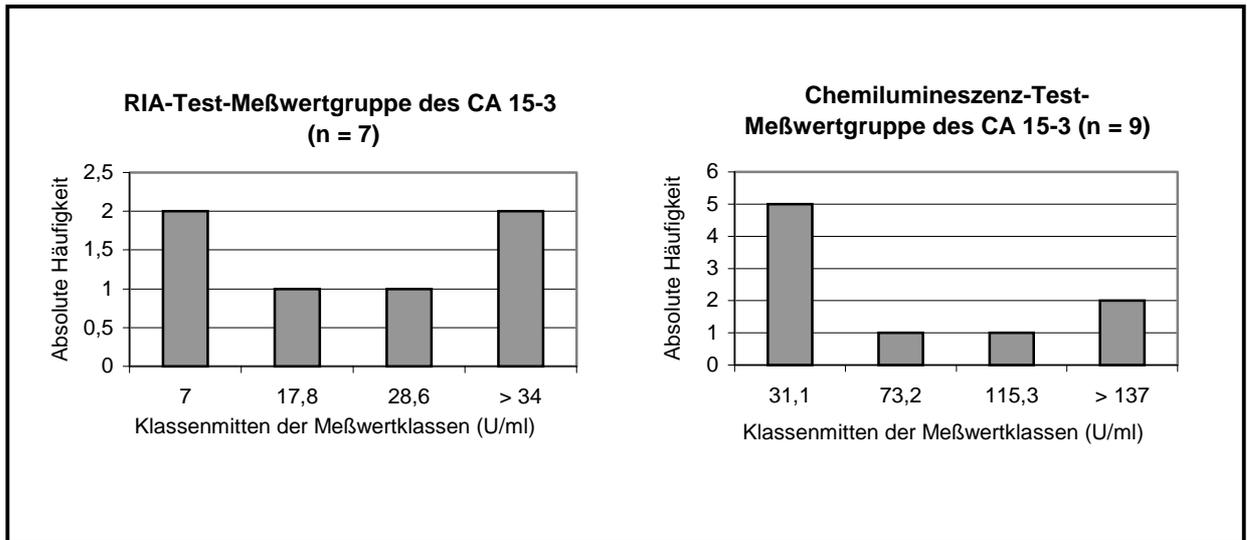


Abbildung 15: Histogramme der Meßwerte der 4 Laborparameter

b) Histogramme der Meßwerte der Laborparameter (Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen)

