

**Tumor-M2-Pyruvatkinase im Stuhl:  
Retrospektive Analyse von Befunden und  
Indikationen bei 397 Patienten mit positivem  
Testergebnis**

*Inauguraldissertation*

*zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Mirjam Christin Harle

aus Leimen

Gießen 2009

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen  
**Leiter: Prof. Dr. med. Bretzel**

1. Gutachter: Prof. Dr. Hardt
2. Gutachter: PD Dr. Wagner

Tag der Disputation: 10.6.2009

*Selbst der längste Weg beginnt mit dem ersten Schritt.*

## In Gedenken an ...

Diese Arbeit baut auf das Werk von Prof. Dr. Erich Eigenbrodt auf, der im Juni 2004 unerwartet im Alter von nur 55 Jahren verstorben ist. Seine wissenschaftlichen Arbeiten haben maßgeblich zur Entwicklung des Tumor M2-PK Tests beigetragen. Erich Eigenbrodt, Jahrgang 1949, studierte von 1967 bis 1972 Veterinärmedizin an der Justus Liebig Universität Giessen. Schwerpunkt seiner Arbeit war die Erforschung des Tumormetabolismus. Daraus ergaben sich Überlegungen zur Früherkennung von Tumorerkrankungen, zur Erforschung krebserregender Substanzen und Anwendungen für die Tumorthherapie. Er erhielt neben vielen anderen Auszeichnungen auch den Vincenz Czerny Preis für Onkologie. 1989 wurde er auf die Professur für vergleichende Biochemie der Tiere der Veterinärmedizin an der Universität Giessen berufen. Ab 2003 bis zu seinem Tod war er geschäftsführender Direktor des Instituts für Biochemie und Endokrinologie der Veterinärmedizin Gießen.

# INHALTSVERZEICHNIS:

1.)	EINLEITUNG .....	1
2.)	LITERATURÜBERSICHT .....	3
2.1)	<b>Das kolorektale Karzinom.....</b>	<b>3</b>
2.1.1)	Allgemeines, Definition, Symptome .....	3
2.1.2)	Risiko/Inzidenz .....	3
2.1.3)	Pathogenese.....	4
2.1.4)	Morphe .....	4
2.1.5)	Prophylaxe .....	5
2.1.6)	Screening .....	5
2.1.7)	Diagnose.....	6
2.1.8)	Metastasierung: .....	6
2.1.9)	Therapie .....	9
2.1.10)	Prognose:.....	11
2.2)	<b>Tumormarker .....</b>	<b>11</b>
2.2.1)	CEA.....	12
2.2.2)	Haemoccult/Guajak-Test.....	13
2.2.3)	Immunologischer Test.....	14
2.3)	<b>Das Tumor-Metabolom – Spezifitäten im Stoffwechselgeschehen von Tumoren.....</b>	<b>14</b>
2.4)	<b>Das Enzym Pyruvatkinase – physiologische Funktion und Isoenzyme .....</b>	<b>15</b>
2.5)	<b>Regulation der Pyruvatkinase.....</b>	<b>17</b>
2.6)	<b>Das Isoenzym Tumor M2-Pyruvatkinase.....</b>	<b>18</b>
2.7)	<b>Tu M2-PK Bestimmung im Plasma bei verschiedenen Karzinomen.....</b>	<b>21</b>
2.8)	<b>Tu M2-PK Bestimmung im Stuhl beim kolorektalen Karzinom .....</b>	<b>27</b>
2.9)	<b>Labortechnische Methoden der M2 PK-Bestimmung .....</b>	<b>32</b>
3.)	MATERIAL UND METHODEN .....	34
3.1)	<b>Konzeption der Studie .....</b>	<b>34</b>
3.2)	<b>Patientenkollektiv.....</b>	<b>34</b>
3.3)	<b>Fragebogen .....</b>	<b>35</b>
3.4)	<b>Statistische Methoden .....</b>	<b>36</b>
4.)	ERGEBNISSE.....	37
4.1)	<b>Deskriptive Statistik des Patientengutes .....</b>	<b>37</b>
4.1.1)	Geschlechts- und Altersverteilung .....	37
4.1.2)	Gesamtuntersuchungen pro Patient .....	37
4.1.3)	Gründe für die Testung/ bestehende Symptome.....	37
4.1.4)	Bekannte Vorerkrankungen.....	38
4.2)	<b>Folgeuntersuchungen bei positivem Marker .....</b>	<b>39</b>
4.2.1)	Folgeuntersuchung Koloskopie und Darstellung der Diagnosen .....	39

4.2.2)	Folgeuntersuchung Gastroskopie und deren Diagnosen .....	40
<b>4.3)</b>	<b>Die Befunde bei den koloskopierten Patienten .....</b>	<b>41</b>
<b>4.4)</b>	<b>Nicht koloskopierte Patienten ohne Befunde .....</b>	<b>42</b>
<b>4.5)</b>	<b>Tumormarkererhöhung bei verschiedenen Diagnosen.....</b>	<b>43</b>
4.5.1)	Tumormarkererhöhung beim GIT- Karzinom.....	45
4.5.2)	Tumormarkererhöhungen bei Divertikulose .....	46
4.5.3)	Tumormarkererhöhungen bei Polypen .....	47
4.5.4)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Gastritis“ und „Gastritis_gastr.“ .....	48
4.5.5)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Ösophagitis“ .....	49
4.5.6)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Colitis ulcerosa“ .....	50
4.5.7)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Entzündung Darm“ .....	50
4.5.8)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Reizdarm“ .....	51
4.5.9)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Zoeliakie“ .....	52
4.5.10)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „M.Crohn“ .....	53
4.5.11)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Gallensteine“ .....	54
4.5.12)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Ulkus“ .....	55
4.5.13)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Hämorrhoiden“ .....	55
4.5.14)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „H_pylori“ .....	56
4.5.15)	Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Diab_mell“ .....	57
4.5.16)	Graphische Darstellung der Signifikanzen der einzelnen Merkmale .....	57
 _Toc233196008		
<b>4.6)</b>	<b>Tumormarkererhöhungen in Abhängigkeit von Geschlecht.....</b>	<b>58</b>
<b>4.7)</b>	<b>Verlaufsbeschreibungen bei Zweittestungen .....</b>	<b>58</b>
<b>4.8)</b>	<b>Fehlindikationen.....</b>	<b>59</b>
<b>5.)</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>61</b>
5.1)	Allgemeines zur Tumor M2-PK/ Rückblick .....	61
5.2)	Tu M2-PK Erhöhungen bei verschiedenen Diagnosen .....	62
5.3)	Tu M2-PK als Ergänzung zum koloskopischen Screening .....	64
5.4)	Studienkonzeption.....	64
5.5)	Sensitivität und Spezifität des Tumormarkers .....	66
5.6)	Fehlindikationen.....	67
5.7)	Der Vergleich zu anderen Tumormarkern .....	67
5.8)	Bedarf an weiteren wissenschaftlichen Forschungen.....	68
5.9)	Schlussfolgerungen.....	68
<b>6.)</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>70</b>
<b>7.)</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>72</b>
<b>8.)</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>73</b>

9.) ANHANG .....	80
<b>9.1) Fragenkatalog</b> .....	<b>80</b>
<b>9.2) Tabellenanhang</b> .....	<b>83</b>
10.) DANKSAGUNG .....	106
11.) CURRICULUM VITAE .....	107

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS:**

Abbildung 1) Pyruvatkinasen. Links von E. coli (inaktiv). Rechts von der Backhefe (aktiviert). .....	15
Abbildung 2) M2 PK in normal proliferierenden Zellen und in Tumorzellen.....	17
Abbildung 3) Stoffwechsel bei Tumoren: Die Bildung der Tu M2-PK.....	19
Abbildung 4) Prozentuale Patientenanteile am Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von Geschlecht .....	37
Abbildung 5) Quantitative Darstellung der 241 Patienten mit klinischer Symptomatik. N=Patientenanzahl.....	38
Abbildung 6) Quantitative Darstellung der anamnestisch vorbekannten Erkrankungen des Patientenguts. N= Patientenanzahl. ....	39
Abbildung 7) Weitere Darstellung der anamnestisch vorbekannten Erkrankungen des Patientenguts.....	39
Abbildung 8) Prozentualer Patientenanteil der Patienten mit Koloskopie am Gesamtkollektiv (N=397) .....	39
Abbildung 9) Prozentualer Patientenanteil der Patienten mit koloskopischer Diagnose am Gesamtkollektiv der Koloskopierten (N=251) .....	40
Abbildung 10) Prozentualer Patientenanteil der Patienten mit Gastroskopie am Gesamtkollektiv .....	41
Abbildung 11) Prozentualer Patientenanteil der Patienten mit gastrokopischer Diagnose an der Gesamtheit der gastrokopierten Patienten (N=85).....	41
Abbildung 12) Quantitative Darstellung der durch Gastroskopie gewonnenen Diagnosen ....	41
Abbildung 13) Quantitative Darstellung der durch die Koloskopie erhaltenen Diagnosen.....	42
Abbildung 14) Prozentuale Patientenanteile der Patienten mit (N=145) Diagnose durch Koloskopie und der Patienten (Nges.= 106) ohne Diagnose durch Koloskopie. ....	42
Abbildung 15) Boxplots der Werteverteilung bei den Merkmalen „KolorektalesCA_vor“ und „Malignom_kolo“: Minimum, Maximum, 50%-Box, Median-Strich und Ausreißer mit Patientenummer .....	45
Abbildung 16) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Divertikulose“ (Div_vor). ....	47
Abbildung 17) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Divertikel“ (Div_colo). ....	47

Abbildung 18) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Polypen_vor“ .....	48
Abbildung 19) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Polypen_colo“: .....	48
Abbildung 20) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Gastritis“(Gastritis_vor). .....	49
Abbildung 21) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal Gastritis_gastr. ....	49
Abbildung 22) Boxplot „Oesophagitis“ .....	49
Abbildung 23) Boxplot „Colitis Ulcerosa“ .....	50
Abbildung 24)Boxplot „Entzündung Darm“ .....	51
Abbildung 25) Boxplot „Reizdarm“ .....	52
Abbildung 26) Boxplot „Zöliakie“ .....	53
Abbildung 27) Boxplot „M.Crohn“ .....	53
Abbildung 28) Boxplot „Gallensteine“ .....	54
Abbildung 29) Boxplot „Ulkus“ .....	55
Abbildung 30) Boxplot „Haemorrhoiden“ .....	56
Abbildung 31)Boxplot „H_pylori“ .....	56
Abbildung 32) Boxplot „Diab_mell“ .....	57
Abbildung 33) Graphische Darstellung der Signifikanzen der einzelnen Merkmale .....	57
Abbildung 34) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Divertikulose“ (Div_vor). .....	98
Abbildung 35) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Divertikel“ (Div_colo). .....	98
Abbildung 36) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Polypen_vor“ .....	98
Abbildung 37) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Polypen_colo“: .....	99
Abbildung 38) Boxplots der Werteverteilung bei den Merkmalen „KolorektalesCA_vor“ und „Malignom_kolo“: Minimum, Maximum, 50%-Box, Median-Strich und Ausreißer mit Patientennummer .....	99
Abbildung 39) Boxplot „Reizdarm“ .....	101
Abbildung 40) Boxplot „Zöliakie“ .....	102

Abbildung 41) Boxplot „M.Crohn“ .....	102
Abbildung 42) Boxplot „Gallensteine“ .....	103
Abbildung 43) Boxplot „Ulkus“ .....	103
Abbildung 44) Boxplot „Haemorrhoiden“ .....	104
Abbildung 45)Boxplot „H_pylori“ .....	104
Abbildung 46) Boxplot „Diab_mell“ .....	105
Abbildung 47) Graphische Darstellung der Signifikanzen der einzelnen Merkmale .....	105

## **TABELLENVERZEICHNIS:**

Tabelle 1) Tumorstadien nach UICC, TNM und Dukes .....	8
Tabelle 2) TNM Klassifikation für das KRK (UICC 2002).....	8
Tabelle 3) Studien zur Bestimmung von Tu M2-PK in EDTA Plasma.....	22
Tabelle 4) Studien zur Bestimmung von Tu M2-PK im Stuhl.....	28
Tabelle 5) Kreuztabelle der Merkmale „Vorsorge“ und „Symptome“.....	38
Tabelle 6) Mittelwert, Minimum und Maximum bei verschiedenen Merkmalen.....	43
Tabelle 7) Tumormarkererhöhung in Relation zum TNM Grading.....	46
Tabelle 8) Verlaufswerte bei Zweittestungen .....	58
Tabelle 9) Die Anzahl der Patienten die eines der Merkmale M. Crohn, Colitis, Gastritis, Ösophagitis, Zöliakie, Polypen, Divertikulose, Reizdarmsyndrom aufweisen (N=121). .....	60
Tabelle 10) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen des Merkmals „Malignom“ (KRK_vor).....	86
Tabelle 11) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen des Merkmals „KolorektalesCA“ (KRK_colo) .....	86
Tabelle 12) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen des Merkmals „Polypen_vor“.....	86
Tabelle 13) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen des Merkmals „Polypen-colo“.....	87
Tabelle 14) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Divertikulose“(Div_vor).....	87
Tabelle 15) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von „Divertikel“(Div_colo).....	88
Tabelle 16) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal, „Gastritis“ (Gastritis_vor).....	88
Tabelle 17) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Gastritis_gastr“.....	88
Tabelle 18) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Zöliakie“.....	89
Tabelle 19) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „M.Crohn“.....	89
Tabelle 20) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Colitis_ulcr“.....	90
Tabelle 21) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Haemorrhoiden“.....	90

Tabelle 22) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Gallensteine“ .....	90
Tabelle 23) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Ulkus“ .....	91
Tabelle 24) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „H_pylori“ .....	91
Tabelle 25) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Diab_mell“ .....	91
Tabelle 26) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Reizdarm“ .....	92
Tabelle 27) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Entz_Darm“ .....	92
Tabelle 28) Boxplot „Gastritis“ (Gastritis_vor) .....	93
Tabelle 29) Boxplot „Gastritis_gastr“ .....	93
Tabelle 30) Boxplot „Ösophagitis“ .....	93
Tabelle 31) Kreuztabelle der Merkmale „KolorektalesCA“ (KRK_vor) und „Malignom“(KRK_colo) .....	95
Tabelle 32) Kreuztabelle der Merkmale „Divertikulose“(Div_vor) und „Divertikel“(Div-colo) .....	95
Tabelle 33) Kreuztabelle der Merkmale „Polypen_vor“ und „Polypen_colo“ .....	95
Tabelle 34) Kreuztabelle der Merkmale „Gastritis“(Gastritis_vor) und „Gastritis_gastr.....	95
Tabelle 35) Kreuztabelle der Merkmale „Vorsorge“ und „Symptome“ .....	97
Tabelle 36) Kreuztabelle der Merkmale „Fam_Polypen“ und „Darmspiegelung“ .....	97
Tabelle 37) Ausschluss „Malignom“, „Polypen_colo“, „Divertikel“, „Entz_Darm“; Einschluss Darmspiegelung. Bei 106 Patienten wurde eine Darmspiegelung durchgeführt und keine entsprechende Diagnose erhalten.....	97
Tabelle 38) Kreuztabelle „Malignom“(KRK_colo) und „Darmspiegelung“ .....	97
Tabelle 39) Kreuztabelle „Malignom (KRK_colo) und „Gastroskopie“ .....	97
Tabelle 40) Kreuztabelle „Malignom“(KRK_colo) und „Polypen“(Polypen_colo).....	98

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:**

**ASS: Acetylsalicylsäure**

**ATP: Adenosintriphosphat**

**Ca: (engl.) Karzinom**

**CEA: Carcinoembryonales Antigen**

**Ca 19-9: ein Tumormarker**

**CK: Kreatinkinase**

**CT: Computertomographie**

**DD: Dünndarm**

**EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure, ein Komplexbildner**

**ELISA: Enzyme linked immuno sorbent assay**

**FAP: Familiäre adenomatöse Polyposis**

**GIT: Gastrointestinal**

**H. pylori: Helicobacter Pylori**

**KRK (engl. CRC): Kolorektales Karzinom**

**MRT: Magnetresonanztomographie**

**M. Whipple: Morbus Whipple**

**PET: Positronenemissionstomographie**

**PK: Pyruvatkinase**

**TNM : Klassifikation zur Einstufung eines Tumors**

**Tu: Tumor**

**Tu M2-PK: Dimeres M-Isoenzym der „Tumor-Pyruvatkinase“**

**UICC : Union internationale contre le cancer : Internationale Organisation mit Sitz in der Schweiz**

## 1.) EINLEITUNG

Mit 71.000 Neuerkrankungen und 27.000 Todesfällen pro Jahr (BURDA 2007) sind Darmkarzinome die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. So heißt es in dieser neuesten Veröffentlichung: „Sein Anteil an allen diagnostizierten Karzinomen beträgt bei Männern 16,3 und bei Frauen 17,4 Prozent.“

Gewöhnlich sind Männer und Frauen zwischen 50 und 70 Jahren betroffen. Bei rechtzeitiger Diagnose besteht eine gute Heilungschance, meist wird die Diagnose jedoch zu spät gestellt. Daher richten sich die Anstrengungen darauf, das Karzinom entweder im Anfangsstadium oder aber in Form einer Vorstufe (in der Regel als Polypen) zu entdecken.

Leider werden die meisten der derzeit angewendeten Vorsorgeuntersuchungen entweder wie im Falle der Koloskopie vom Patienten als unangenehm empfunden (bzw. als unangenehm erwartet), oder sie sind ungenau. Im Falle der Koloskopie bedeutet dies konkret, dass sich immer noch zuwenig Patienten zu solch einer Untersuchung entschließen. Diese Tatsache konnte auch durch publizistisch wirksame Aktionen mit prominenten Werbeträgern nur unzureichend verändert werden. Gegenwärtig entscheiden sich im Durchschnitt lediglich zwischen 8,8% (Männer) und 10,2% (Frauen) also im Durchschnitt nur 9,5% der Berechtigten für eine Koloskopie (BURDA 2007) und lassen sie auch durchführen.

Die anderen Methoden zur Vorsorgeuntersuchung sind nicht empfindlich oder spezifisch genug wie die verschiedenen Tests auf okkultes Blut (der Guajak-Test oder der Immunologische Test) (TOWLER ET AL 1998). Da sie lediglich Blut im Stuhl nachweisen, bedeutet ein positiver Test nicht immer gleich die Diagnose Gastrointestinales Karzinom. Deswegen ist die Interpretation der Ergebnisse unter Umständen sehr schwierig und ungenau. Außerdem werden -wenn überhaupt- nur blutende Darntumore erfasst.