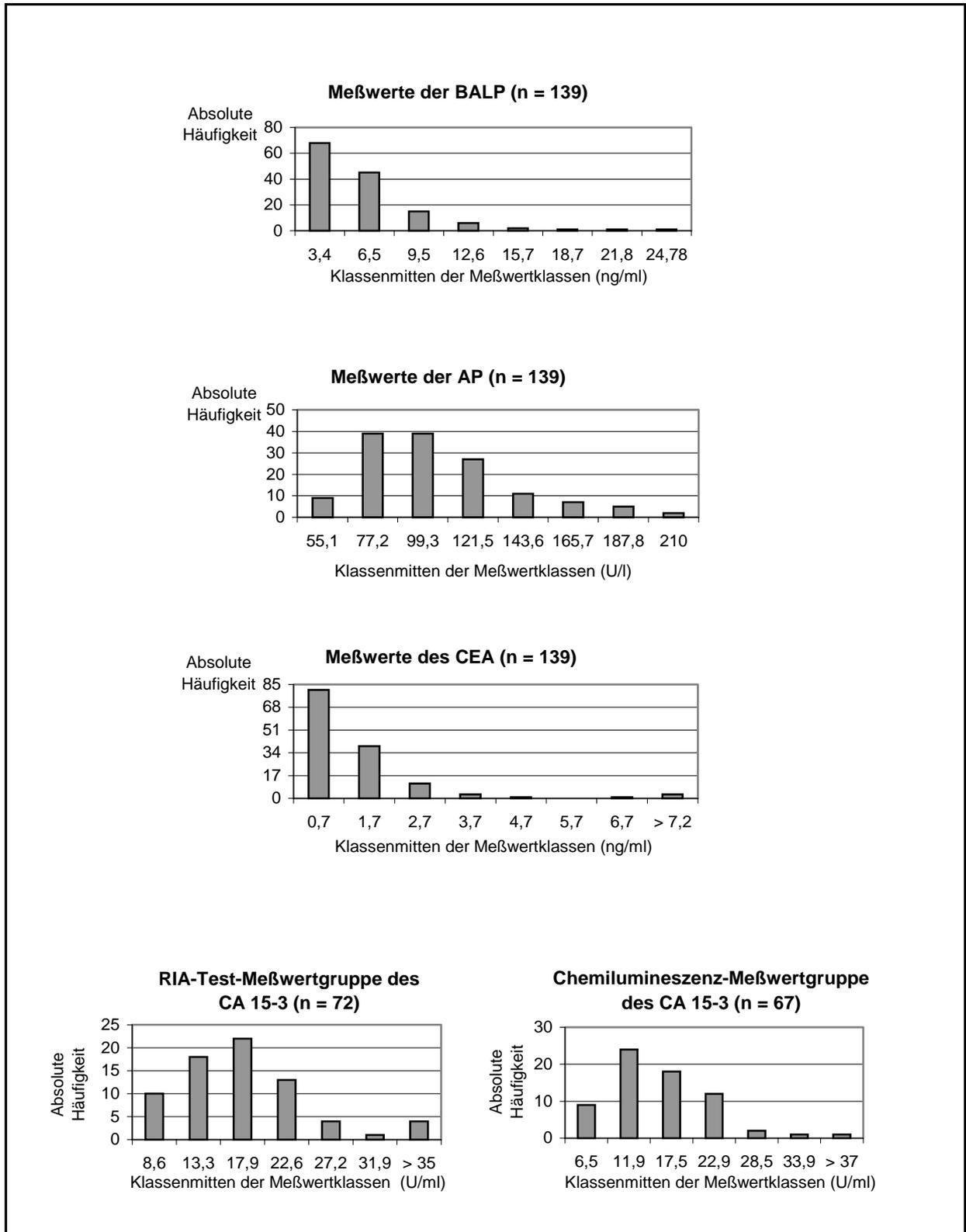


Abbildung 16: Histogramme der Meßwerte der 4 Laborparameter

c) Punktwolkendiagramme mit Regressionsgeraden aus den Korrelationen der Laborparameter untereinander