Aus diesem Grunde besteht ein Bedarf an verbesserten Möglichkeiten zur Früherkennung. Bei der hier vorgestellten Methode der Bestimmung von Tumor M2-PK im Stuhl handelt es sich um eine neuartige Testmöglichkeit, die möglicherweise eine Verbesserung zur bisherigen Praxis darstellen kann. Hierbei wird der Patienten-Stuhl auf das Vorhandensein eines für den Tumorstoffwechsel wichtigen und charakteristischen Schlüsselenzyms, der dimeren Form der Tumor M2-PK untersucht. Dieser Test ist als Laborfacharztleistung seit März 2003 über den Hausarzt erhältlich und seit Juli 2003 kann er auch von Patienten selbst in Apotheken erworben und daheim durchgeführt werden.

Der Test wurde in einer Kooperation zwischen dem Institut für Biochemie am Fachbereich Veterinärmedizin und der Gastroenterologischen Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH und der Firma ScheBo Biotech AG entwickelt.

Die Tumor M2-PK-Bestimmung im Stuhl ist nach bisherigen Untersuchungen mit einer vergleichsweise höheren Sensitivität genauer als andere Tests wie z.B. der Haemocult- Test oder die Bestimmung des CEA (KOSS ET AL 2005; KUMAR ET AL 2007; VOGEL ET AL 2005; SHASTRI ET AL 2006). Auch müssen nicht mehr drei Stuhlproben an drei aufeinander folgenden Tagen genommen werden.

Die Entnahme der Proben erfolgt nach Instruktion mit dem Probenentnahme- Set durch die Patienten selbst. Dabei ist eine erbsengroße Probe ausreichend. Da die Methode nicht mehr auf blutende Tumore angewiesen ist, ist nur noch eine einzige Probenentnahme erforderlich. Die Stuhlprobe darf nicht mit Wasser oder Urin in Berührung kommen. Auch Reinigungsmittel und Duftsteine können das Testergebnis beeinflussen. Bei Postversand muss die Probe innerhalb von 48 Stunden im Labor eintreffen und ist anschließend einen Tag bei 4-8°C bzw. bis zu einem Jahr bei -20°C haltbar (SCHEBO.DE).

Bisherigen Untersuchungen zufolge (MCLOUGHLIN ET AL 2005; KOSS ET AL 2005; KUMAR ET AL 2007; HAUG ET AL 2007; SHASTRI ET AL 2006) sollen durch einen positiven Test ca. 90% aller Tumore erkannt werden. Die Sensitivität ist also sehr hoch. Es wird auch damit gerechnet, dass ein positives Tumormarkerergebnis die Compliance der Patienten bezüglich einer koloskopischen Kontrolle positiv beeinflusst.

Bezüglich der Spezifität will die vorliegende Arbeit die möglichen Ursachen für falsch positive Ergebnisse erläutern und somit dazu beitragen, dass der Tumormarker gezielter eingesetzt und somit für den Patienten verunsichernde Situationen bei falsch positiven Ergebnissen vermieden werden können.

## 2.) LITERATURÜBERSICHT

### 2.1) Das kolorektale Karzinom

#### 2.1.1) Allgemeines, Definition, Symptome

Als Darmkrebs bezeichnet man alle bösartigen Tumore des Darmes. Hiervon machen mehr als 90% die im Kolon und Rektum lokalisierten Tumore, die kolorektalen Karzinome aus, lediglich ca. 5 % der bösartigen Prozesse sind im Dünndarm lokalisiert.

(Lokalisationsverteilung der Darmkarzinome: Rektum 60%, Sigmoid 20%, Coecum 10%, andere Lokalisation: 10%) (SCHALHORN 2006).

Darmkrebs ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern (nach Prostata- Ca) und bei Frauen (nach Mamma- Ca) (BURDA 2007).

Darmkrebs verläuft häufig eine lange Zeit symptomlos. Erst wenn es zu auffälligem Tumorbluten oder zu einer Einengung des Darmlumen kommt - manchmal auch erst an den für das Endstadium typischen kachektischen Symptomen mit Leistungsabfall- wird der Tumor durch seine Symptome auffällig. Weitere typische Symptomatik sind Blut oder Schleim im Stuhl, Bleistiftstühle, Verstopfung, Durchfall sowie Flatulenz mit teilweise auffälligem Foetor.

Da die Karzinomentstehung aus einem Polypen etwa zehn Jahre benötigt, hängt die Prognose des KRK entscheidend von dem Stadium bei der Diagnose ab. Der Früherkennung kommt so prognostisch gesehen eine wichtige Bedeutung zu. Früherkennungen müssen das individuell stark schwankende KRK-Risiko berücksichtigen.

#### 2.1.2) Risiko/Inzidenz

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom („KRK“) zu erkranken ist abhängig von der familiären Belastung (Verwandte 1. Grades von Patienten mit KRK haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken (JOHNS ET AL 2001). Andererseits hängt das Erkrankungsrisiko auch von den Vorerkrankungen des einzelnen Patienten ab. (Dauer

einer Erkrankung an Colitis ulcerosa von >20 Jahren: 9%iges Risiko (EADEN ET AL 2001), Patienten mit FAP (familiäre adenomatöse Polyposis): 100%iges Risiko.

Zusätzliche, ungünstige Faktoren sind fett- und fleischreiche Ernährung, Zigaretten- und Alkoholkonsum (GIOVANNUCCI ET AL 1995, 1994, 1994). Außerdem stellen gynäkologische Erkrankungen wie Karzinome an Uterus, Ovar und Mamma durch deren hormonellen Einflüsse auf die Darmwand ein zusätzliches Risiko für die Erkrankung an einem KRK dar.

### 2.1.3) Pathogenese

In den allermeisten Fällen entsteht Darmkrebs über gutartige Vorstufen, so genannten Dickdarmadenomen oder auch Polypen.

Die genetisch verankerte, autosomal dominant vererbte FAP- familiäre adenomatöse Polyposis gilt als obligate Präkanzerose, regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen sollten ab dem 12. LJ vorgenommen werden.

Das Entstehungsmodell des KRK in der so genannten „Adenom- Karzinom- Sequenz“ nach Vogelstein beschreibt genetische Veränderung in den adenomatös veränderten Zellen der Darmmukosa über einen Zeitraum von ca. zehn Jahren. Der Begriff wurde 1975 von *Morson et Al* eingeführt, 1990 ordneten erstmals *Fearon und Vogelstein* Mutationen verschiedener Gene einzelnen histologischen Entwicklungsstufen des KRK zu. Es komme zu Mutationen von Tumorsuppressorgenen, von Oncogenen und DNA- Reparaturproteinen. Ein solches Geschehen sei abhängig von der Größe des Adenoms (Adenome >1cm), der Histologie (v.a. villöse Adenome) und dem Dysplasiegrad. (BOESE- LANDGRAF ET AL 1998, FEARON ET AL 1990; FORRESTER ET AL 1987)

### 2.1.4) Morphe

Histopathologisch betrachtet lassen sich drei verschiedene Wachstumstypen des Dickdarmkrebses unterscheiden:

- blumenkohlartiger Typ: polypös-exophytisches Wachstum, scharf begrenzt zu gesundem Gewebe

- schüsselförmiger Typ: exulzierendes Wachstum mit zentralem Ulkuskrater und aufgeworfenen Rändern
- diffus infiltrierender Typ: kann kaum vom gesunden Gewebe abgegrenzt werden, „verschmilzt“ makroskopisch mit diesem.

Makroskopisch betrachtet finden sich in 90 % so genannte Adenokarzinome, Karzinome aus entarteten Drüsen. Dabei handelt es sich in 75% der Fälle um tubulär gestielte Adenome, des Weiteren unterscheidet man noch tubulo-villöse Adenome und villöse Adenome, diese haben die höchste Entartungsfrequenz. (SCHALHORN ET AL 2006).

#### 2.1.5) Prophylaxe

Eine große Zahl an klinischen Studien hat gezeigt, dass aufgrund der hohen Inzidenzraten des KRK in Industrienationen eine entscheidende Bedeutung der Ernährung und Bewegung zugeschrieben werden muss (POTTER ET AL 1997). Auch wenn die Studienlage zum Teil kontrovers ist, wird von den aktuellen AWMF Leitlinien zum kolorektalen Karzinom eine Ernährung empfohlen, die reich an Ballaststoffen, Obst und Gemüse ist.

Vitamin C, Omega-3 Fettsäuren und auch das sonnenabhängige Vitamin D werden ebenfalls als protektive Faktoren gehandelt (FAIRFIELD ET AL 2002). Studien über die Gabe von ASS ergaben eine Risikoreduktion (CHAN ET AL 2004), ebenso die Einnahme von Östrogen-Gestagen-Kombinationenspräparaten bei postmenopausalen Frauen. (Da hier jedoch das Risiko für eine gynäkologische Karzinomerkrankung steigt, ist diese prophylaktische Maßnahme leider obsolet.) (NELSON ET AL 2002).

#### 2.1.6) Screening

Da das KRK im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen recht langsam wächst (man geht davon aus, dass die Karzinomentstehung aus einem Polypen etwa 10 Jahre benötigt) und die Prognose des KRK entscheidend vom Stadium bei der Diagnose abhängt, kommt der Früherkennung durch geeignete Screeningmaßnahmen eine entscheidende Rolle zu.

So ist das Ziel, das Kolonkarzinom in den Anfangsstadien zu entdecken und auszurotten vor diesem Hintergrund und bei sauber durchgeführten Screeningprogrammen keine Utopie mehr.

In Deutschland werden ab dem 55. Lebensjahr von den Krankenkassen finanzierte Vorsorge-Koloskopien empfohlen, außerdem regelmäßige Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut sowie auf andere Tumormarker wie die Tu-M2-Pyruvatkinase.

#### 2.1.7) Diagnose

In der Diagnose des KRK durch den Arzt ist die sorgfältige Erhebung der Anamnese und die digitale Tastuntersuchung auch bei anscheinend naheliegenden Diagnosen wie Hämorrhoiden von entscheidender Bedeutung. Des Weiteren können Tumormarker wie der Tu-M2-PK Stuhlmarker oder auch der Guajak Test nach okkultem Blut im Stuhl (Haemocult®) zum Einsatz kommen. Mittel der Wahl bei Verdacht auf KRK ist jedoch die komplette Koloskopie, in deren Verlauf kleine Biopsien zur pathologischen Abklärung entnommen werden können. Die Zukunft könnte möglicherweise von der virtuellen CT-Koloskopie bestimmt werden, einer nicht-invasiven Methode, die sich allerdings noch in der Entwicklungsphase befindet.

Zum Tumorstaging bieten sich verschiedene bildgebende Diagnostika wie z.B. Röntgen-Thorax, Sonographie, CT-Abdomen, PET, Knochenszintigramm (Radioimmunszintigrafie), MRT an.

Zur Verlaufskontrolle stehen Tumormarker wie der CEA zur Verfügung, diese eignen sich jedoch nicht als Screeningmethode, da sie einen hohen Prozentsatz der Tumore nicht anzeigen.

#### 2.1.8) Metastasierung:

Die Ausbreitung des KRK kann per continuitatem erfolgen, d. h. direkt vom Primärtumor ausgehend infiltriert der Tumor das angrenzende perikolische beziehungsweise perirektale Fettgewebe. Nur selten kommt es zu einer Infiltration in die Nachbarorgane.

Eine weitere Möglichkeit der Absiedlung des KRK in andere Organe stellen eine Abwanderung der Tumorzellen über die Wege des Lymph- oder des Blutsystems dar.

Die lymphogene Metastasierung erfolgt über eine Metastasenstraße beim Colon ascendens und Colon transversum entlang der Arteria mesenterica superior und beim Colon descendens entlang der Arteria mesenterica inferior, d. h. Lymphknotenmetastasen treten zunächst in den

Lymphknoten entlang des Verlaufs dieser Arterien auf. Eine Ausnahme bildet der mittlere Bereich des Colon transversum: Aufgrund einer zweifachen arteriellen Versorgung dieses Bereiches durch die Arteria mesenterica superior und die Arteria mesenterica inferior können Karzinome in beide Richtungen metastasieren (Riolan-Anastomose, Cannon-Böhm-Punkt). Die hämatogene Metastasierung erfolgt entweder im Sinne des Cavatyps. Die Tumorzellverschleppung erfolgt hier über die Vena cava inferior zum rechten Herzen und von dort in die Lunge. Hier treten die Metastasen zuerst in der Lunge auf. Alle anderen kolorektalen Karzinome weisen ein Metastasierungsverhalten vom Pfortadertyp auf, hämatogene Metastasen treten hier zuerst in der Leber auf. Der Grund hierfür ist, dass der venöse Abfluss und damit die Tumorzellverschleppung primär über die Pfortader in die Leber erfolgt. In einem zweiten Schritt können von der Leber aus Tumorzellen über die Lebervenen in die Vena cava inferior gelangen und von dort in die Lunge (SCHALHORN ET AL 2006).

Nach der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) werden die kolorektalen Karzinome in vier Gruppen/Stadien eingeteilt. Dabei werden z.B. alle Fälle, in denen Fernmetastasen auftreten, dem UICC Stadium IV mit der inofgedessen schlechtesten Prognose zugerechnet. Zur Klassifikation eines KRK sollte die UICC-Klassifikation in ihrer letzten Version von 2002 (SOBIN ET AL 2002) mit der TNM-Einteilung verwendet werden. (s. Tabelle 1). Therapie und Prognose verlaufen stadienabhängig.

Die früher übliche Einteilung nach Dukes (1932:DUKES A-C) mit der Modifikation von Astler-Coller sollte nicht mehr benutzt werden. Da im täglichen Umgang die Dukes-Klassifikation allerdings immer noch Verwendung findet, wird sie an dieser Stelle noch einmal mit aufgeführt. Dabei entspricht Dukes C einem UICC Stadium IV, Dukes A entspricht Stadium II.

Die TNM- Klassifikation wurde als Facettenklassifikation von Krebserkrankungen von P. Denoix entwickelt und 1950 von der UICC übernommen. Diese Klassifikation ermöglicht eine genaue Einstufung eines Tumors in die einzelnen Kategorien des TNM Systems und inofgedessen Rückschlüsse auf Therapie und Prognose zu ziehen (s. Tabelle 2)

**Tabelle 1) Tumorstadien nach UICC, TNM und Dukes**

TNM nach UICC				Dukes
Stadium	T	N	M	Dukes
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1	N0	M0	} Dukes A
	T2	N0	M0	
Stadium II	T3	N0	M0	} Dukes B
	T4	N0	M0	
Stadium III	jedes T	N1	M0	} Dukes C
	jedes T	N2	M0	
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	→ Dukes D

**Tabelle 2) TNM Klassifikation für das KRK (UICC 2002)**

TNM-Einteilung kolorektaler Karzinome [UICC 2002]	
T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ <sup>1</sup>
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
Anmerkungen:	
<sup>1</sup> Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.	
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten.
.	
M - Fernmetastasen	

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

### 2.1.9) Therapie

Die Therapie richtet sich wie bei vielen Tumorerkrankungen vor allem nach der Lokalisation und dem Stadium des Tumors (nach UICC- (SOBIN 2002) und TNM- Stadium). In der Regel wird eine vollständige operative Resektion des tumortragenden Darmabschnittes mit Entfernung des zugehörigen Lymphabflussgebietes angestrebt. Die Heilungschancen sind in frühen Stadien sehr gut. Die Operation kann entweder offen-chirurgisch oder laparoskopisch bzw. laparoskopisch-assistiert durchgeführt werden (SCHALHORN 2006). Als standardisierte Eingriffe werden Tumoren des Colon ascendens als rechtsseitige Hemikolektomie und des Colon descendens als linksseitige Hemikolektomie entfernt. Diese Eingriffe können bei Befall des Überganges auf andere Abschnitte auch als erweiterte Hemikolektomie vorgenommen werden.

Beim Rektumkarzinom im Anfangsstadium kann durch Operationsverfahren wie die transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM) oder die totale mesorektale Exzision (TME) bei Rektumkarzinomen ein Eingriff ortsnah erfolgen und so ein Anus praeter meist verhindert werden.

Bei den Präkanzerosen familiäre adenomatöse Polyposis und Gardner-Syndrom sollte eine prophylaktische Kolektomie erfolgen nach Möglichkeit mit Anlage eines ileoanalen Pouch.

Jedoch versterben selbst nach einer kompletten Tumorsektion (Ro) circa 50 % der Patienten mit kolorektalen Karzinomen an Metastasen oder an einem Lokalrezidiv. Als Ursache wird die bereits bei der Operation vorhandene Mikrometastasierung und lokale Disseminierung angenommen (ADLER 2007).

Aufgrund dieser Gegebenheiten wird bei Patienten mit Kolonkarzinom Stadium III zusätzlich zu der Operation eine meist 6 Monate (oder alternativ 12 Monate) andauernde postoperative adjuvante Chemotherapie empfohlen (Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft 2007).

Chemotherapie in der Kolonkarzinomtherapie wird zudem in der neoadjuvanten sowie in der palliativen Behandlung strategisch eingesetzt.

Moderne Zytostatika werden meist in Kombinationen verabreicht. So können die einzelnen Wirkstoffe geringer dosiert und die Wirksamkeit erhöht werden (SCHALHORN ET AL 2006).

Im Wesentlichen werden dabei drei Therapieziele unterschieden:

1.) Bei der neoadjuvanten Behandlung wird die Chemotherapie genutzt, um einen großen Tumor oder Metastasen vor der Resektion zu verkleinern und so besser operieren zu können. (Downstaging, Downsizing)

2.) Bei einer adjuvanten (lat. *adjuvare* = unterstützen) Behandlung wird die Chemotherapie eingesetzt, um nach einer Operation eventuell im Körper verbliebene Tumorzellen abzutöten und so Rezidive zu verhindern. Indikation für eine adjuvante Chemotherapie ist ein UICC Stadium III (und umstritten im Stadium IV). Jahrzehntlang wurde die Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) als therapeutischer Standard durchgeführt. Einen ersten Fortschritt erbrachte die Zugabe von Folat („5-FUFS“: IMPACT 1995).