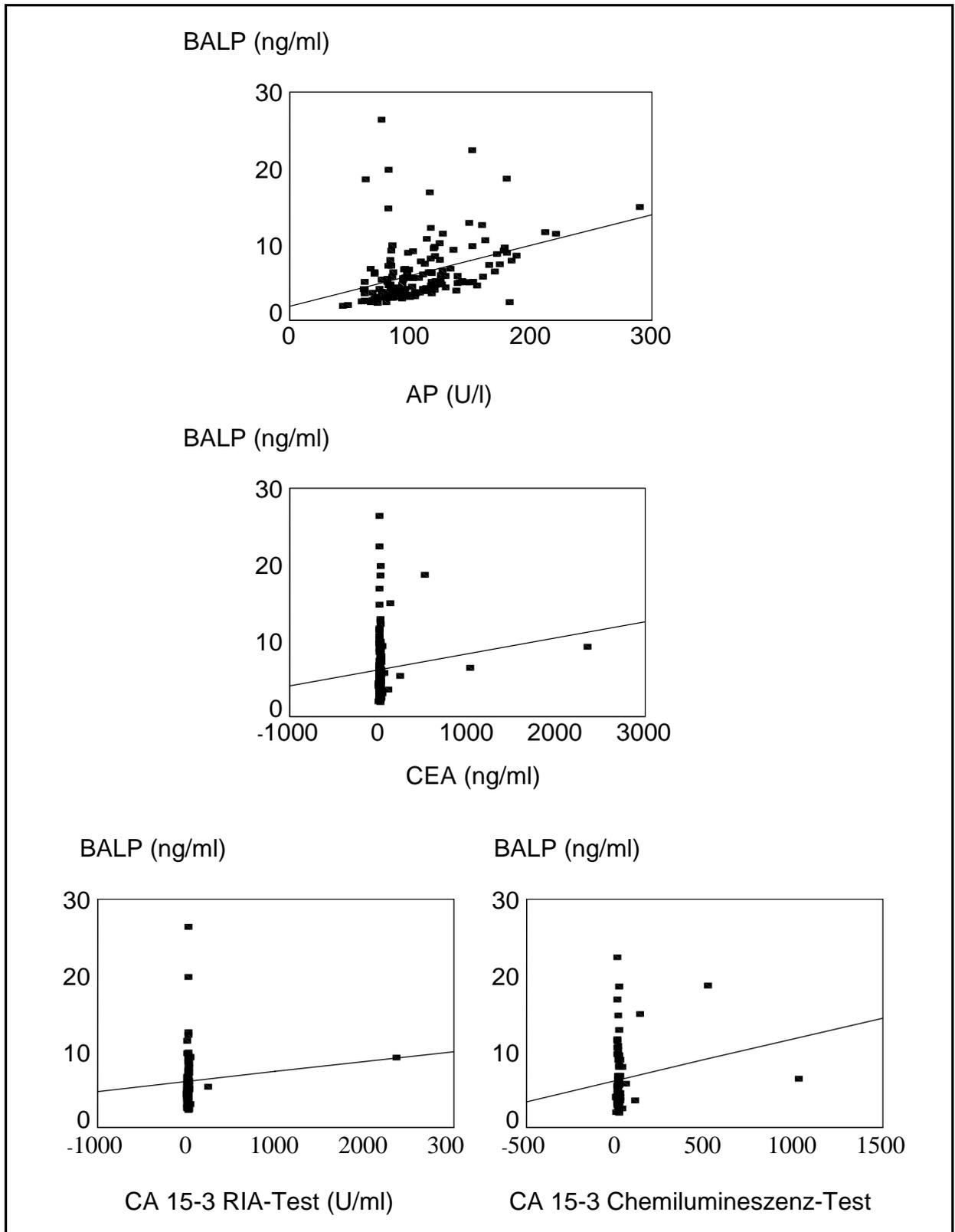


Abbildung 17: Korrelation der BALP mit den Laborparametern AP, CEA und CA 15-3

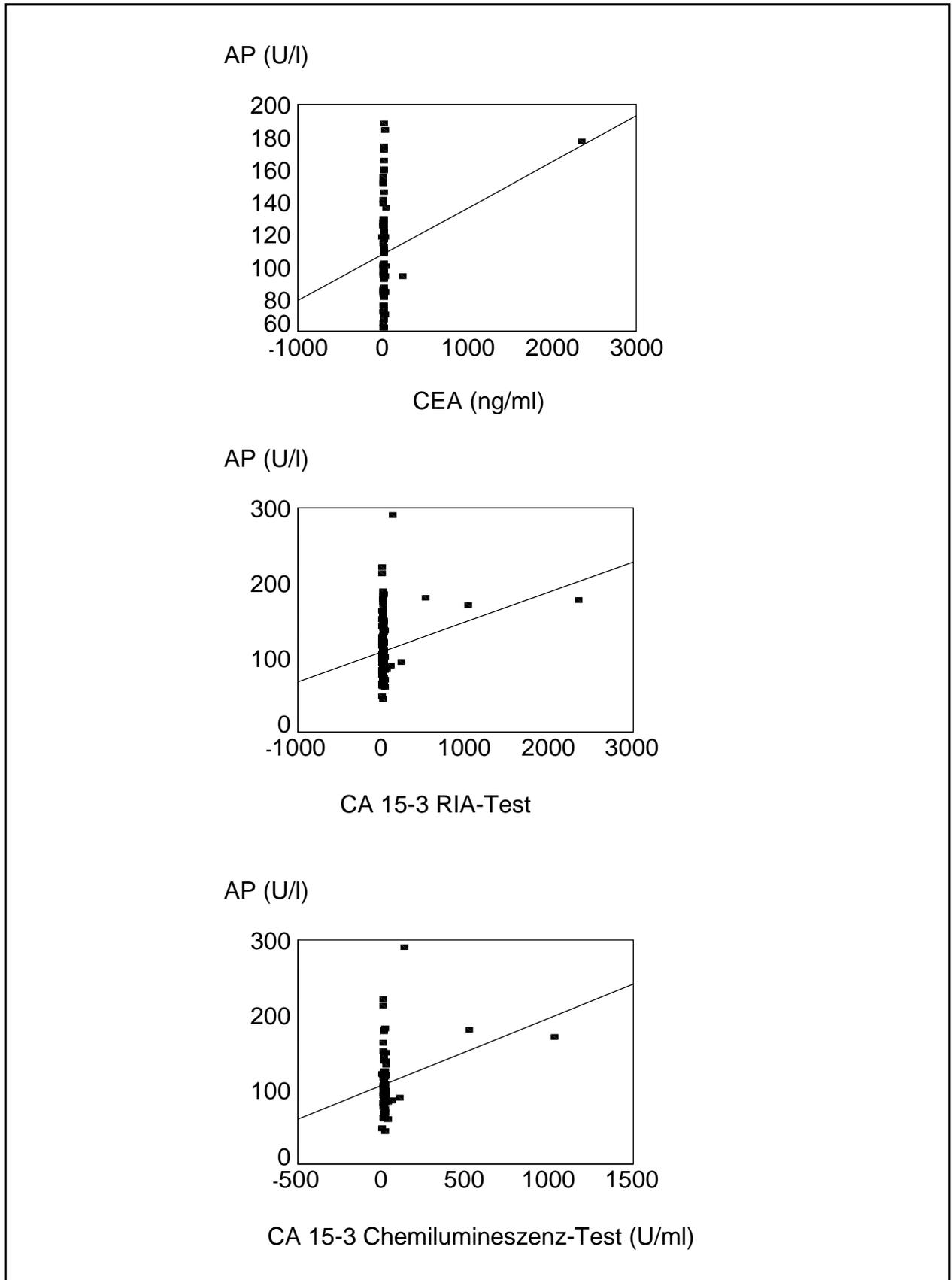


Abbildung 18: Korrelation der AP mit den Laborparametern CEA und CA 15-3