Heute belegen Studien (MOSAIC) eine niedrigere Rezidivrate, wenn ein Kombinationstherapie aus 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin („FOLFOX“)(ANDRE ET AL 2004) durchgeführt wird. Jedoch ist die hohe Nebenwirkungsrate von Oxaliplatin zu beachten, das Medikament löst insbesondere Nebenwirkungen in Form einer Neuropathie aus. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der adjuvanten Therapiesituation ist Gegenstand der aktuellen Forschung (klinische Studien, Phase III).

Die Chemotherapie erfolgt zumeist über einen Zeitraum von 6 Monaten:

- entweder nach dem Mayo- Regime: 20mg/m<sup>2</sup> Folat gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als Bolus 5 Tage lang alle 5 Wochen, oder

-nach dem Roswell-Park-Regime: einmal wöchentlich 500mg/m<sup>2</sup> Folat und 500 mg/m<sup>2</sup> 5-FU über 6 Wochen, dann 2 Wochen Pause.

3.) Die palliative Chemotherapie kann bei fortgeschrittenen Karzinomerkrankungen eingesetzt werden, um eine verbesserte Lebensqualität oder eine verlängerte Lebensdauer zu erzielen. Häufige Behandlungsschemata sind unter anderem FOLFOX (5-FU, Folat und Oxaliplatin) und FOLFIRI (Folat, 5-FU, Irinotecan) (deGRAMONT ET AL 2000; DOUILLARD ET AL 2000; SALTZ ET AL 2000). Die Kombination mit dem VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) blockierenden monoklonalen Antikörper Bevacizumab (Avastin®) ist seit Frühjahr 2004 zugelassen. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten bieten die XELOX Schemata (Capecitabin und Oxaliplatin) sowie eine Kombinationstherapie mit dem monoklonalen Antikörper gegen den Wachstumsrezeptor EGFR Cetuximab (Erbix®).

Die alleinige Strahlentherapie ist bei einem Kolorektalen Karzinom in der Regel nicht indiziert. Allerdings hat die kombinierte Strahlen-Chemotherapie einen festen Platz in der palliativen, adjuvanten und neoadjuvanten Behandlung eines Rektumkarzinoms.

#### 2.1.10) Prognose:

Die Prognose ist von der Tiefe der Infiltration in die Darmwand und dem Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen abhängig; die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt im Mittel bei etwa 40 bis 60 %. (SCHALHORN ET AL 2006)

#### Fünf-Jahres-Überlebensraten nach UICC-Stadium

Stadium I	ca. 85 %
Stadium II	ca. 50–60 %
Stadium III	ca. 30 %
Stadium IV	ca. 5 %

Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit der Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung. Gerade weil sich die Therapiemöglichkeiten und die Prognose stadienabhängig drastisch verschlechtern, die notwendigen Diagnostika zur Verfügung stehen und es sich um einen recht langsam wachsenden Tumor handelt, ist es umso tragischer, wenn es aufgrund von mangelhafter Vorsorge immer noch zu Todesfällen kommt.

## 2.2) Tumormarker

Bei diesen körpereigenen Stoffen handelt es sich meist um Zucker-Eiweiß-Moleküle. Sind sie im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten erstmals oder in größerer Menge nachweisbar, zeigen sie gemäß der medizinischen Definition das Vorhandensein oder den Verlauf einer Tumorerkrankung an.

Tumormarker sind entweder Bestandteile der Krebszellen selbst ("Tumorantigene") – oder aber vom Tumor oder vom gesunden Gewebe als Reaktion auf die Krebszellen direkt oder indirekt gebildete Stoffwechselprodukte, zum Beispiel Enzyme oder Hormone. Im weiteren Sinn zählen auch nachweisbare Form-, Zahl- oder Mengenveränderungen der Erbsubstanz

oder bestimmter Körpereiwieße zu den Tumormarkern. Solche Merkmale spielen beispielsweise in der Leukämiediagnostik eine Rolle.

Die meisten der Substanzen, die die Mediziner als Tumormarker einsetzen, treten gelöst in Körperflüssigkeiten auf, sie werden als humorale Tumormarker bezeichnet (von lat. humor = Flüssigkeit). Einige Markersubstanzen finden sich aber auch in oder auf Zellen (zelluläre Tumormarker).

Da die meisten Marker weder kennzeichnend für ein bestimmtes Organ noch für eine bestimmte Tumorart sind, eignen sie sich nicht zu einer gezielten Suche nach einem speziellen Karzinom. Weiterhin ist es auch nicht möglich, das Stadium, in dem sich ein Tumor befindet, anzugeben, da der gemessene Wert des Markers nur zu einem sehr geringen Teil von der Größe des entarteten Gewebes abhängt.

Wichtiger sind Tumormarker für die Kontrolle nach einer Tumorbehandlung wie Operation oder Chemotherapie. So kann ein erneuter Anstieg von Tumormarker im Serum auf ein Rezidiv oder dementsprechend ein Abfall auf eine komplette Resektion des Karzinoms hinweisen und somit die Therapie mit beeinflussen.

Für die Screeningvorsorge beim kolorektalen Karzinom spielen die Tumormarker CEA, der Guajak-Test auf okkultes Blut im Stuhl (Haemokkult®- Test) und der immunologische Haematoporphyrin-Test auf okkultes Blut eine wichtige Rolle.

### 2.2.1) CEA

Das Carcino-Embryonale Antigen (CEA) ist ein Tumormarker für eine Reihe von bösartigen Tumoren. Insbesondere den Darmkrebs, das Pankreaskarzinom sowie das Adenokarzinom der Lunge wird der Marker eingesetzt. Dieser Tumormarker eignet sich nicht als Früherkennungsmarker, er hat aber einen großen Stellenwert in der Tumornachsorge. Nachdem ganz zu Anfang noch optimistisch von einer fast hundertprozentigen Sensitivität des CEA für Karzinome des Gastrointestinaltraktes ausgegangen wurde, erwartet man heute nur noch bei 55 % aller kolorektalen Karzinome erhöhte Werte. (BOMBARDIERI ET AL 1985; CARPELAN-HOLMSTROM 2002). Besser geeignet ist der Tumormarker für die Detektion von Metastasen (v.a. Lebermetastasen); hier ergaben verschiedene Studien eine Sensitivität von 80-100 %. (ARNAUD ET AL 1980; WANEBO ET AL 1978). Bezüglich der Erkennung von (Lokal-)Rezidiven herrscht geteilte Meinung (LADENSON ET AL 1980).

Grundsätzlich ist das CEA für die postoperative Beobachtung und für das Monitoring unter Radio-/Chemotherapie unverzichtbar (LADENSON ET AL 1980).

Auch die prognostische Bedeutung des präoperativen CEA wurde bereits in den 70er Jahren erkannt. Patienten mit hohen Werten weisen häufig bereits fortgeschrittene Tumore auf und leiden in höherem Maße an Rezidiven als Patienten mit niedrigen Ausgangswerten (LADENSON ET AL 1980). Biochemisch gesehen handelt es sich beim Carcino-Embryonalen Antigen um ein Glykoprotein aus der Immunglobulinsuperfamilie (HAMMARSTROEM ET AL 1999). Die Serumkonzentration des Tumormarkers ist zumindest teilweise mit der Gesamttumormasse korreliert. Falsch-positive Werte findet man bei Rauchern. (FLETCHER ET AL 1986).

### 2.2.2) Haemocult/Guajak-Test

Der Haemocult-Test ist die weltweit meist verbreitete Testvariante. Es handelt sich hierbei um einen Test auf occultes Blut im Stuhl. In großen Studien wurde eine Mortalitätsreduktion von 15-33% durch jährliche oder zweijährliche Screenings belegt (MANDEL ET AL 1993; MANDEL ET AL 1996; HARDCASTLE ET AL 1996; KRONBERG ET AL 1996).

Die Methode beruht auf dem Nachweis der Peroxidase-Eigenschaft des Haemoglobins. Dazu wird eine Stuhlprobe auf ein mit Guajak Harz getränktes Filterpapier aufgetragen und mit Wasserstoffperoxid versetzt.

Die Genauigkeit ist allerdings erheblich geringer als beim Haematoporphyrin-Test und bei immunochemischen Tests.

Die geringe Genauigkeit der Guajak-Methode ist auf Nahrungsmittel-Peroxidasen einschließlich Hämoglobin und Myoglobin aus Fleisch sowie rohen Früchten und Gemüse (Bananen, Brokkoli, Kirschen) zurückzuführen. Falsch negative Ergebnisse können durch Vitamin C entstehen. Perianale Blutungen, Hämorrhoiden und die Einnahme von Eisenpräparaten können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. (TOWLER ET AL 1998, SCHMIEGEL ET AL 2000)

### 2.2.3) Immunologischer Test

Der immunologische Nachweis von Blut im Stuhl weist ausschließlich menschliches Hämoglobin nach, somit ist er einer der genauesten Tests für den Nachweis von Blut im Stuhl. (Sensitivität circa 95% für eine Blutungsquelle)

Er beruht auf dem Nachweis einer Antigen-Antikörperreaktion z.B. mittels ELISA.

Dabei wird ein spezieller Antikörper eingesetzt, an den das freie menschliche Hämoglobin bindet. Nachdem die Proben „gewaschen“ wurden wird ein Enzym-markierter Antikörper hinzugegeben. Nach einer Einwirkzeit kommt es -ist menschliches Hämoglobin enthalten- zum Farbumschlag, dabei ist die Intensität des Farbumschlags proportional zu der Hämoglobin-Konzentration in der Stuhlprobe.

### **2.3) Das Tumor-Metabolom – Spezifitäten im Stoffwechselgeschehen von Tumoren**

Ein entscheidender Schwerpunkt der Arbeiten von Prof. Eigenbrodt et al waren die Veränderungen im Stoffwechselgeschehen von Zellen, wenn sie sich von normalen in Tumorzellen umwandeln. Dabei wurden immer ähnliche Veränderungen charakterisiert und die Arbeitsgruppe um Prof. Eigenbrodt bezeichnete diesen Tumor- spezifischen Phänotyp als „Tumor-Metabolom“ in Anlehnung an eine Kombination aus „Metabolismus“ und Begriffen wie „Genom“ und „Proteom“. ( WWW.METABOLIC-DATABASE.COM)

Eine erste Besonderheit bei Tumorzellen ist, dass sich der gesamte Stoffwechsel auf Proliferation ausrichtet. Dabei besteht außerdem ein Verlust der normalen Regulationsfähigkeit der Zellteilung. An diesem Geschehen spielt auch die Tumor-M2-PK eine entscheidende Rolle, auf welche im Folgenden noch spezieller eingegangen werden wird. Die zweite Besonderheit besteht in einem hohen Anpassungsvermögen von Tumorzellen an wechselnde Sauerstoff- und Nährstoffversorgungen.

Um die Umstellung auf die neuen Stoffwechsel- Besonderheiten zu bewerkstelligen, reagieren die Tumorzellen unter anderem mit einer Umstellung im Isoenzymmuster der Pyruvatkinase. ( REINACHER UND EIGENBRODT 1981)

## 2.4) Das Enzym Pyruvatkinase – physiologische Funktion und Isoenzyme

Beim Menschen ist die Pyruvatkinase ein *Tetramer* und besteht aus vier identischen Protein-Untereinheiten mit je 528 Aminosäuren zu je 60 kDA. Sie gehört zur Kategorie der (Phospho)Transferasen. Synonyme sind Phosphoenolpyruvat-Kinase und Phosphoenol-Transphosphorylase. In Säugetieren gibt es zwei Isoformen des Enzyms, das L- und M-Isozym.

Das *M-Isozym* kommt vor allem im Muskel und Gehirn vor, in diesen Organen müssen sehr schnell große Energiemengen bereitgestellt werden, für diese Aufgabe wird das Isozym *M1-PK* exprimiert. Das *L-Isozym* findet sich hauptsächlich in der Leber, aber auch in Niere und Kolon. Da in diesen Organen Energie hauptsächlich über die langsamer ablaufende Glukoneogenese und nicht über die Glykolyse gewonnen wird, ist in diesem Gewebe die *L-PK* repräsentiert.

In beinahe allen schnell proliferierenden Zellen wie Embryonalzellen, Stammzellen, adulten Schleimhautzellen, aber eben auch Tumorzellen findet sich das Isozym *M2-PK*.

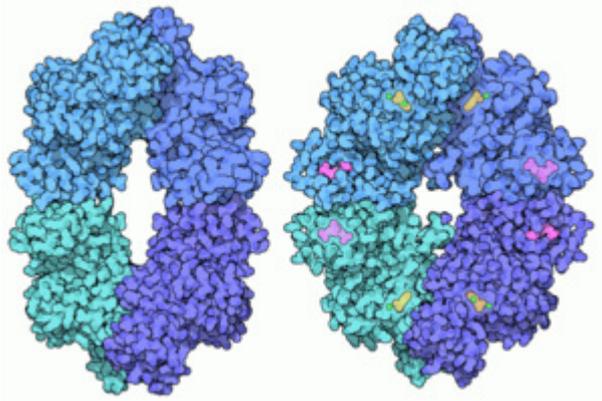


Abbildung 1) Pyruvatkinasen. Links von *E. coli* (inaktiv). Rechts von der Backhefe (aktiviert).

Die Pyruvatkinase (PK), ein Schlüsselenzym der Glykolyse katalysiert die letzte, energieliefernde Teilreaktion dieses Stoffwechselweges, die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat (PEP) zu Pyruvat. Diese Reaktion ist irreversibel und ein wichtiger Regulationsschritt dieses Stoffwechselweges.

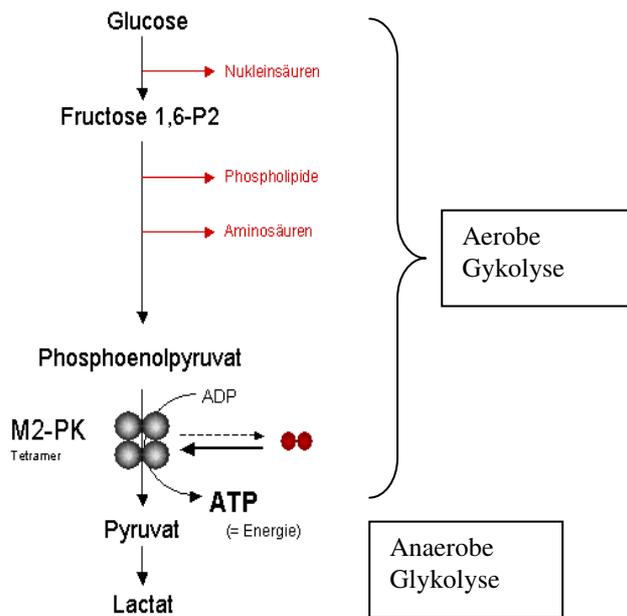
Durch die Katalyse wird von Phosphoenolpyruvat eine Phosphatgruppe abgespalten. Dabei reagiert die so entstandene Phosphatgruppe mit ADP zu ATP.

Substrate: ADP und Phosphoenolpyruvat

Produkte: ATP und Pyruvat

Das erzeugte Pyruvat wird dann im Citratzyklus verwendet bzw. als Teil der anaeroben Glykolyse über die Laktatdehydrogenase zu Laktat abgebaut, mit dem es normalerweise in einem Gleichgewichtsverhältnis steht. (STRYER; S.507-509)

normal proliferierende Zellen



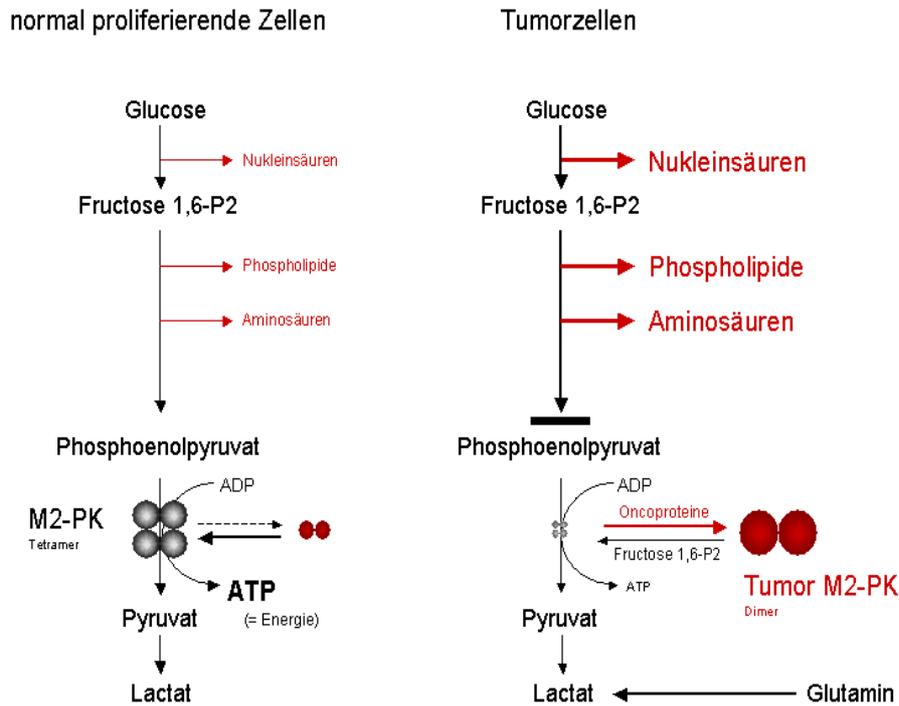


Abbildung 2) M2 PK in normal proliferierenden Zellen und in Tumorzellen

## 2.5) Regulation der Pyruvatkinase

Beide Formen der Pyruvatkinase werden durch Fructose-1,6-bisphosphat aktiviert. Fructose-1,6-bisphosphat entsteht bei der dritten Reaktion der Glykolyse, welche durch Phosphofruktokinase katalysiert wird. Die Phosphofruktokinase-Reaktion (der sog. "committed step") ist auch die erste irreversible Reaktion, sie bestimmt die Reaktionsgeschwindigkeit der Glykolyse und ist somit der wichtigste Kontrollpunkt der Glykolyse. Die Pyruvatkinase katalysiert den dritten irreversiblen Schritt der Glykolyse und kontrolliert somit die Menge der gebildeten Endprodukte.

Fructose-1,6-bisphosphat, das Produkt der Schrittmacherreaktion der Glykolyse aktiviert die Pyruvatkinase und versetzt sie so in die Lage mit dem Strom der ankommenden Metaboliten Schritt zu halten. Diese Regulation ermöglicht eine Homöostase der Intermediärprodukte der Glykolyse.

Durch eine hohe Energieladung in der Zelle (hohe ATP-Konzentration) wird die Pyruvatkinase inhibiert, somit läuft die Reaktion nicht ab, wenn keine weitere Energie von der Zelle (ATP) benötigt wird (negative Rückkopplung).

Ein weiterer Inhibitor ist außerdem die Anwesenheit von Alanin. Dies signalisiert dem System, dass Bausteine im Überfluss vorhanden sind.

Das L-Isozym, nicht jedoch die M-Form, wird zusätzlich durch eine reversible Proteinphosphorylierung kontrolliert. Ist der Glucosespiegel im Blut niedrig, bewirkt das anabole Hormon Glucagon die Phosphorylierung der Pyruvatkinase, welche dadurch an Aktivität verliert. So bleibt Phosphoenolpyruvat erhalten und steht für die Gluconeogenese zur Verfügung, durch welche neue Glucose in der Leber aufgebaut wird.

Auch lässt ein intrazellulärer Anstieg des Calciumspiegels, wie er z.B. durch Vasopressin ausgelöst werden kann, das Enzym Pyruvatkinase phosphorylieren und somit inhibieren. Zuletzt sei noch anzumerken, dass die sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der hereditäre Pyruvat-Kinase-Mangel häufig eine hämolytische Anämie zur Folge hat. (STRYER LEHRBUCH DER BIOCHEMIE; S. 520)

## **2.6) Das Isoenzym Tumor M2-Pyruvatkinase**

Während der Entstehung eines Tumors verschwindet das jeweilige gewebsspezifische Isoenzym und das Pyruvatkinase- Isoenzym M2-PK wird überexprimiert. (REINACHER UND EIGENBRODT 1981)

Die M2-PK kann in proliferierenden Zellen in zwei unterschiedlichen Zustandformen auftreten:

- in einer tetrameren Form, die aus vier Untereinheiten (je 60 kDA) zusammengesetzt ist und
- in einer dimeren Form, die aus zwei Untereinheiten (ebenfalls je 60 kDA) besteht.

Die tetramere Form der M2-PK hat eine hohe Affinität zum Substrat Phosphoenolpyruvat und ist unter physiologischen Bedingungen hochaktiv. Weiterhin ist die tetramere Form mit anderen Enzymen im Cytosol im so genannten Glycolyse-Enzym-Komplex assoziiert, der durch die räumliche Nähe der Enzyme zueinander eine hocheffektive Umsetzung von Glucose zu Pyruvat und Laktat ermöglicht.

Liegt die M2-PK überwiegend in der hochaktiven tetrameren Form vor, wie dieses in den meisten normal proliferierenden Zellen der Fall ist, wird die Glucose überwiegend unter Energieproduktion (ATP) zu Pyruvat abgebaut.

Die dimere Form der M2-PK hat eine geringe Affinität zum Substrat und ist unter physiologischen Bedingungen nahezu inaktiv. Die dimere Form ist nicht im Glycolyse-Enzym-Komplex assoziiert.

Liegt die M2-PK überwiegend in der wenig aktiven dimeren Form vor, wie dieses in Tumorzellen der Fall ist, kommt es oberhalb der Pyruvatkinase- Reaktion zu einem Rückstau aller Glykolyse-Zwischenprodukte. Diese stehen den Zellen als Ausgangstoffe für aus der Glykolyse abzweigende Syntheseprozesse zur Verfügung, d.h. für die Nucleinsäure-, Phospholipid- und Aminosäure-Synthese. Nucleinsäuren, Phospholipide und Aminosäuren sind für stark proliferierende Zellen ein wichtiges Bausubstrat.

Aufgrund der Schlüsselstellung der Pyruvatkinase als letztes Enzym innerhalb der Glykolyse entscheidet somit das Tetramer: Dimer Verhältnis der M2-PK, ob die Glucose-Kohlenstoffatome unter Energiegewinnung zu Pyruvat und Lactat abgebaut werden (tetramere Form) oder in Synthesewege eingeschleust werden.

Da in Tumorzellen generell die dimere Form der M2-PK überwiegt, wurde die dimere Form der M2-PK als Tumor M2-PK bezeichnet.

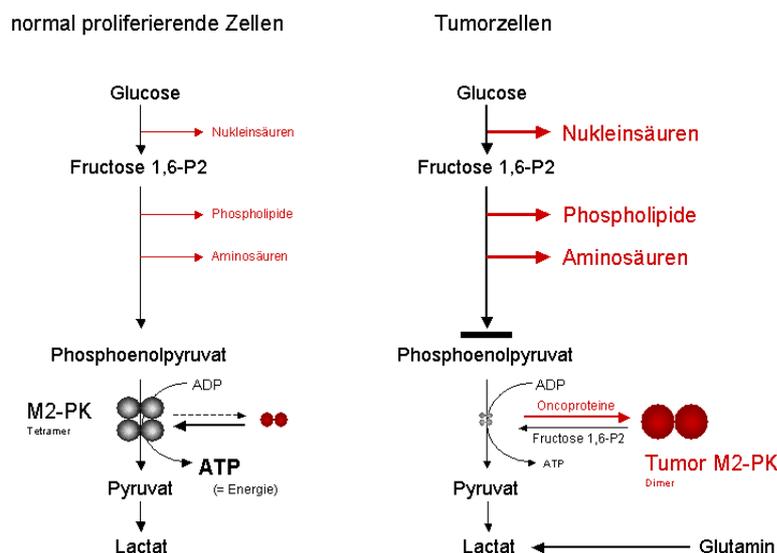


Abbildung 3) Stoffwechsel bei Tumoren: Die Bildung der Tu M2-PK

Jedoch ist das Tetramer: Dimer-Verhältnis der M2-PK in Tumorzellen kein statischer Zustand.

Die Dimerisierung der M2-PK wird in Tumorzellen durch direkte Interaktion der M2-PK mit verschiedenen Oncoproteinen induziert. Oncoproteine sind von Oncogenen abgeleitete Proteine, die die Fähigkeit haben, eine Zelle in eine Tumorzelle umzuwandeln. Oncogene bezeichnen mutierte Genabschnitte die aus aktivierten Protooncogenen (Gene mit onkogenem Potential) hervorgehen.

Zu den bisher charakterisierten Oncoproteinen, die eine Dimerisierung der M2-PK induzieren, gehören die pp60v-src-Kinase, das Oncoprotein des Rous-Sarcoma-Virus, das die M2-PK an

der Aminosäure Tyrosin phosphoryliert (PRESEK ET AL 1980), das E7-Oncoprotein der humanen Papillomaviren Typ 16, das direkt an die M2-PK bindet (MAZUREK ET AL 2001) und die A-Raf-Kinase.

Des Weiteren bewirken Aminosäuren wie Alanin, Phenylalanin, Prolin, Leucin, Valin, Cystein über eine Phosphorylierung ebenfalls eine Dimerisierung und somit eine Aktivitätsabnahme.

Die Reassoziaton der dimeren Form der M2-PK zur tetrameren Form wird induziert durch Sauerstoffmangel oder hochangestaute Stoffwechsel-Zwischenprodukte , wie zum Beispiel das Glycolyse-Zwischenprodukt Fructose 1,6-P2 oder die Aminosäure Serin. In der Folge wird durch die Reaktivierung der M2-PK die Glucose solange unter Energieproduktion zu Pyruvat und Lactat abgebaut bis die Fructose 1,6-P2-Spiegel unter einen bestimmten Grenzwert fallen und die M2-PK wieder in die dimere Form dissoziiert.

Der Oscillationscyclus startet erneut, wenn die Fructose 1,6-P2-Spiegel wieder über ihren Signal-Spiegel steigen und die Tetramerisierung der M2-PK induzieren.

Liegt die M2-PK überwiegend in der wenig aktiven dimeren Form vor, wird die Energie vermehrt über den Abbau der Aminosäure Glutamin zu Aspartat, Pyruvat und Lactat (= Glutaminolyse) bereitgestellt. Dies hat einen vermehrten Laktatanfall zur Folge.

Diese vermehrte Ansammlung von Laktat in Tumorzellen wurde schon von Warburg 1924 beobachtet und die Theorie, dass Tumorzellen ihre Energie bevorzugt aus der anaeroben Glykolyse gewinnen und sich somit vermehrt Laktat ablagert als Warburg- Hypothese bekannt. 2006 wurde eine Arbeit Jenaer Forscher veröffentlicht, die die Warburg-Hypothese stützt. (SCHULZ ET THIERBACH 2005 und 2006). In ihrer Arbeit konnten die Forscher bei einer Form des Dickdarmkrebses bei Versuchstieren zeigen, dass eine erzwungene Weichenstellung hin zur aeroben Verbrennung von Traubenzucker das Krebswachstum hemmt. Sie setzten dazu das Protein Frataxin ein, das sie mit Hilfe der Gentechnik in Mitochondrien einschleusten. In einem zweiten Versuch förderten sie die anaerobe Vergärung des Traubenzuckers und stellten umgekehrt ein vermehrtes Tumorwachstum fest. Der Warburg-Effekt könnte Ausgangspunkt für zukünftige glykolysehemmende Medikamente zur Therapie von Krebs sein. (PELICANO ET AL 2006)

Wie außerdem von STETAK 2007 proklamiert, spielt die Tumor M2-Pyruvatkinase eine entscheidende Rolle im Karzinomgeschehen und möglicherweise auch in der

Karzinomtherapie. So scheint es, dass das M2-Isoenzym durch Aufnahme in den Nukleus den Zelltod mitinduziert.

## **2.7) Tu M2-PK Bestimmung im Plasma bei verschiedenen Karzinomen**

Aufgrund der beschriebenen Stoffwechselveränderungen wird die dimere Form der M2-Pyruvatkinase (=Tumor M2-PK) bei Tumorerkrankungen vermehrt exprimiert, und es stellte sich die Frage, ob Tumor M2-PK auch in das Blut erkrankter Patienten abgegeben werden würde und zu diagnostischen Zwecken gemessen werden könnte. Durch die Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen die di- und monomere Form der Tumor M2-PK ist eine quantitative Messung mittels ELISA im EDTA-Plasma möglich.

Seit REINACHER UND EIGENBRODT 1981 diese Besonderheit des Tumor-Stoffwechsels beschrieben, wurden einige Studien zur Plasmabestimmung dieses Tumormarkers in Bezug zu verschiedenen Karzinomerkrankungen angestellt. Auf diese Weise wurde der diagnostische und prognostische Nutzen der Tumor M2-PK in mehreren klinischen Studien untersucht.

In *Tabelle 1*) sind die wichtigsten Studienergebnisse aufgelistet.

Tabelle 3) Studien zur Bestimmung von Tu M2-PK in EDTA Plasma

EIGENBRODT ET AL	1997	N=26	Kolon-Ca	Sens. 87%
OREMEK ET AL	1997	N=64	Pankreas-Ca	Sens. 71% Spez. 95%
WECHSEL ET AL	1999	N=40	Nierenzell-Ca	Spez. 75%
CERWENKA ET AL	1999	N=38	Pankreas-Ca	Sens. 79%
OREMEK ET AL	1999	N=64	Nieren-Ca	
SCHNEIDER ET AL	2000	N=60	Lungen-Ca	
HARDT ET AL	2000	N=68	GIT-Ca	Sens.70,6% Spez. 90-96%
LUFTNER ET AL	2000	N=67	Mamma-Ca	Spez.85%
SCHNEIDER ET AL	2003	N=250 N=122 N=86 N=24	Kolon/Rektum-Ca Magen-Ca Ösophagus-Ca Pancreas-Ca	Sens. 47,8% Sens. 57% Sens. 55,8% Sens. 72,9%
ZHANG ET AL	2004	N=54 N=54	Magen-Ca Kolon/Rektum-Ca	Sens. 50,47% Sens. 68,52%
KIM ET AL	2003	N=73	GIT-Ca	Sens.67,1% Spez.91,8%
KAURA ET AL	2004	N=50	Cervix-Ca	Sens. 82% Spez.60%
VENTRUCCI ET AL	2004	N=60	Pancreas-Ca	Sens. 85% Spez. 41%
UGUREL ET AL	2005	N=300	Melanom	TuM2-PK erhöht
STAIB ET AL	2006	N=121	Hämatolog. Malignome	Sens 51% Spez.59%

In der Studie von EIGENBRODT ET AL von 1997 wurden jeweils bei 26 Patienten gesunde Darmmukosaanteile mit karzinomatösen Mukosaanteilen bezüglich des Gehaltes an Tumor M2- PK verglichen. Der Gehalt an Tu M2-PK wurde mittels ELISA quantifiziert. Des Weiteren wurde der Plasmagehalt an Tu M2-PK von 666 gesunden Spendern mit dem von 15

erkrankten Spendern verglichen. Es ergab sich in beiden Fällen eine signifikante Erhöhung der Werte bei den erkrankten Anteilen und Patienten.

In der Studie von OREMEK ET AL von 1997 wurden 64 Patienten mit histologisch bestätigtem Pankreaskarzinom, sowie 36 Patienten mit GIT Karzinom, außerdem die Blutseren von 666 gesunden Spendern mit eingeschlossen. Es wurden die Plasmawerte von Tu M2-Pk, Ca 19-9, CEA, Ca 72-4 und CA50 bestimmt. Als Ergebnis ergaben sich Sensitivitäten von 71 %, 68%, 37%, 49% und 63,4 %. Verglichen mit dem Tumormarker Ca 19-9 habe Tu M2- PK bezüglich des Pankreaskarzinoms eine vergleichbare Sensitivität (71%), jedoch eine höhere Spezifität (95%).

Die Studie von WECHSEL ET AL 1999 untersuchte in Formalin eingelegtes Nierengewebe von fünf mit Nierenzellkarzinom infiltrierten Organen, zwei Metastasen von Nierenkarzinomen und fünf Proben von gutartigem Nierengewebe. Als Ergebnis erhielt das Team positive Reaktionen für Tu M2-PK in allen malignen Proben und keine Reaktion in den gutartigen Proben.

In der Studie CERWENKA ET AL 1999 nahmen 166 Individuen teil. Davon hatten 38 Patienten ein histologisch abgesichertes Pankreaskarzinom, 28 Patienten hatten benigne Pankreaserkrankungen. Als Vergleich dienten die Blutproben von 100 gesunden Probanden. Dies ergab eine Sensitivität für Tu M2- PK von 79 % (im Vergleich: (Ca19-9 65%; CEA: 22%). Es ergab sich außerdem eine Korrelation zwischen der Markererhöhung und der Metastasierungsrate.

OREMEK ET AL 1999 untersuchten die Tu M2-PK Werte mittels ELISA in Körperflüssigkeiten von 64 Nierenkarzinompatienten und 10 Patienten mit Nephritis. Es fanden sich unterschiedliche Spektren. Des Weiteren korrelierte die Markererhöhung auch mit dem Tumorstadium.

In der Studie von SCHNEIDER ET AL 2000 wurden die Serumwerte an Tu M2-PK von 60 Patienten mit Lungenkarzinom, 24 Patienten mit akuter Entzündung der Luftwege, 56 Patienten mit Pneumokoniose, 22 Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung, und 28 gesunde Probanden verglichen. Tumorpatienten und Patienten mit akuter Infektion der Luftwege hatten im Vergleich stark erhöhte Werte in EDTA-Plasma als die anderen Gruppen. Der histologische Tumortyp hatte keinen Einfluss auf die Markererhöhung. Es wurde geschlussfolgert, Tu M2-PK könne als brauchbarer Tumormarker für Lungenkarzinome Anwendung finden.

Nachdem es zu interessanten Ergebnissen bezüglich des Tumormarkers in den Bereichen Nieren-, Pankreas-, Lungen- und Magenkarzinomen gekommen war, untersuchte HARDT ET AL 2000 die Tu M2-PK-Werte in den Seren von 68 Patienten mit diagnostiziertem GIT Karzinom, 22 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und 60 gesunden Kontrollpersonen. Es ergab sich eine Sensitivität für den Tumormarker von 70,6%. (Ca 19-9 55%; CEA 53%). Die Spezifität betrug 90-96,7%. Es ergaben sich einige Erhöhungen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die beste Sensitivität für Pankreaskarzinome zeigte Ca 19-9. Bei Ösophagus- und Magenkarzinomen zeigte Tu M2-PK die höchste Sensitivität. Im Kolon und Rektum zeigten Tu M2-PK und CEA die besten Ergebnisse.

LUFTNER ET AL 2000 untersuchten die Serummarkerwerte bei 67 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Tu M2-PK Werte wurde zudem mit den gemessenen Erhöhungen für Ca 27-29 verglichen. Tu M2-PK ergab eine Spezifität von 85 %, Ca 27-29 ergab eine Spezifität von 91%. In 68,4 % der Fälle von fortgeschrittenem Mammakarzinom ergaben sich erhöhte Werte für Tu M2-PK. In 85 % war der Tumormarker Tu M2 PK bei stabilisiertem Erkrankungsverlauf jedoch im Normalbereich. Alle Patienten mit Remission hatten normale Tu M2-PK Werte im Serum. Es wurde geschlussfolgert, dass Tu M2-PK zusätzliche Informationen im Krankheitsverlauf einer an Mamma-Ca erkrankten Patientin liefern kann.

SCHNEIDER ET AL 2003 untersuchte an der Justus Liebig Universität Gießen die Serum Tu M2-PK-Werte von 250 Patienten mit kolorektalem Karzinom, 122 Patienten mit Magenkarzinom, 86 Patienten mit Ösophagusmalignom und 24 Patienten mit Pankreaskarzinom sowie 76 gesunden Probanden. Zudem wurden CEA, Ca 19-9 und Ca 72-4 bestimmt. Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom zeigte Tu M2-PK im Vergleich die höchsten Werte (47,8%), danach kam CEA (33,6%), CA 19-9 (30,4%).

Bei Magenkarzinomen ergab sich für Tu M2-PK (57,0%) eine vergleichbare Aktivität wie für CA 72-4 (60,7%). Niedrigere Werte ergaben sich für CA19-9 (45,5%) oder CEA (23,8%). Bei Oesophaguskarzinompatienten fanden sich ebenfalls die höchsten Werte für Tu M2-PK (55,8%) gefolgt von CA 72-4 (53,5%), CA 19-9 (27,9%) und CEA (14,5%). Bei Patienten mit Pankreaskarzinom zeigten sich die höchsten Werte für CA 19-9 (87,5%) und Tumor M2-PK (72,9%). (CEA : 33,3%)

Tumor M2-PK zeigte als Marker eine klare Überlegenheit in kolorektalen, Magen- und Oesophaguskarzinomen und es sei somit zu schlussfolgern, dass dieser Test als wertvoller Marker für GIT Karzinome Anwendung finden könnte.