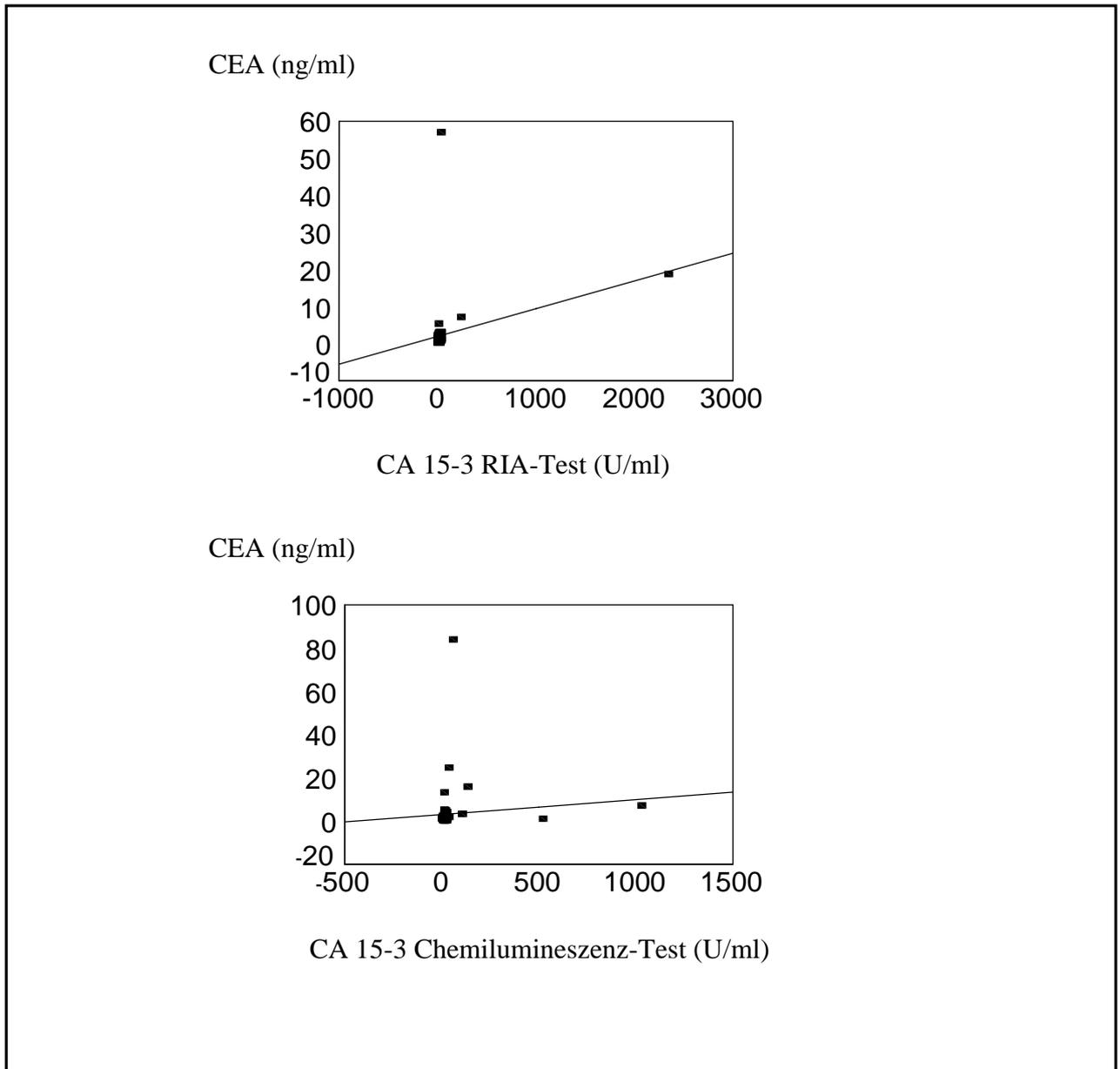


Abbildung 19: Korrelation von CEA und CA 15-3

II. Longitudinalstudie

a) Histogramme der Meßwerte der Laborparameter (Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen)