ZHANG ET AL 2004 untersuchten in China die Plasmawerte an Tu M2-PK von 54 Patienten mit GIT Karzinom, 54 Patienten mit Magenkarzinom außerdem die Plasmawerte von 20 gesunden Probanden. Die Werte wurden verglichen mit den Ergebnissen für CEA und CA 72-4. Die Sensitivität von Tu M2-PK für das kolorektale Karzinom war 68,52%, (CEA:43.12%). Die Sensitivität bei den Patienten mit Magenkarzinom für Tu M2-PK lag bei 50.47%. (CA72-4: 35.37%). Es wurde geschlussfolgert, dass Tu M2-PK in den genannten Bereichen eine höhere Sensitivität aufweist als CEA und CA 72-4 und als guter Tumormarker verwendet werden kann.

KIM ET AL 2003 untersuchten in Korea die EDTA-Plasma-Werte an Tu M2-PK von 73 Patienten mit GIT Karzinom und 61 gesunden Kontrollpersonen. Er ergab sich eine Sensitivität von Tu M2-PK von 67,1% für alle GIT Karzinome. (CA 19-9 befand sich bei 38,4% und CEA bei 34,3%). Die Spezifität von Tu M2-PK war bei 91,8% (Grenzwert 20 U/ml). Tumor M2-PK zeigte eine hohe Sensitivität bei Magenkarzinomen (62,2%), kolorektalen Karzinomen (66,7%) und Gallengangskarzinomen (75,0%). Bei KRK zeigte sich eine Kombination von Tu M2-PK mit CEA als eine sehr günstige Kombination mit einem beachtlichen Anstieg der Sensitivität (86,2%). Generell stiegen die Tu M2-PK-Werte bei metastasierenden Stadien im Vergleich zu nicht metastasierenden Stadien, insbesondere bei Magenkarzinomen zeigte dieser Anstieg eine starke statistische Signifikanz. ( $p=0,005$ ). Als Schlussfolgerung wurde auch hier Tu M2-PK als bemerkenswerter neuer Tumormarker angesehen.

KAURA ET AL 2004 untersuchten in Indien die Werte von 50 Patientinnen mit Zervixkarzinom, 10 Patientinnen mit chronischer Cervicitis und 10 gesunden Kontrollen. Die Konzentration von Tu M2-PK wurde mit Hilfe des ELISA basierend auf zwei für Tu M2-PK spezifische monoklonale Antikörper (clone I und II) bestimmt. Die Sensitivität für die Unterscheidung zwischen benigne und maligne befand sich bei 82% mit einer Spezifität von 60%. Die aktuelle Studie zeigt, dass Tu M2-PK als Nachsorgemarker für Patientinnen mit Cervixkarzinom Verwendung finden könnte.

VENTRUCCI ET AL 2005 untersuchten 265 Patienten: 60 mit histologisch abgesichertem Pankreaskarzinom, 43 mit akuter oder chronischer Pankreatitis, 5 mit benignen zystischen Pankreasveränderungen, 9 mit endokrinen Tumoren des Pankreas, 77 mit anderen malignen Erkrankungen des Abdomen, 47 mit gutartigen Erkrankungen des Verdauungstraktes und 24 gesunden Kontrollpersonen. Tu M2-PK und CA 19-9 Werte im Serum wurden mittels Immunoassays bestimmt. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität von Tu M2-PK für Pankreaskarzinome waren 85 und 41%. ( CA 19-9 :75 und 81%). Kombinierte man beide

Marker erhielt man eine erhöhte Sensitivität von 97%, jedoch eine erniedrigte Spezifität von 38%. In der Unterscheidung zwischen Pankreaskarzinom und Pankreatitis zeigte sich Tu M2-PK als weniger exakt als CA 19-9. Cholestase schien keine erhöhten Werte von Tu M2-PK zu bewirken, während CA 19-9 signifikant anstieg. Tu M2-PK zeigte ebenfalls stark erhöhte Werte bei Patienten mit anderen Malignomen oder neuroendokrinen Tumoren. Die Resultate belegen, dass Tu M2-PK eine befriedigende Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität in der Diagnose von Pankreaskarzinomen aufweist. Kombiniert man den Tumormarker mit CA 19-9, steigt die Sensitivität signifikant an.

UGUREL ET AL 2005 untersuchten die Konzentrationen von Tu M2-PK und die des Tumormarkers S100beta im Serum von 300 Melanompatienten und 53 gesunden Probanden mittels ELISA und Immunoluminometrischen Assays. Bei Melanompatienten zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Werte für Tu M2-PK im Vergleich mit den gesunden Kontrollen (9,30 U/ml vs. 20 U/ml;  $p=0.0036$ ): Dies korrelierte mit der Tumormasse und dem Erkrankungsstadium. Patienten mit erhöhten Plasma Tu M2-PK Werten zeigten eine geringere Überlebensrate. Es zeigten sich Tu M2-PK und S100beta als unabhängige Prädiktoren für die Überlebensrate bei metastasierenden Patienten. Obwohl sowohl Sensitivität als auch Spezifität für eine Vorhersage der Überlebensrate bei S100beta exakter ausfielen, erscheint eine Kombination beider Marker die Einschätzung einer Prognose noch zu verbessern als die durch S100beta allein.

STAIB ET AL 2006 untersuchten 284 Patienten, davon waren 121 hämatologisch erkrankt, 63 Personen fungierten als gesunde Kontrollgruppe, 100 Patienten hatten nicht maligne Erkrankungen. Mit einem Grenzwert von 15 U/ml fanden sich erhöhte Werte für Tu M2-PK, besonders bei Patienten mit akuter entzündlichen Reaktion. Die Spezifität befand sich bei 59% und die Sensitivität bei 51%. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen eines hämatologischen Malignoms und positiven Ergebnissen für Tu M2-PK. Da eine signifikante Anzahl an falsch positiven Ergebnissen in gesunden Individuen angezeigt wurden, erschien Tu M2-PK als nicht geeignet um als Tumormarker in der Hämatologie eingesetzt zu werden.

#### Zusammenfassung:

Bereits seit 1997 wurden Studien zu dem Plasmagehalt an Tu M2-PK bei karzinomerkrankten Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv durchgeführt und festgestellt, dass die Werte der Plasma Tu M2-PK im erkrankten Kollektiv signifikant erhöht sind.

Für Pankreas-, Nieren- und Lungenkarzinome ergaben sich für den Nachweis von Tu M2-PK eine sehr hohe Sensitivität (71% bzw. 79% für Pankresakarzinome in OREMEK ET AL 1997 bzw. CERWENKA ET AL 1999). Bei SCHNEIDER ET AL 2000 wurde erstmals konstatiert, dass es auch bei Entzündungen der oberen und unteren Luftwege zu erhöhten Werten kam. Die Studien HARDT ET AL 2000 und SCHNEIDER ET AT 2003 konnten zeigen, dass im Vergleich mit anderen Tumormarkern Tu M2-PK beim Ösophagus-, Magen- und kolorektalen Karzinom mit den höchsten Sensitivitäten reagierte (bzw. wurde beim KRK die höchste Sensitivität durch eine Kombination von CEA mit Tu M2-PK erzielt) und diesbezüglich den anderen Markern überlegen war.

Auch Studien in China, Korea und Indien erbrachten ähnliche Ergebnisse, Tu M2-PK sei in den Bereichen KRK und Magenkarzinom als bemerkenswerter neuer Tumormarke mit hoher Sensitivität anzusehen. Bei Patienten mit einer Melanomerkrankung wurde ein verbesserte Prognoseeinschätzung durch die Kombination S100beta mit Tu M2-PK erwiesen (UGUREL ET AL 2005).

Da jedoch der Tumormarker im Plasma recht unspezifisch aufgrund der hohen Sensitivität nicht nur KRK, sondern z.B. auch Lungen-, Cervix- und Mammakarzinome und Entzündungen anzeigte, ergab sich die Frage wie man den Test für den Nachweis eines KRK spezifizieren könne. In Gießen wurde die Idee entwickelt, dass Tu M2-PK auch im Stuhl nachweisbar sein müsste.

## **2.8) Tu M2-PK Bestimmung im Stuhl beim kolorektalen Karzinom**

Nachdem die Arbeiten über den Nachweis der dimeren Form der Tumor Pyruvatkinase im Patientenserum in der Wissenschaft beträchtliche Beachtung fanden, wurde erstmals in einer Pilotstudie 2003 in Gießen an wenigen Patienten gezeigt (HARDT ET AL 2003), dass Tumor-M2-PK auch im Stuhl quantifizierbar ist und dass sich die Werte von Tumorpatienten hochsignifikant von denen der gesunden Kontrollpersonen unterscheiden.

An der Med. Klinik und Poliklinik III in Giessen wurde später eine prospektive Studie an 60 Patienten mit der Diagnose Kolon/Rektumkarzinom und 144 gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Dabei wurden Stuhlproben auf die Werte an Tu M2-PK untersucht und alle Ergebnisse durch eine Koloskopie kontrolliert. Als Ergebnis erhielt man für diesen neuen Tumor-M2-PK-Stuhltest eine Sensitivität von 73% (HARDT ET AL 2004).

Die bisher verfügbaren Tests besitzen eine geringere Sensitivität und Spezifität, wie z.B. der Haemocult, der laut KUMAR ET AL 2007 für das KRK lediglich eine Sensitivität von 50% aufweist.

Es folgten eine Reihe weiterer Studien zu diesem neuen Thema, der Stuhlbestimmung von Tu M2-PK. Untenstehende *Tabelle 2* fasst diese Studien in einer Übersicht zusammen.

**Tabelle 4) Studien zur Bestimmung von Tu M2-PK im Stuhl**

Studie	Jahr	Teilnehmer	Unters.Karzinom	Ergebnis
HARDT ET AL	2003		Magen-Ca	Sens.80%
HARDT ET AL	2003		KRK	Tu M2-PK signifik. erhöht
HARDT ET AL	2004	N= 204 (davon 60 KRK)	KRK	Sens. 73%
VOGEL ET AL	2005	N= 138 (davon 22 KRK)	KRK	Sens. 77% Spez.72%
KOSS ET AL	2005	N= 49 (davon 26 KRK, 10 Adenome)	KRK	Sens. 92,3% Spez. 92,3%
EWALD ET AL	2005	Zusammenfassung Von 6 Studien	KRK	Sens. 78% Spez.74-83%
MC LOUGHLIN ET AL	2005	N= 162 (davon 35 KRK, 30 Adenome)	KRK	Sens. 97% Spez. 98%
BELUTTI ET AL	2005	N= 2787	Allgemeine Betriebspopulation; Koloskopiefunde liegen nicht vor.	
KUMAR (Zusammenfass. der ersten 7 Studien)	2007	Zusammen- fassung	KRK	Sens. 73-92%
SHASTRI ET AL	2006	N=317 (alle KRK)	KRK	Sens. 82,1% Spez.86,7%

TONUS ET AL	2006	N= 96 (davon 54 KRK)	KRK	Sens 78%
HAUG ET AL	2007	N= 917 (davon 65 KRK)	Kolon-Ca	Sens. 85% Spez. 79%

VOGEL ET AL 2005 untersuchten die Stuhlproben von 22 Patienten mit Kolorektalem Karzinom und 116 Patienten die sich für eine Koloskopie angemeldet hatten. Es wurden der Guajak Haemoccult Test, der immunologische Haemoccult-Test sowie der Tu M2-PK Test angewendet. Als Sensitivität des biochemischen Guajak-Tests wurde für das Kolorektale Karzinom 27% und für Polypen 10 % angegeben. Als Sensitivität für den immunologischen Test wurden 91 % (KRK) und 19 % (Polypen) angegeben. Die Sensitivität beim M2-PK Test wurde auf 77 % (KRK) und 48 % (Polypen) ermittelt. Die Spezifität war jeweils bei 89 % (Guajak), 94 % (immunologisch) und 72 % (M2 PK). Es wurde geschlussfolgert, dass beide Haemoccult-Methoden eine ähnliche Spezifität aufweisen. Die Sensitivität des immunologischen Tests für die Diagnose KRK war signifikant höher. Der Tu M2-PK-Test wies eine geringere Spezifität in der Karzinomdiagnose auf, dies liegt allerdings an der inakzeptabel niedrigen Sensitivität des immunologischen Bluttestes.

KOSS ET AL 2005 untersuchten den Stuhl von 26 Patienten mit KRK (2 mit Dukes A, 15 mit Dukes B, 9 mit Dukes C), 10 Patienten mit tubulovillären oder tubulären Adenomen und 13 Patienten mit normaler Koloskopie auf Tu M2-PK. Die Stuhlproben wurden vor der Operation und in 19 Fällen sechs Monate danach mittels ELISA Technik auf den Tumormarker untersucht.

Es ergab sich, dass Patienten mit KRK signifikant höhere Level aufwiesen als die der unauffälligen Kontrollgruppe. Dabei waren die Level weder abhängig von Geschlecht oder Patientenalter. Es ergaben sich bei steigenden Dukes Stadien entsprechend höhere Werte an Tu M2-PK. Fünf der Adenompatienten mit Adenomen >10mm hatten signifikant erhöhte Werte, wohingegen fünf Adenompatienten mit Adenomen <10mm unauffällige Werte aufwiesen. Die Operation verringerte die Werte signifikant. Dennoch blieb bei 7 Patienten der Tu M2-PK über dem cut-off level. Zwei hiervon hatten kolorektale Polypen, einer hatte ein erneutes Karzinom und zwei Patienten entwickelten einen rektalen Abszess. Die Studie schließt mit der Bemerkung, dass Tu M2-PK eine hohe Spezifität (92,3%), sowie eine hohe Sensitivität (92,3%) für KRK und größere Polypen aufweist, auch sei die Markerleistung besser als die der herkömmlichen Tests, Haemoccult und CEA.

MC LOUGHLIN ET AL 2005 schlossen 162 Patienten in ihre in Irland durchgeführte Studie ein, 97 Patienten mit einem unauffälligen koloskopischen Ergebnis, 35 Patienten mit KRK und 30 Patienten mit koloskopisch nachgewiesenen Adenomen. Die Sensitivität für den Tumortest lag bei 97%, sowie die Spezifität bei 98% für KRK. (Bei Adenomen lag die Sensitivität bei 76% sowie die Spezifität bei 98%).

BELUTTI ET AL 2005 untersuchte in Magdeburg die Stuhlproben von 2787 asymptomatischen innerbetrieblichen Mitarbeitern auf die Standardkonzentrationen an Tu M2-PK. Koloskopieergebnisse lagen nicht vor. Die Häufigkeitsverteilung wurde der Tu M2-PK-Konzentrationen wurde dargestellt. Es ergab sich als durchschnittliche Tu M2-PK Erhöhung der Wert 1,5 U/ml bei asymptomatischen Patienten. (Std. Deviation 3,32 U/ml). Mit einem Cut-Off von 4 U/ml, ergab sich eine geschätzte Spezifität von 91,6%.

KUMAR ET AL 2007 fassten die bisherigen Kenntnisse über Tu M2-PK als Tumormarker zusammen indem eine Literaturrecherche mittels PubMed und NeLH databases über die Forschungsergebnisse der Jahre 1980 bis 2005 erfolgte. Es fanden sich 39 Studien zu dem Thema Tumor Metabolismus, 18 Studien zu dem Thema Tu M2-PK im Plasma oder Stuhl in Bezug auf das GIT-Karzinom. Sieben der 18 klinischen Studien behandelten das Thema der im Faeces gemessenen Tu M2-PK, die anderen 11 waren zur Plasma- Bestimmung. Drei der 11 Tu M2-PK Studien waren in nicht-englischer Sprache verfasst und wurden deshalb ausgeschlossen. Für jede der übrigen acht Studien wurde Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver und negativer prädiktiver Wert in der Bestimmung des gastrointestinalen Karzinoms bestimmt. Diese Daten wurden mit den Daten von anderen Tumormarkern verglichen. Die Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität, positiver prädikativer Wert und negativer prädikativer Wert waren jeweils 57.3, 89, 85.7 und 64.8% für das kolorektale Karzinom; 62.1, 89, 88 und 64% für Magen/Ösophagus-Karzinom und 72.5, 89, 58 und 94% für das Pankreaskarzinom. Als Stuhltest für KRK hat Tu M2-PK eine Sensitivität von 73-92% während der Guajak Test eine Sensitivität von 50 % aufweist. Als Schlussfolgerung ist die Tu M2-PK im Vergleich zu den anderen Tumormarkern häufiger bei Magen-/Ösophagus- und kolorektalen Karzinomen erhöht. Die Stuhl Tu M2-PK ist ein sensitiver Marker für das KRK. Welche klinische Rolle dieser Test spielen könnte, sollte in groß angelegten Studien erforscht werden.

SHASTRI ET AL 2006 werteten die Stuhlproben von 317 Patienten aus vier verschiedenen Darmkrebszentren der Region Frankfurt/Main aus und verglichen die Ergebnisse für FOB (Haemocult Test), Koloskopie und Tu M2-PK Stuhltest. Es ergaben sich folgende Ergebnisse für Tu M2-PK: Sensitivität: 81,1%, Spezifität; 86,7%, positiver prädiktiver Wert:

71,7%, negativer prädiktiver Wert: 61,9% für die Diagnose kolorektales Karzinom. Der Haemocultttest zeigte eine Sensitivität von 36,5%, eine Spezifität von 92,2%, einen PPV von 72,9% und einen NPV von 71,5% für das KRK. Als Bewertung wurde geschlussfolgert dass aufgrund der geringen Spezifität der Einsatz von Tu M2-PK als Stuhlmarker zu sehr vielen falsch positiven Ergebnissen und zu nicht indizierten Koloskopien führen könnte. Darum, so schlussfolgert die Studie, sollte Tu-M2-Pk nicht im klinischen Setting als Screening-Test Anwendung finden.

TONUS ET AL 2006 bestimmten Tu M2-PK in den Stuhlproben von 96 Probanden (33 Patienten mit KRK, 21 Patienten mit rektalem Karzinom und 42 Kontrollprobanden) die alle eine Koloskopie durchführen ließen. Bei 39 von den 42 Kontrollprobanden war Tu M2-PK unter 4,0 kU/L (93% Spezifität). Kolorektale Tumore wurden durch einen hochsignifikanten Anstieg der Werte begleitet (median: Kolonkarzinom 23,1 kU/L; Rektalkarzinom 6,9 kU/L; kolorektales Karzinom 14,7 kU/L). Dieser Anstieg korrelierte mit dem Dukes Stadium und der T-Klassifikation. Die insgesamt Sensitivität befand sich bei 78% für das kolorektale Karzinom, 60% für das Stadium T1, 100% für das Stadium T4 und 60% für Duke A, 90% für Duke D. Die Autoren schlussfolgerten, dass Tu M2-PK ein brauchbarer Marker sein kann, um die Patienten vor einer Koloskopie zu präselektieren.

HAUG ET AL 2007 nahmen Stuhlproben von 65 Patienten mit der Diagnose KRK, außerdem Proben von 917 gesunden Erwachsenen Probanden. Als Ergebnis ergab sich eine mittlere Konzentration an Tu M2-PK von 8,6 U/ml (2,8-18) unter den Patienten mit KRK, sowie <2 U/ml bei den übrigen Probanden. Als Sensitivität ergab sich ein Wert von 85% (65-96%) für KRK und 56% (41-74%) für das rektale Karzinom. Die Spezifität wurde bei 79% (76-81%) angesiedelt. In Anbetracht der hohen Sensitivität und der einfachen Bestimmung, so schlussfolgerte die Studie sollte man weitere Studien, v.a. in Bezug zur Spezifität durchführen.

#### Zusammenfassung:

Bisherige Studien zu dem Nachweis von Tu M2-PK mittels Stuhltest ergaben, wie auch eine Zusammenfassung von KUMAR ET AL 2007 beschreibt, Sensitivitäten für das KRK zwischen 73 und 92%, was im Vergleich mit einer Sensitivität zwischen 27% (VOGEL ET AL 2005) und 50% (SHASTRI ET AL 2006: 36,5%) für den Haemocultttest in Bezug auf das KRK sehr hoch ist. Zusammenfassend wurde die Spezifität in Bezug auf das KRK jedoch auf lediglich 89% ermittelt, der positive prädiktive Wert wurde auf 85,7%, der negative prädiktive Wert auf 64,8%.

Beinahe in allen Studien wurde der Marker aufgrund der im Vergleich hohen Sensitivität als sehr gut eingestuft, jedoch bezüglich der niederen Spezifität weitere Studien vor einem klinischen Einsatz empfohlen.

An diesem Punkt setzt nun die vorliegende Studie an, die in einer retrospektiven Datenanalyse bei Patienten mit positivem Marker einen Zusammenhang herzustellen sucht zwischen den Tumorwerten und den vorliegenden Diagnosen.

## **2.9) Labortechnische Methoden der M2 PK-Bestimmung**

Die Quantifizierung des Proteins Tumor M2-Pyruvatkinase im Stuhl erfolgt über einen Sandwich „ELISA Pyruvatkinase Typ Tumor M2“.

Hierzu wird die zu untersuchende Probe auf die im ELISA-Kit vorhandenen 96-well-Platte verteilt. Diese ist mit einem monoklonalen Antikörper beschichtet. Dabei wird Tu M2 PK an diese Beschichtungsantikörper am Boden der wells gebunden (um bei der späteren Analyse eine genaue Zuordnung der Messwerte zu ermöglichen, wird dieser Arbeitsschritt durch ein sogenanntes Pipettierschema protokolliert). Die restliche Probe wird wieder aus den wells entfernt und die Platte mit dem im Kit enthaltenen Waschpuffer gewaschen. Anschließend wird eine weitere Reaktionsflüssigkeit auf der Platte verteilt. Diese enthält einen zweiten spezifischer Antikörper, der mit einem Enzym markiert ist. Es folgt eine nächste Inkubationsperiode von zwei Stunden.

Der Nachweis erfolgt mittels mit Biotin markierten Tu M2-PK-hochspezifischen monoklonalen Antikörpern (enzyme linked immuno sorbent assay). Im Photometer (photometrischer Messung bei 405 nm) wird anschließend die optische Dichte der Lösung ermittelt. Die Quantifizierung erfolgt durch den Vergleich mit einer Standardreihe.

Die Standardreihe des ELISA's besteht aus Proben mit einem bestimmten Gehalt an Tu M2 PK in U/ml. Aus diesen Standardproben berechnet der Computer eine Standardkurve, mit der die zu analysierenden Proben verglichen werden.

Die Standardreihe im ELISA-Verfahren geht bis zu einem bestimmten oberen Wert. Die exakte Quantifizierung der Tu M2-PK kann bis zu diesem oberen Wert erfolgen. Geht der gemessene Stuhlwert über diese Grenze hinaus, können nur noch annäherungsweise Zahlenwerte im Sinne von „über 20 U/ml“ oder „über 30 U/ml“ angegeben werden. Während des Zeitraumes der Datenerhebung wurde der Standardwert von anfänglich 30 U/ml auf 20 U/ml gesenkt.

Aufgrund dieser Tatsache wurden in der statistischen Erfassung der Zahlenwerte die Angabe „über 20 U/ml“ auf einen Zahlenwert von 25 U/ml, sowie die Angabe „über 30 U/ml“ auf einen Zahlenwert von 31 U/ml festgelegt.

### **3.) MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1) Konzeption der Studie**

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 397 Patienten mit positivem M2-PK-Stuhltest aus verschiedenen Praxen in ganz Deutschland retrospektiv ausgewertet.

Die Stuhltests waren im Zeitraum Januar 2006 bis März 2007 in einem Großlabor in Herborn (*Symbio Group GmbH*) durchgeführt worden.

Um die Ursachen der positiven Testergebnisse zu evaluieren, wurde bei Patienten mit positivem Testergebnis der zuweisende Arzt kontaktiert und gebeten, die relevanten Patientendaten in einen eigens konzipierten, anonymisierten Fragebogen einzutragen. Der Aufwand der Ärzte wurde von *Symbio Group Herborn GmbH* finanziell vergütet.

Bei unklaren oder noch ausstehenden Befunden wurde mittels telefonischer Nachfrage versucht, eine möglichst exakte Darstellung des Falles durch die betreuenden Kollegen zu erhalten.

#### **3.2) Patientenkollektiv**

Unter Berücksichtigung des Ausschlusskriteriums „unvollständige klinische Befunde“ konnten insgesamt 397 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Bezüglich des Geschlechtes konnte das Patientenkollektiv in 150 Männer und 247 Frauen unterteilt werden. Sie befanden sich in einem Alter zwischen 5 und 93 Jahren, der Altersmittelwert entsprach 54,15 Jahren.

Die Patienten besuchten verschiedene Facharztpraxen aus ganz Deutschland, diese hatten den Stuhltest Tu M2-PK im Zeitraum vom Januar 2006 bis März 2007 durchführen lassen. Das Ergebnis der in die Studie eingeschlossenen Patienten war positiv ausgefallen.

Dabei gaben 241 Patienten (60,7 %) das Vorliegen symptomatischer Beschwerden an. Somit kann davon ausgegangen werden, dass bei 39,3% der Test aus reinen Gründen der Vorsorge eingesetzt worden war.

### 3.3) Fragebogen

Zur exakten Erfassung der Daten wurde den einzelnen Praxen für jeden Patienten mit positivem Testergebnis ein standardisierter und anonymisierter Fragebogen zugesandt. (siehe Anhang).

Im ersten Teil wurden allgemeine Angaben zu Person, Geschlecht, Alter, sowie das Befunddatum und die Erhöhung des Tu M2-PK-Wertes erfragt.

Weiter wurde ermittelt, ob der Grund der Untersuchung in Symptomen bestand oder ob es sich um eine „reine Vorsorgeuntersuchung“ handelte. Da sehr viele Ärzte hier sowohl das eine als auch das andere Merkmal ankreuzten und somit der Ausschlusscharakter der beiden Merkmale verwässert wurde, wird in der weiteren Auswertung nur bei der Gegengruppe der symptomatischen Patienten (Merkmal „Bestanden Symptome?“) von „reinen Vorsorgepatienten“ ausgegangen werden.

Im Weiteren wurden gezielt gastrointestinale Symptome erfragt. (Änderung der Stuhlgewohnheit, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Blut- und Schleimbeimengungen im Stuhl oder schwarz verfärbter Stuhl, Gewichtsverlust, Magen-/Oberbauchbeschwerden oder Unterbauchbeschwerden). Unter dem Merkmal „andere Symptome“ konnte gegebenenfalls durch die Fachärzte zusätzliche Symptome ergänzt werden.

Eine genaue Differenzierung des Zeitpunktes des Auftretens eines Symptoms erfolgte nicht. Des Weiteren wurden ein vorbekanntes Vorliegen von Lebererkrankungen (Zirrhose, Hepatitis), von Erkrankungen der Speiseröhre (Ösophagitis, Ösophagusvarizen) und des Gallensystems (Gallensteine, Cholezystitis, Cholangitis) erfragt. Vorbekannte Erkrankungen des Pankreas (Pankreatitis, Diabetes mellitus), des Magens (Gastritis, Ulkus, Polypen, H.pylori) und des Darmes (Zöliakie, M. Whipple, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Divertikulose, Hämorrhoiden, Polypen, kolorektales Karzinom) sollten ebenfalls zuvor in dem Fragebogen vermerkt werden. Auch erfolgte Operationen, Chemotherapien und Therapien mittels Radiatio, andere Malignome und „andere Erkrankungen“ wurden erfasst. Eine positive Familienanamnese in Bezug auf Polypen, Malignome oder chronische Darmentzündungen wurden registriert.

Weitere, zu ermittelnde Punkte waren, ob eine Darmspiegelung durchgeführt worden war und mit welchem Ergebnis (Karzinom, Polypen, Divertikel, akute Entzündung). Im Falle eines Karzinoms wurde die TNM Klassifikation erfragt. Ein weiterer Punkt war die fragliche Durchführung einer Magenspiegelung sowie deren Befund (Gastritis, Karzinom). Der

Fragebogen schloss mit der Frage nach einer Therapie des Patienten (ja/nein) und einer Kontrolluntersuchung mittels Tu M2-PK nach Therapie.

### **3.4) Statistische Methoden**

Die Daten der Markerwerte und des Fragebogens wurden in eine eigens hierzu erstellte Excel-Datenmaske eingetragen. Die Erfassung der Daten erfolgte mit Excel Windows 2005. Da aus statistischen Gründen jeder Patient nur einmal in der Maske stehen darf, wurden jeweils nur die ersten Testbefunde berücksichtigt und alle weiteren Untersuchungen separat angegeben.

Die im Fragebogen vorkommenden Merkmale erhielten, wo nötig, eine klare Nomination. Die Ausprägung dieser Merkmale innerhalb der Gesamtheit wurde in Tabellenform und als Boxplot dargestellt (siehe Anhang).

Es wurden Kreuztabellen erstellt von folgenden Merkmalen:

- Vorsorge\* Symptome;
- Fam.Polypen\* Darmspiegelung;
- Malignom\* Darmspiegelung;
- Malignom\* Gastroskopie;
- Malignom\* Polypen.

Aufgrund labortechnischer Besonderheiten konnten einzelne Ergebnisse der Tu M2-PK nur annäherungsweise als „über 30 U/ml“ bzw. im Laufe der Zeit durch die Senkung der Standardreihe im ELISA Verfahren als „über 20 U/ml“ beschrieben werden. Als wichtige Veränderung der Zahlenwerte und mit Rücksprache des Leiters für Forschung des Labors in Herborn wurden die Laborangaben in der statistischen Erfassung bei der Angabe von „über 20 U/ml“ auf einen Zahlenwert von 25 U/ml verändert und bei der Angabe „über 30 U/ml“ wurde der Zahlenwert 31 U/ml verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Justus- Liebig- Universität Gießen. Verwendet wurde die Statistik Software „SPSS for Windows“, Version 12.0.

## 4.) ERGEBNISSE

### 4.1) Deskriptive Statistik des Patientengutes

#### 4.1.1) Geschlechts- und Altersverteilung

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden insgesamt die Auswertungsbögen und Daten von 397 Patienten berücksichtigt. Dabei handelte sich um 150 Männer (entspricht 37,8%) und 247 Frauen (62,2%). Das Alter der Patienten liegt zwischen 5 und 93 Jahren. Das Durchschnittsalter liegt bei 54,15 Jahren.

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

**Abbildung 4) Prozentuale Patientenanteile am Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von Geschlecht**

#### 4.1.2) Gesamtuntersuchungen pro Patient

In der Regel wurde ein Test pro Patient ausgeführt, bei insgesamt zehn Männern (2,5%) und 19 Frauen (4,76 %) wurde ein erneuter Kontrolltest einige Monate nach dem Erstergebnis durchgeführt. Aus statistischen Gründen wurde jedoch jeder Patient für die Allgeminstatistik nur einmal berücksichtigt und die Zweitdaten nur als spezieller zusätzlicher Informationsgewinn gewertet.

#### 4.1.3) Gründe für die Testung/ bestehende Symptome

Als Grund der Testung wurde die allgemeine Vorsorge 227 Mal genannt (57%). Da sehr viele Ärzte hier sowohl die allgemeine Vorsorge als auch bestehende Symptomatik ankreuzten und somit den Ausschlusscharakter der beiden Merkmale nicht berücksichtigt wurde, wird in der weiteren Auswertung nur bei Patienten ohne Symptomatik (N= 156= 39,3%) von „reinen Vorsorgepatienten“ ausgegangen werden. Dabei litten 241 von 397 Personen (60,7%) klinisch

unter Symptomen und kamen dadurch zur Tumordiagnostik. 82 Patienten gaben als Grund der Testung sowohl den Wunsch der Vorsorge als auch eine bestehende Symptomatik an.

Die bestehende Symptomatik wurde wie folgt angegeben:

39 Patienten (9,8%) berichteten über eine unspezifische Änderung der Stuhlgewohnheit (teilweise Überschneidungen mit den Symptomen Diarrhö und Obstipation). 59 Patienten (14,9%) hatten Obstipation zum Zeitpunkt der Untersuchung angegeben. 127 Patienten (32%) gaben eine Diarrhö als Symptomatik an. Über Flatulenz klagten 32% der Untersuchten (127 Fälle). 50 Patienten (12,6 %) hatten Blut im Stuhl. 38 Patienten (9,6%) gaben einen klinisch relevanten Gewichtsverlust an. 109 der Untersuchten (27,5%) äußerten Magen- oder unspezifische Oberbauchbeschwerden. 79 von 397 Patienten (19,9%) litten unter Unterbauchbeschwerden.

**Tabelle 5) Kreuztabelle der Merkmale „Vorsorge“ und „Symptome“.**

		Symptome		Gesamt
		0	1	
Vorsorge	0	11	159	170
	1	145	82	227
Gesamt		156	241	397

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

**Abbildung 5) Quantitative Darstellung der 241 Patienten mit klinischer Symptomatik. N=Patientenanzahl**

#### 4.1.4) Bekannte Vorerkrankungen

Insgesamt waren im Patientengut folgende Vorerkrankung vor der Testung durch den Tumormarker und eventueller anschließender Diagnostik vorbekannt:

In sechs Fällen war im Vorfeld ein kolorektales Karzinom diagnostiziert worden, durch den erhöhten Tumormarker wurde in fünf Fällen eine Koloskopie durchgeführt. Hiervon ergab sich bei vier Patienten ein Rezidiv. Ein Zustand nach OP, Therapie durch Radiatio oder Chemotherapie aufgrund von unterschiedlichen Karzinomen wie Mamma-Ca, Hoden-Ca, kolorektalem Ca, Uterus-Ca war in 24 Fällen gegeben. In einigen wenigen Fällen waren wenige Jahre zuvor auch schon Diagnostik wie Koloskopie und Gastroskopie durchgeführt worden mit dem Ergebnis, dass in 32 Fällen eine Divertikulose und in 19 Fällen Polypen vorbekannt waren. In 54 Fällen waren bereits eine Gastritis, in sieben ein Magenerkrankung in 16

eine Ösophagitis und in 17 Fällen eine Helicobacter pylori Infektion in vorigen Untersuchungen diagnostiziert gewesen.

Der aktuelle Inflammationsgrad zum Testungszeitpunkt ist nicht verifizierbar, jedoch könnte ein Zusammenhang mit erhöhten Werten des Tumormarkers bestehen werden.

In 62 Fällen (15,8%) wurde das Vorliegen familiärer Polypen angegeben. In 10 Fällen bestand eine akute (infektiöse) Enterokolitis, in 14 Fällen war ein Reizdarmsyndrom bekannt, 14 akute Reaktionen bei Lebensmittelunverträglichkeiten, sieben Fälle von Zöliakie, 13 von Colitis ulcerosa, vier von M. Crohn.

Andere allgemeine Vorerkrankungen stellen in fünf Fällen eine Hepatitis dar, bei 10 Patienten waren vorbekannte Gallensteine bekannt, eine chronische Pankreatitis in drei Fällen. Diabetes Mellitus wurde in 17 Fällen angegeben, in zwei Fällen Angiodysplasien des Dünndarmes.

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

**Abbildung 6) Quantitative Darstellung der anamnestisch vorbekannten Erkrankungen des Patientenguts.  
N= Patientenzahl.**

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

**Abbildung 7) Weitere Darstellung der anamnestisch vorbekannten Erkrankungen des Patientenguts**

## **4.2) Folgeuntersuchungen bei positivem Marker**

### **4.2.1) Folgeuntersuchung Koloskopie und Darstellung der Diagnosen**

Bei insgesamt 251 von 397 Patienten (63,2 %) hatte der positive Tumormarker zur Folge, dass sich die Patienten zu einer Koloskopie anmeldeten. Dabei waren bei den Frauen ein Prozentsatz von 59,5% (N=147) bereit, sich zu dieser Diagnostik zu entscheiden, bei den Männern 40,5% (N=100).

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

**Abbildung 8) Prozentualer Patientenanteil der Patienten mit Koloskopie am Gesamtkollektiv (N=397)**

Bei den 251 koloskopierten Patienten (63,2% des Gesamtkollektivs) kam es in 145 Fällen (58%) zu einer Diagnose. In 42 % der Fälle (106 Patienten) war die Koloskopie negativ, es ergaben sich also weder Polypen noch Divertikel noch eine Entzündung als Befund.