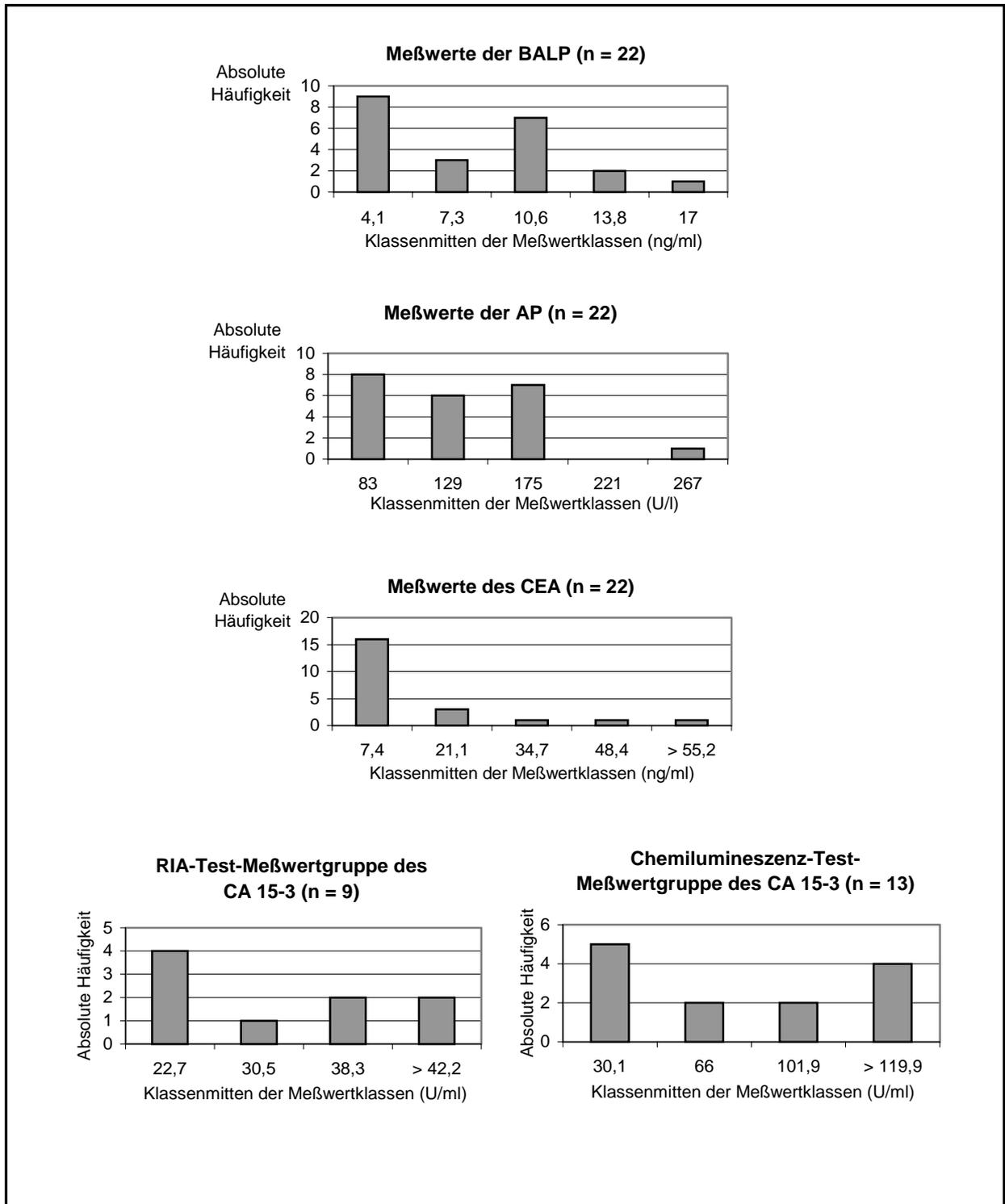


Abbildung 20: Histogramme der Meßwerte der 4 Laborparameter

b) Histogramme der Meßwerte der Laborparameter (Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen)