Auf das Patientenkollektiv bezogen hat der Tu M2-PK-Test bei 145 von 397 Patienten (36,7%) zu einer Durchführung einer Koloskopie mit Diagnose geführt. In 106 Fällen (26,57% der Gesamtheit) konnte ein koloskopischer Krankheitsausschluss erfolgen.

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

**Abbildung 9) Prozentualer Patientenanteil der Patienten mit koloskopischer Diagnose am Gesamtkollektiv der Koloskopierten (N=251)**

Da bei 146 Patienten (37%) wie bereits erwähnt keine Klärung der erhöhten Werte mittels Koloskopie erfolgte, kann in diesen Fällen die der Erhöhung zugrunde liegenden Ursache der M2-PK-Erhöhung nicht beurteilt werden.

Die Diagnosen als Ergebnis der Koloskopien äußerten sich häufig in einem Mischbild verschiedener Einzelelemente, können aber wie folgt einzeln aufgelistet werden: Durch die Koloskopien konnten in 59 Fällen Polypen, in 68 Fällen Divertikel und bei 72 Patienten (18%) eine entzündliche Darmmukosa festgestellt werden. In 12 Fällen konnte auf diese Weise ein Karzinom rechtzeitig diagnostiziert (und exzidiert) werden.

#### 4.2.2) Folgeuntersuchung Gastroskopie und deren Diagnosen

Zur weiteren Diagnostik ließen 85 von 397 Patienten (21,4 %) eine Gastroskopie vornehmen, darunter 50 Frauen (58,8%) und 35 Männer (41,2%). Dabei konnten von diesen 85 Patienten in 55 Fällen (64%) eine Diagnose gestellt werden, in 30 Fällen blieb die Gastroskopie ohne Befund. Hiervon wurde in 55 Fällen eine Gastritis diagnostiziert. Ein zusätzliches Magenulkus wurde in 5 Fällen, eine Ösophagitis in insgesamt 10 Fällen diagnostiziert. Eine Infektion durch *Helicobacter pylori* konnte in 11 Fällen nachgewiesen werden. Ein Magenkarzinom wurde nicht diagnostiziert.

Anmerkung: Von den insgesamt in der Studie auftretenden 55 Gastritiden, waren 9 in der Vordiagnostik bekannt, von den 8 Ulzera 3, von den 15 Ösophagitiden 5 und von den 15 Fällen H. pylori 4 vorbekannt.

Alle übrigen (55 Gastritiden, 10 Ösophagitiden, 11 Helicobacter) wurden wie obig dargestellt neu diagnostiziert.

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

Abbildung 10) Prozentualer Patientenanteil der Patienten mit Gastroskopie am Gesamtkollektiv

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

Abbildung 11) Prozentualer Patientenanteil der Patienten mit gastroscopischer Diagnose an der Gesamtheit der gastroscopierten Patienten (N=85)

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

Abbildung 12) Quantitative Darstellung der durch Gastroskopie gewonnenen Diagnosen

#### **4.3) Die Befunde bei den koloskopierten Patienten**

Von den 397 Patienten mit erhöhtem Tumormarker lässt sich die Erhöhung der Tu M2-PK lediglich in den Fällen in einen kausalen Zusammenhang bringen, in denen eine Koloskopie durchgeführt wurde. Ohne vorliegenden koloskopischen Befund kann letztlich kein KRK ausgeschlossen werden, auch kann über andere möglicherweise vorliegende Befunde nur gemutmaßt werden.

Von den 251 Patienten, bei denen eine Koloskopie nach positivem Tumortest durchgeführt wurde, fand sich in 145 Fällen (57%) ein positiver Befund. Bei 106 Patienten erbrachte die Koloskopie kein Ergebnis.

In den genannten 145 Fällen lässt sich die Erhöhung der Tu M2-PK wie folgt erklären: In 12 Fällen wurde ein kolorektales Karzinom neu diagnostiziert. Bei 59 Patienten fanden sich Polypen. In 68 Fällen kann der Erhöhung eine Divertikulose zugrunde liegen. Eine Entzündung wurde koloskopisch bei 72 Probanden nachgewiesen.

Von diesen 106 Patienten ohne erklärende Diagnose mittels Koloskopie erfolgte bei 33 Patienten eine weitere Abklärung mittels Gastroskopie: in 20 Fällen (8%) lieferte die Diagnose Gastritis den kausalen Zusammenhang zur Markererhöhung. Von den nun 86

Patienten ohne Diagnose durch Bildgebung ergab sich in 15 Fällen (6%) die Erklärung der Erhöhung über die Anamnese: Bei drei Patienten war eine Zöliakie vorbekannt und bei einem eine Polyposis unentdeckt geblieben. Als weitere Entzündungsprozesse lagen vor: In vier Fällen ein Reizdarmsyndrom, 7 Eintragungen bei „andere Erkrankungen des GIT“. Somit verbleiben 71 Patienten, für die trotz durchgeführter Koloskopie auch nach retrospektiver telefonischer Nachfrage keine kausale Erklärung für die Markererhöhung gefunden wurde. (Jedoch wurde von diesen 71 Patienten lediglich in 33 Fällen eine Gastritis durch eine Gastroskopie ausgeschlossen). Von den 71 Patienten ohne Befund gaben 37 Patienten Symptome an, die darauf hindeuten, dass im GIT ein inflammatorischer Prozess vorliegen musste. In 34 asymptomatischen Fällen bleibt die Ursache für die Markererhöhung trotz eingehender Diagnostik unklar.

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

Abbildung 13) Quantitative Darstellung der durch die Koloskopie erhaltenen Diagnosen.

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**

Abbildung 14) Prozentuale Patientenanteile der Patienten mit (N=145) Diagnose durch Koloskopie und der Patienten (Nges.= 106) ohne Diagnose durch Koloskopie.

#### **4.4) Nicht koloskopierte Patienten ohne Befunde**

Insgesamt wurde bei 146 Patienten (von 397) keine Koloskopie vorgenommen. Da aufgrund der nicht erfolgten Koloskopie ein Karzinom nicht ausgeschlossen werden kann, kann über die Gründe der Markererhöhung bei diesen teilweise symptomatischen Patienten nur spekuliert werden:

In 10 Fällen wurden bei diesen nicht koloskopierten Patienten Gastroskopien vorgenommen, die auch alle einen positiven Befund (Gastritis) lieferten. Bei 13 Patienten wurde als Vorbefund eine bestehende Gastritis angegeben. In drei weiteren Fällen bestand anamnestisch eine Colitis ulcerosa. Bei fünf Patienten war eine bekannte Divertikulose angegeben worden. In zwei Fällen bestand ein Reizdarm-Syndrom. Bei einem Patienten bestand eine Ösophagitis,

in einem Fall Zöliakie. Bei einem Patienten wurde als Vorbefund ein Ulkus diagnostiziert, bei einem weiteren eine Infektion mit *H. pylori*.

Unter der Rubrik „andere Erkrankungen des GIT“ wurden 12 Einträge vermerkt. (Eine Infektion mit Cocksackie, 4 Mal Wurmbefall, in 7 Fällen eine Nahrungsmittelintoleranz).

Somit bleiben 98 dieser koloskopisch nicht abgeklärten Patienten ohne Befund.

#### **4.5) Tumormarkererhöhung bei verschiedenen Diagnosen**

**Tabelle 6) Mittelwert, Minimum und Maximum bei verschiedenen Merkmalen**

			Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Gültige N
Tu_Marker	Divertikulose	0	6,7	9,2	,0	31,0	N=357
		1	7,8	9,1	4,0	25,0	N=31
	Polypen_vor	0	7,0	9,3	,0	31,0	N=370
		1	5,7	6,7	4,0	12,0	N=18
	KolarektalesCA	0	6,9	9,2	,0	31,0	N=382
		1	8,2	12,7	6,0	31,0	N=6
	Gastritis	0	6,5	9,3	,0	31,0	N=334
		1	7,4	9,1	4,1	29,0	N=54
	Malignom	0	6,8	9,2	,0	31,0	N=376
		1	7,2	11,5	4,3	31,0	N=12
	Polypen_colo	0	6,5	9,2	,0	31,0	N=333
		1	7,3	9,1	4,0	31,0	N=56
	Divertikel	0	6,5	9,2	,0	31,0	N=323
		1	7,4	9,4	4,0	31,0	N=65
	Gastritis_gastr	0	6,9	9,3	,0	31,0	N=334
		1	7,0	8,9	4,0	31,0	N=55

			Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Gültige N
Tu_Marker	Zoeliakie	0	6,9	9,1	,0	31,0	N=380
		1	14,0	12,7	4,0	23,3	N=7
	MorbusCrohn	0	6,9	9,2	,0	31,0	N=383
		1	18,2	17,5	6,0	27,5	N=4
	Haemmorrhoiden	0	6,9	9,4	,0	31,0	N=348
		1	7,0	7,6	4,0	16,0	N=41
	H_pylori	0	7,0	9,3	,0	31,0	N=372
		1	6,0	7,8	4,0	15,1	N=17
	Diab_mell	0	6,7	9,3	,0	31,0	N=373
		1	7,5	8,1	4,0	20,0	N=16

**Erläuterung der Merkmalbezeichnungen:**

„Polypen\_vor“: erfasst die bekannten Polypen vor der Durchführung einer Koloskopie

„Polypen\_colo“: erfasst die Polypen die durch die Koloskopie gefunden wurden

„Divertikulose“: erfasst die Polypen die vor der Koloskopie bekannt waren

„Divertikel“: beschreibt die durch die Koloskopie gefundenen Divertikel

„Gastritis“: bezeichnet die Gastritiden die vor Durchführen einer Gastritis vorbekannt waren

„Gastritis\_gastr“: bezeichnet die durch die Gastroskopie gefundenen Gastritiden

„Kolarektales Karzinom“: bezeichnet die bereits bekannten vorliegenden KRK

„Malignom“: bezeichnet die durch die Koloskopie entdeckten KRK

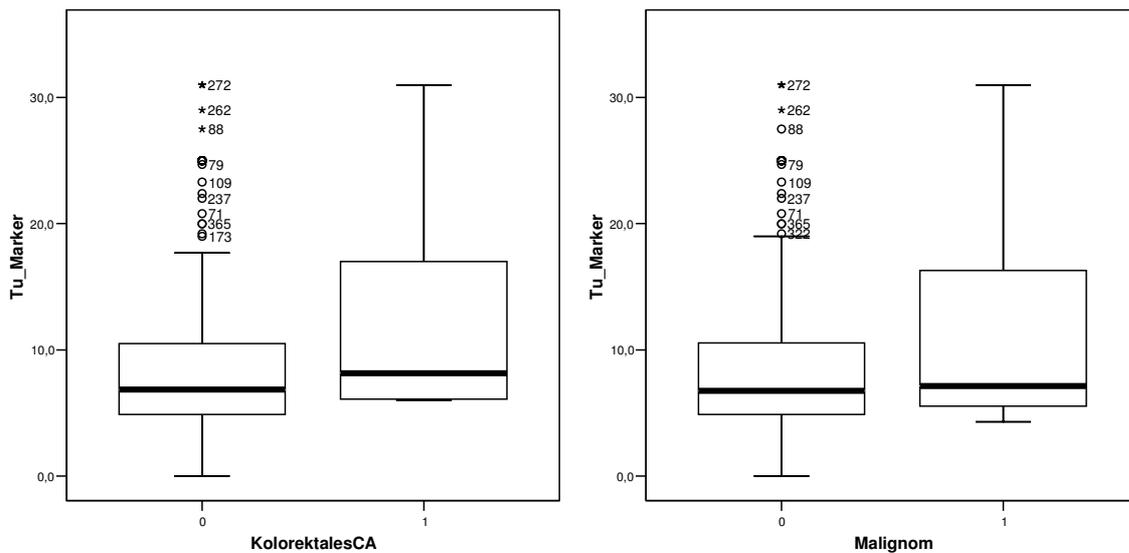
#### 4.5.1) Tumormarkererhöhung beim GIT- Karzinom

In 12 Fällen wurde ein Karzinom im GIT Trakt diagnostiziert. Das entspricht 3% des Gesamtkollektivs mit erhöhten Tumorwerten. Dabei ergaben sich erhöhte Werte im Bereich [in U/ml]: 6,9 U/ml; 15,6 U/ml; 7 U/ml; 17 U/ml; 25 U/ml; 25 U/ml; 6,1 U/ml; 7,3 U/ml; 5 U/ml; 4,4 U/ml; 4,3 U/ml; 31 U/ml; 8,2 U/ml;

Die erhöhten Werte bei dem Merkmal „Malignom\_kolo“ (KRK, die bei einer Koloskopie nach dem Stuhltest diagnostiziert wurden) ergaben einen Mittelwert von 11,5 U/ml, bei einer Verteilung zwischen 4,3 U/ml (Minimum) und 31 U/ml (Maximum).

Der Mittelwert bei den 6 Fällen des vorbekannten Karzinoms (Merkmal „KolorektalesCA“) lag bei 12,7 U/ml mit einer Verteilung zwischen 6 und 31 U/ml.

Es fällt auf, dass sich beide Werte im zweistelligen Bereich befinden und insofern von allen anderen Mittelwerten quantitativ deutlich unterscheiden.



**Abbildung 15) Boxplots der Werteverteilung bei den Merkmalen „KolorektalesCA\_vor“ und „Malignom\_kolo“: Minimum, Maximum, 50%-Box, Median-Strich und Ausreißer mit Patientennummer**

Dennoch lag die asymptotische Signifikanz für das Merkmal „Malignom\_kolo“ bei 0,324 nach dem Mann-Whitney-Test, die Signifikanz für das Merkmal „KolorektalesCA“ betrug 0,158. Beide Werte befinden sich über einem gewünschten Signifikanzniveau von 0,05.

Vergleicht man wie in der unteren Tabelle den Zahlenwert der Tu M2 PK Erhöhung mit dem vorliegenden TNM-Grading, so ist festzustellen, dass keine Korrelation besteht, es lässt sich anhand der Erhöhung keine Vorhersage auf das Grading und somit die Prognose machen. Nur

bei den in der unteren Tabelle dargestellten 9 von 12 Fällen wurden Angaben zum TNM Grading gemacht. In den anderen drei Fällen liegen auch nach telefonischer Nachfrage den behandelnden Ärzten keine weiteren Daten vor.

**Tabelle 7) Tumormarkererhöhung in Relation zum TNM Grading**

<u>Zahlenwert Tu M2 PK [U/ml]</u>	<u>Grading</u>
5 U/ml	pT3, N2
über 30 U/ml	pT3, N2
8,2 U/ml	pT1, N0, M0
4,4 U/ml	High grade adenom i.s., N0
15,6 U/ml	High grade adenom i.s., N0
6,9 U/ml	„Mittelgradig invasives Adeno Ca“
Über 20 U/ml	pT3, N0 G3
6 U/ml	pT3, N0, M0
17 U/ml	pT3, N1, M1

#### 4.5.2) Tumormarkererhöhungen bei Divertikulose

Der Mittelwert für das Merkmal „Divertikulose“ (die vorbekannten Divertikel) betrug 9,6 U/ml, der Mittelwert für „Divertikel\_kolo“ (neudiagnostizierte Divertikel) betrug 9,4 U/ml. Es fand sich eine Verteilung zwischen 4 und 25 U/ml bzw. zwischen 0 und 31 U/ml.

Die statistische Signifikanz befand sich bei 0,825 für die vorbekannte Divertikulose bzw. bei 0,463 für Divertikel\_kolo; beide Werte zeigen an, dass sich die Werte nicht statistisch relevant von den Werten der Patienten mit anderen Diagnosen unterscheiden.

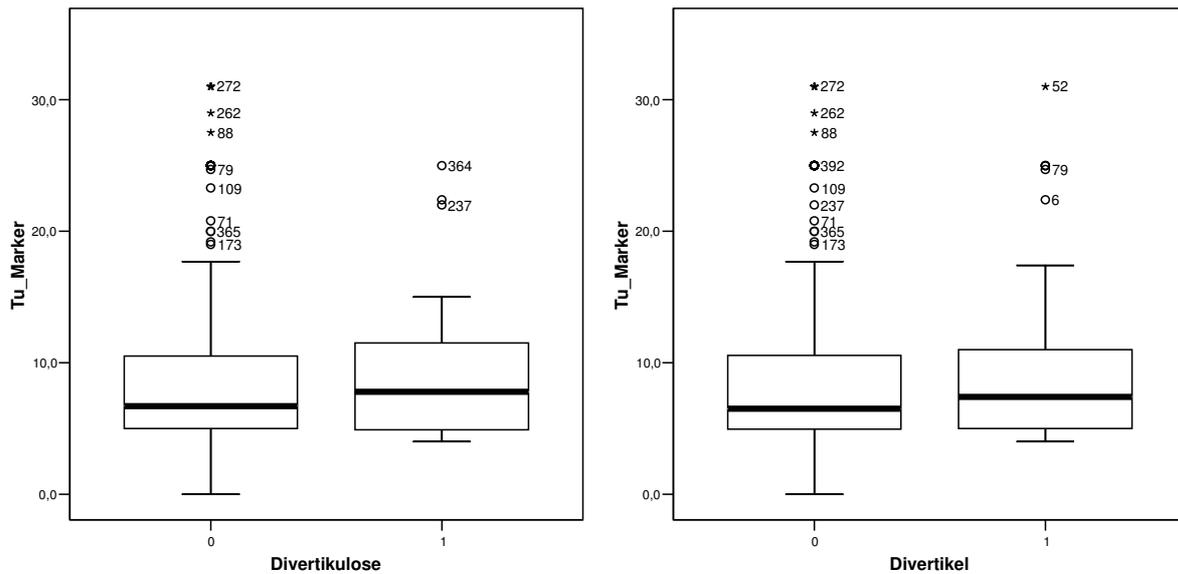


Abbildung 16) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Divertikulose“ (Div\_vor).

Abbildung 17) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Divertikel“ (Div\_colo).

#### 4.5.3) Tumormarkererhöhungen bei Polypen

Der Mittelwert für die Erhöhungen bei vorliegenden vorbekannten Polypen („Polypen\_vor“) und bei neu diagnostizierten Polypen („Polypen\_kolo“) lag bei 6,2 bzw. 8,1 U/ml. Die Verteilung der Werte befand sich zwischen dem Minimum und Maximum 0 und 12 U/ml bzw. 0 und 29 U/ml bei den neu diagnostizierten Polypen.