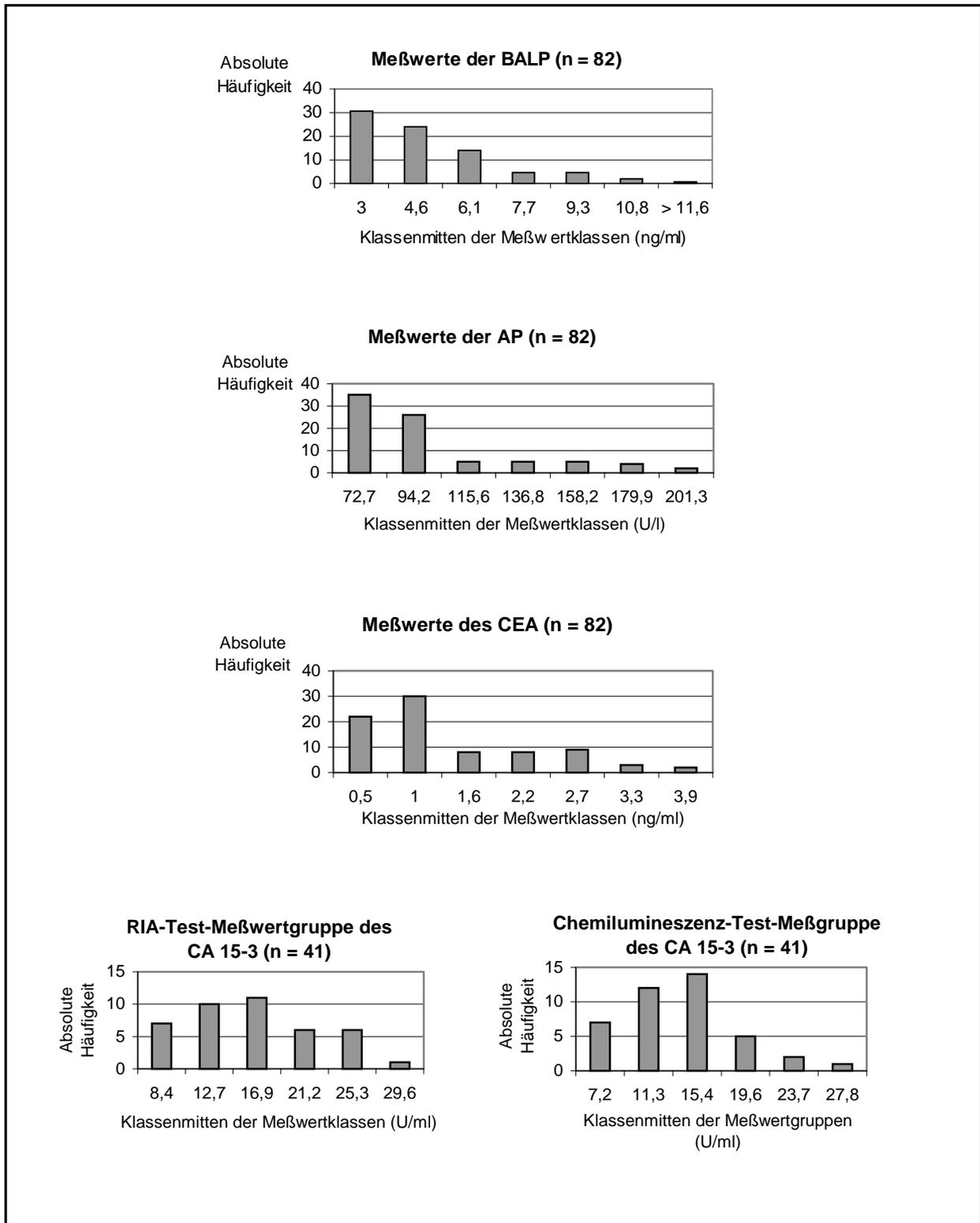


Abbildung 21: Histogramme der Meßwerte der 4 Laborparameter

Abkürzungen und Formeln

AP	alkalische Phosphatase
AC	Adriamycin + Cyclophosphamid
BALP	knochenalkalische Phosphatase
BEP II	Behring-ELISA Prozessor II
BSA	Rinderserumalbumin
CA 15-3	carbohydrates Antigen 15-3
CEA	carcinoembryonales Antigen
ca.	circa
cm	Zentimeter
CMF	Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil
dest.	destilliert
DPBS	Dulbecco's Phosphate Buffer Salt
EC	Epirubicin + Cyclophosphamid
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FEC	Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid
GnRH	Gonadotropin releasing Hormon
Gy	Gray
IgG	Immunglobulin G
KCl	Kaliumchlorid
KH_2SO_4	Kaliumdihydrogensulfat
kV	Kilovolt
l	Liter
LK	Lymphknoten
Mamma-CA	Mammakarzinom
MAX	Maximum, höchster erreichter Meßwert
MIN	Minimum, geringster erreichter Meßwert
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
N, n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
Na_2HPO_4	Dinatriumhydrogenphosphat
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter

nm	Nanometer
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pNPP	p-Nitrophenylphosphat
RIA	Radioimmunoassay
s.o.	siehe oben
U/l	Units pro Liter
U/ml	Units pro Milliliter
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEC	Vindesin + Epirubicin + Cyclophosphamid
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
μ l	Mikroliter
1 N H ₂ SO ₄	1-normale Schwefelsäurelösung
1 N NaOH	1-normale Natriumhydroxidlösung

Begriffe

Cut-off-Level	definierte Grenze zwischen normalen und pathologischen Meßwerten
diagnostische Effektivität	Wirksamkeit einer diagnostischen Maßnahme
diagnostische Effizienz	aufgewendete Mittel in Bezug auf die Wirksamkeit der diagnostischen Maßnahme
Gesamtsensitivität (innerhalb des Testvergleichs)	$\frac{\text{Sensitivität} + \text{mittlere Zeitpunktsensitivität}}{2}$
Gesamtsensitivität (aus Querschnitt- und Logitudinalstudie)	$\frac{\text{Sensitivität} + \text{Verlaufssensitivität}}{2}$
Gesamtspezifität (aus Querschnitt- und Logitudinalstudie)	$\frac{\text{Spezifität} + \text{Verlaufsspezifität}}{2}$
Grading des Mammakarzinoms	zusätzliche histopathologische Einteilung des Mammakarzinoms (genaue Einteilung siehe Anhang, Seite 118)
Mean	Mittelwert
Median	50 % der Meßwerte sind kleiner beziehungsweise größer als der Median
Mittelwert (arithmetischer)	$\frac{\text{Summe aller Meßwerte}}{\text{Anzahl der Meßwerte}}$
mittlere Zeitpunktsensitivität	$\frac{\text{Sensitivität Zeitpunkt 1} + \text{Sensitivität Zeitpunkt 2}}{2}$

Modus	Meßwert mit der größten Häufigkeit
pTNM-Klassifikation	postoperative histopathologische Einteilung eines malignen Tumors (genaue Einteilung beim Mammakarzinom siehe Anhang, Seite 117 und 118)
second line therapy	bei Versagen der Primärtherapie in zweiter Linie angewendete Therapiemaßnahmen
Sensitivität (Querschnittstudie)	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Laborparameter positiv ist, wenn Knochenmetastasen vorliegen
Spezifität (Querschnittstudie)	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Laborparameter negativ ist, wenn keine Knochenmetastasen vorliegen
Standardabweichung	Maß für die Variabilität, Wurzel aus der Varianz
Validität	Tauglichkeit eines Testverfahrens, bestimmte Merkmale treffsicher aufzuzeigen, Sensitivität und Spezifität sind entscheidende Parameter
Varianz	Maß für die Variabilität, Summe der Abweichungsquadrate dividiert durch (n-1)

Verlaufssensitivität (Longitudinalstudie)	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Laborparameter im gesamten Verlauf pathologisch erhöht ist, wenn im gesamten Verlauf Knochenmetastasen vorliegen
Verlaufsspezifität (Longitudinalstudie)	Wahrscheinlichkeit, mit der ein Laborparameter im gesamten Verlauf normalwertig ist, wenn im gesamten Verlauf keine Knochenmetastasen vorliegen

pTNM-Klassifikation beim Mammakarzinom (Spiessl et al., 1993)

pT = Größe des Primärtumors

pT_x Keine sichere Einordnung möglich

pT₀ Kein Karzinom nachweisbar

pT_{is} präinvasives Karzinom

pT₁ Größte Tumorausdehnung bis 2 cm

pT_{1a} Größte Tumorausdehnung bis 0,5 cm

pT_{1b} Größte Tumorausdehnung bis 1 cm

pT_{1c} Größte Tumorausdehnung bis 2 cm

pT₂ Größte Tumorausdehnung von 2 – 5 cm

pT₃ Größte Tumorausdehnung mehr als 5 cm

pT₄ Tumor jeglicher Größe mit Ausdehnung auf Brustwand und/oder Haut

pN = regionäre Lymphknoten (LK)

pN_x Nicht beurteilbar

pN₀ Keine LK-Metastasen

pN₁ Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären LK

pN_{1a} Mikrometastasen bis 0,2 cm

pN_{1b} Metastasen > 0,2 cm

pN_{1bi} Metastasen in 1-3 LK, Ausdehnung zwischen 0,2 und 2 cm

pN_{1bii} Metastasen in 4 oder mehreren LK, Ausdehnung zwischen 0,2 und 2 cm

pN_{1biii} Metastasen haben LK-Kapsel durchbrochen, Ausdehnung < 2 cm

pN_{1biv} LK-Metastase > 2 cm

pN₂ Untereinander oder mit anderen Strukturen verbackene LK

pN₃ Metastasen ipsilateral entlang der Mammaria interna

pM = Metastasen

pM_x Nicht beurteilbar

pM₀ Keine Fernmetastasen

pM₁ Fernmetastasen

Grading beim Mammakarzinom

G₁ Gut differenziertes Mammakarzinom

G₂ Mäßig differenziertes Mammakarzinom

G₃ Schlecht differenziertes Mammakarzinom

G₄ Undifferenziertes Mammakarzinom

Erhebungsbogen

Basisbogen

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Journal-Nr.: _____/_____

Größe (cm): _____

Datum der Erhebung: _____

Anamnese

Menarche: _____

Menopause: _____

Menopausenstatus bei OP (prä-/ postmenopausal) 1/2 _____

Hormonsubstitution (ja / nein / unbekannt) 1/3 _____

Parität (ja / nein) 1/2 _____

Alter bei erstem Partus: _____

Alter bei letztem Partus: _____

Diabetes mellitus (ja/nein) 1/2 _____

Nikotinabusus (ja/nein) 1/2 _____

Co-Karzinome (Text) _____

Mamma-CA in der Familie (ja/nein) 1/2 _____

Operation

Operation (ja/nein) 1/2 _____

Operationsdatum: _____

Alter bei Operation: _____

Ort der Operation (Universitäts-Frauenklinik/extern) _____

Art der Operation (Ablatio, Mastektomie, Quadrantenresektion, Lumpektomie, sonstige) 1/5 _____

Axilladissektion (ja/nein) 1/2 _____

Lokalisation (Nummer des Quadranten): 1/8 _____

Knochenmetastasenbogen

Knochenszintigraphie

Zeitpunkt der Befundung: _____

Metastasen (ja / nein / Verdacht) 1/3 _____

degenerative Veränderungen (ja / nein) 1/2 _____

Röntgen

Zeitpunkt der Befundung: _____

Metastasen (ja / nein / Verdacht) 1/3 _____

degenerative Veränderungen (ja / nein) 1/2 _____

Labor

Zeitpunkt der Befundung: _____

knochenalkalische Phosphatase BALP (pathologisch erhöht ja / nein) 1/2 _____

alkalische Phosphatase AP (pathologisch erhöht ja / nein) 1/2 _____

carbohydrates Antigen 15-3 CA 15-3 (pathologisch erhöht ja / nein) 1/2 _____

carcinoembryonales Antigen CEA (pathologisch erhöht ja / nein) 1/2 _____

Klinik

Zeitpunkt der Befundung: _____

Knochenmetastasen (Verdacht / nein) 1/2 _____

Andere Metastasen

Lungenmetastasen (ja / nein) 1/2 _____

Lymphangiosis carcinomatosa pulmonis (ja / nein) 1/2 _____

Lebermetastasen (ja / nein) 1/2 _____

ZNS-Metastasen (ja / nein) 1/2 _____

Hautmetastasen (ja / nein) 1/2 _____

Therapie zum Zeitpunkt der Befundung

Chemotherapie (nein, CMF, EC, AC, VEC, FEC, andere)	1/7	_____
Anzahl der Zyklen		_____
Radiatio (ja/nein)	1/2	_____
Hormontherapie (keine, Antiöstrogene, Gestagene, GnRH-Analoga, Aromatasehemmer, Ovariectomie, sonstige)	1/7	_____
Bisphosphonate (ja/nein)	1/2	_____

Veröffentlichungen

Abstracts

Sanguinette, M., Münstedt, K., Kullmer, U., Vahrson, H.:
Knochenalkalische Phosphatase (BALP) und ossäre Metastasen beim
Mammakarzinom.
Archives of Gynecology and Obstetrics 261 (1), 72 (1998)

Poster

Sanguinette, M., Münstedt, K., Kullmer, U., Vahrson, H.:
Knochenalkalische Phosphatase (BALP) und ossäre Metastasen beim
Mammakarzinom.
52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.
8. – 12. September 1998

Originalarbeiten

Artikel submitted

Danksagung

Allen, die zur Entstehung und zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen:

Herrn Prof. Dr. H. Vahrson danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Betreuung bei der Erstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Münstedt für die hervorragende Betreuung während aller Phasen der Arbeit.

Diese Arbeit entstand in Zusammenarbeit mit den Behring-Werken Marburg, deren Mitarbeiter mir stets in jeder Weise behilflich waren. Im Besonderen danke ich Herrn Dr. Schelp und Frau Meibohm für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der laborchemischen Tests zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase.

Herrn Lukas Axt danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung des Erhebungsbogens zur Erfassung der Patientenstammdaten.

Meinem Kommilitonen Josef C. Arlt, der mir bei Computerproblemen viel Unterstützung gab, möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen.

Meinen Studienfreunden Richard Werringloer und Josef C. Arlt sowie meiner Freundin Claudia Schumacher danke ich für das Korrekturlesen und alle weiteren Vorschläge zur Gestaltung der Arbeit.

Lebenslauf

persönliche Daten: Marcel Sanguinette
geboren am 11.01. 1970 in Ludwigslust,
ledig

Eltern: Burkard Sanguinette, Ingenieur für
Landmaschinen
Ursel Sanguinette, geb. Swiechowicz,
Kindergärtnerin

Schulausbildung:

1976 – 1986 Polytechnische Oberschule Ludwigslust
1986 – 1988 Gymnasium Ludwigslust
1988 Abitur am Gymnasium Ludwigslust

Armeedienst:

1988 – 1989 Offiziershochschule der Landstreitkräfte in
Zittau
1989 – 1991 Offizier für medizinische Sicherstellung
in Neubrandenburg

Studium:

SS 1991:	Studium der Humanmedizin an der Justus – Liebig – Universität Gießen
Herbst 1993:	Ärztliche Vorprüfung
Herbst 1994:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Frühjahr 1997:	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997 – 1998:	Praktisches Jahr an der Universitäts- klinik in Gießen, Wahlfach Anästhesie
Mai 1998:	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 15.10. 1998	Arzt im Praktikum in der Medizinischen Klinik II am Städtischen Klinikum Offenbach