Die statistische Signifikanz lag bei 0,241 für Polypen\_vor bzw. bei 0,573 für Polypen\_kolo. Auch hier sind beide Werte noch von einer relevanten Signifikanz von 0,05 zu weit entfernt. Somit lässt sich auch hier nicht von einem bestimmten Markerbereich auf die vorliegende Diagnose schließen.

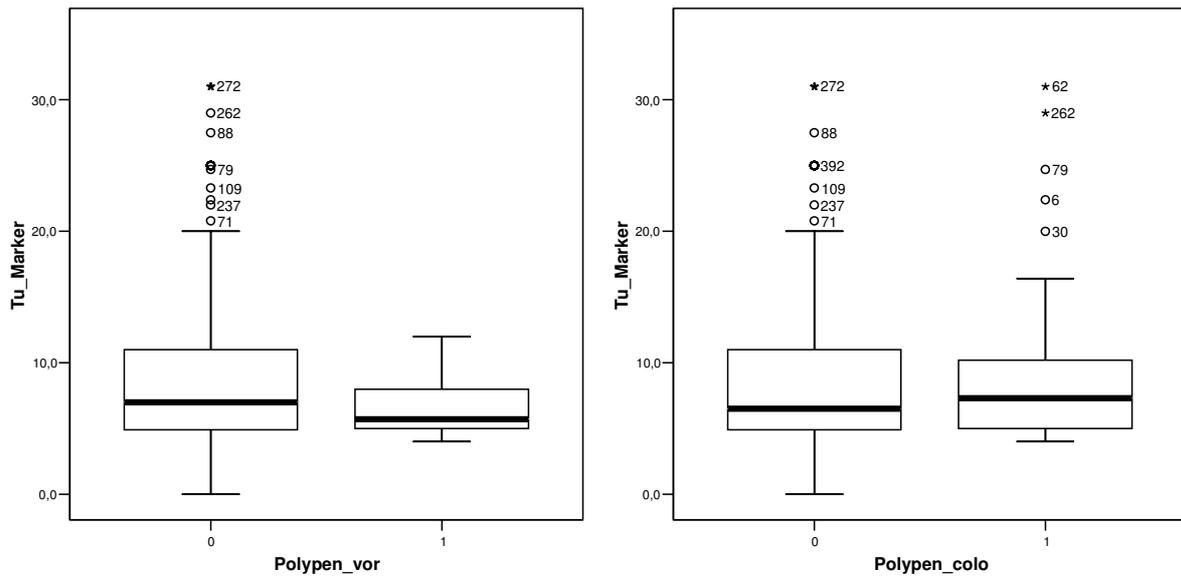


Abbildung 18) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Polypen\_vor“.

Abbildung 19) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Polypen\_colo“.

#### 4.5.4) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Gastritis“ und „Gastritis\_gastr.“

Der Mittelwert für das Merkmal „Gastritis“ lag bei 9,9 U/ml, bei „Gastritis\_gastr.“ wurde er auf 9,2 U/ml ermittelt. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 4,0 bzw. 4,3 U/ml und einem Maximum von 29 U/ml. Die statistische Signifikanz lag bei 0,247 für „Gastritis“ (Gastritis\_vor) bzw. bei 0,669 für „Gastritis\_gastr“.

Auch hier sind beide Werte noch von einer relevanten Signifikanz von 0,05 zu weit entfernt.

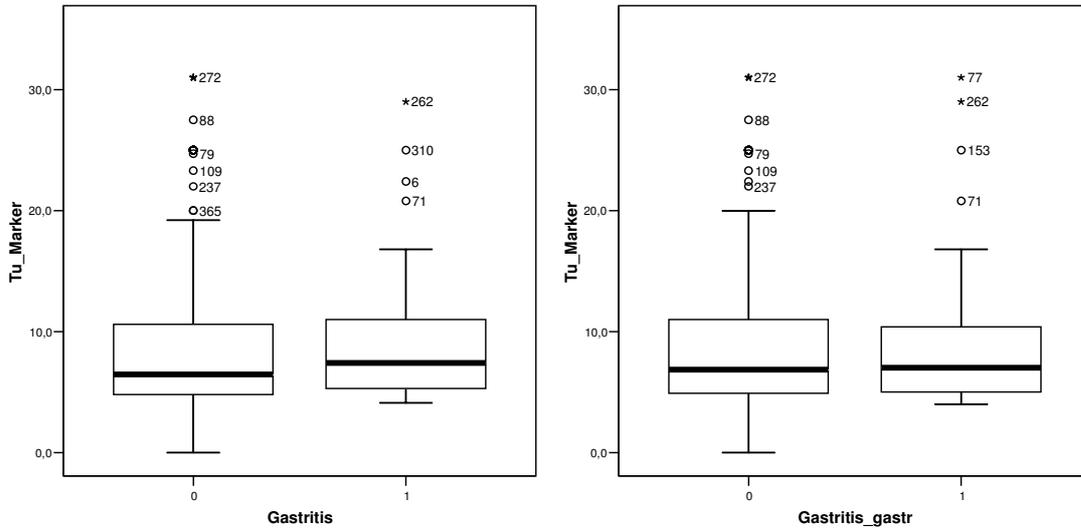


Abbildung 20) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Gastritis“(Gastritis\_vor).

Abbildung 21) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal Gastritis\_gastr.

#### 4.5.5) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Ösophagitis“

Der Mittelwert für das Merkmal „Ösophagitis“ lag bei 8,2 U/ml. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 4,0 U/ml und einem Maximum von 25 U/ml. Die statistische Signifikanz lag bei 0,146 für „Ösophagitis“.

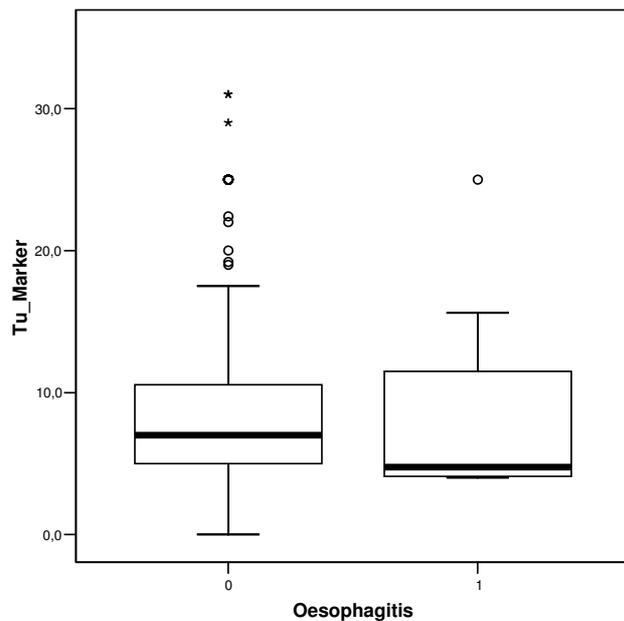


Abbildung 22) Boxplot „Oesophagitis“

#### 4.5.6) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Colitis ulcerosa“

Der Mittelwert für das Merkmal „Colitis ulcerosa“ lag bei 13,7 U/ml. Die Werte verteilen sich zwischen einem Minimum von 4,0 U/ml und einem Maximum von 25 U/ml.

Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz betrug 0,047, also unter dem Signifikanzniveau von 0,05 und kann somit als **signifikant** betrachtet werden.

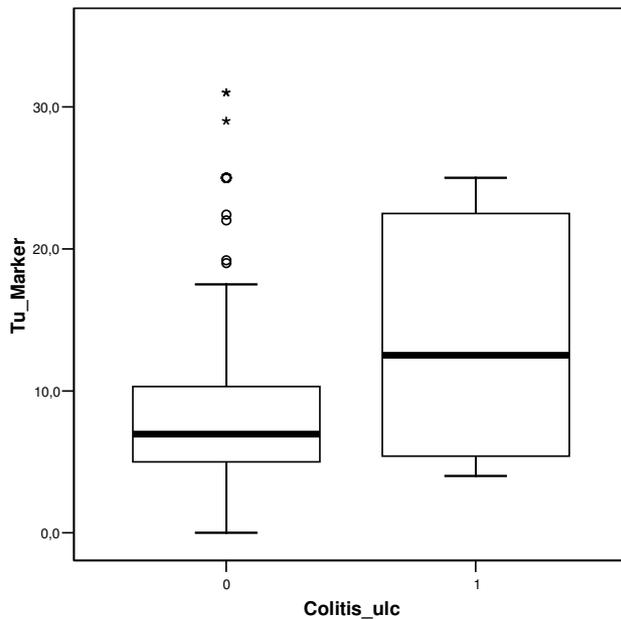


Abbildung 23) Boxplot „Colitis Ulcerosa“

#### 4.5.7) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Entzündung Darm“

Der Mittelwert für das Merkmal „Entz\_Darm“ lag bei 10,1 U/ml. Die Werte verteilen sich zwischen einem Minimum von 4,0 U/ml und einem Maximum von 25 U/ml. Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,022, liegt somit unter dem Signifikanzniveau von 0,05. Die Abweichung ist somit **signifikant**.

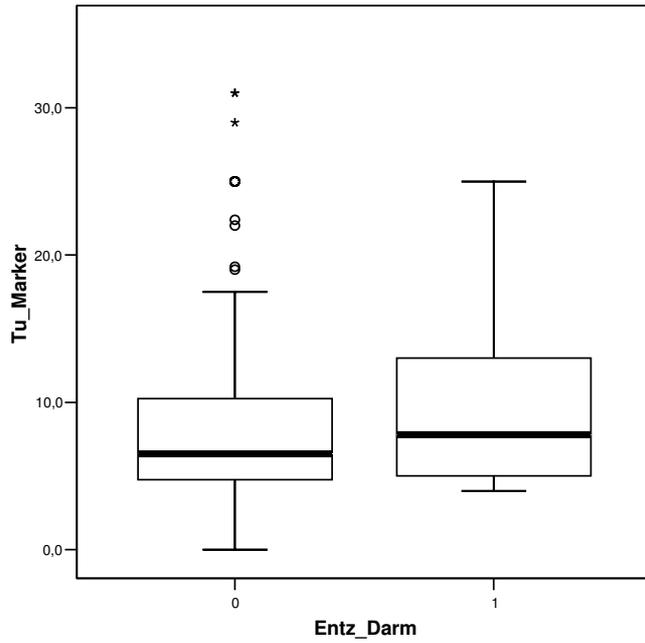


Abbildung 24) Boxplot „Entzündung Darm“

#### 4.5.8) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Reizdarm“

Der Mittelwert für das Merkmal „Reizdarm“ lag bei 8,6 U/ml. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 4,3 U/ml und einem Maximum von 31 U/ml. Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,714, kann somit nicht als signifikant betrachtet werden

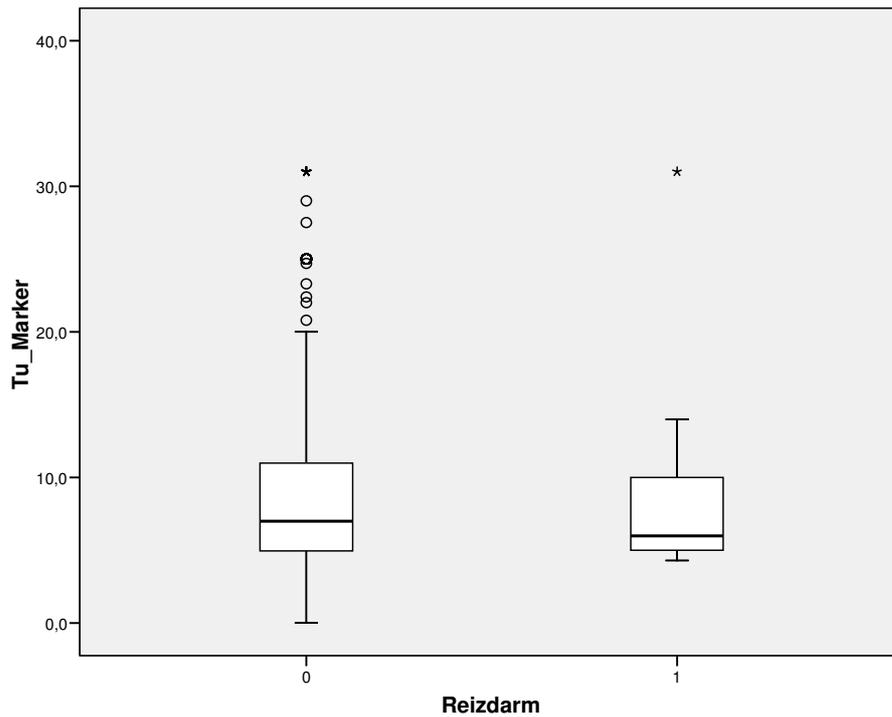


Abbildung 25) Boxplot „Reizdarm“

#### 4.5.9) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Zöliakie“

Der Mittelwert für das Merkmal „Zöliakie“ lag bei 12,7 U/ml. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 4 U/ml und einem Maximum von 23,3 U/ml. Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,325, kann somit nicht als signifikant betrachtet werden.

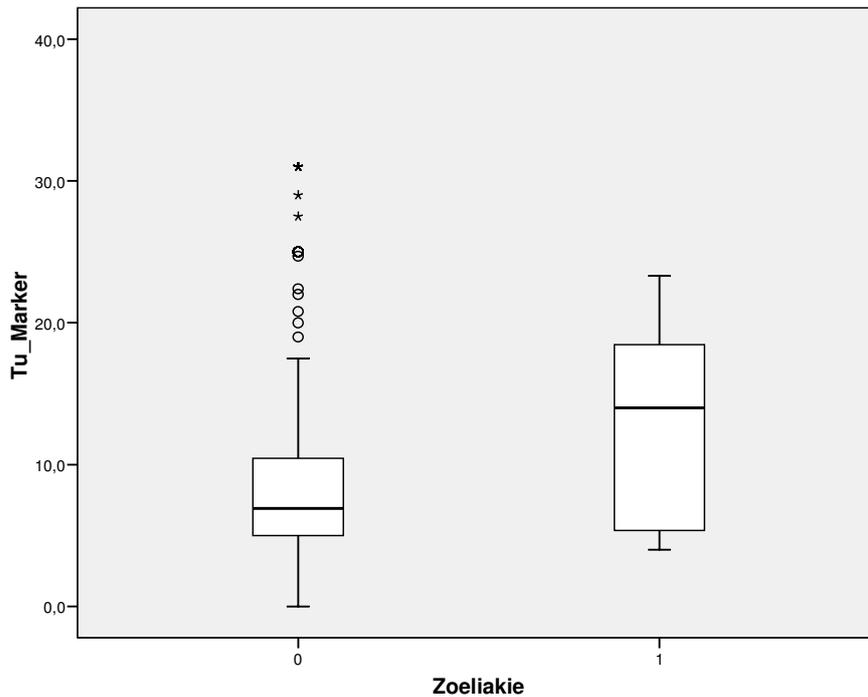


Abbildung 26) Boxplot „Zöliakie“

#### 4.5.10) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „M.Crohn“

Der Mittelwert für das Merkmal „M.Crohn“ lag bei 17,5 U/ml. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 6,0 U/ml und einem Maximum von 27,5 U/ml. Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,052, befindet sich knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05.

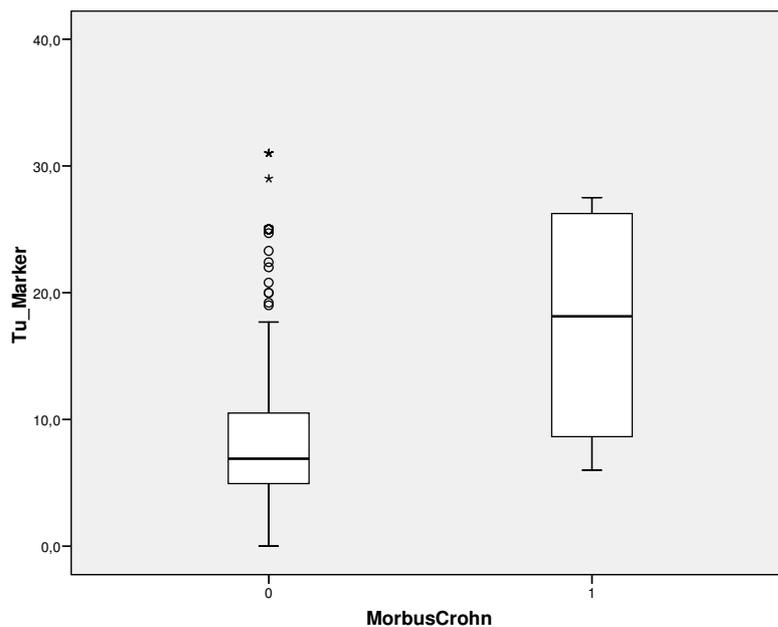


Abbildung 27) Boxplot „M.Crohn“

#### 4.5.11) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Gallensteine“

Der Mittelwert für das Merkmal „Gallensteine“ lag bei 12,8 U/ml. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 4,0 U/ml und einem Maximum von 25 U/ml. Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,107, kann somit nicht als signifikant betrachtet werden

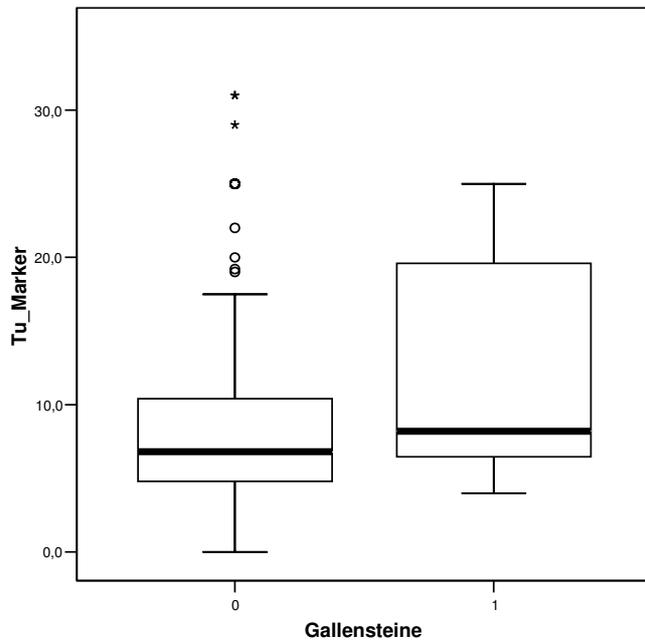


Abbildung 28) Boxplot „Gallensteine“

#### 4.5.12) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Ulkus“

Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,963, kann somit nicht als signifikant betrachtet werden.

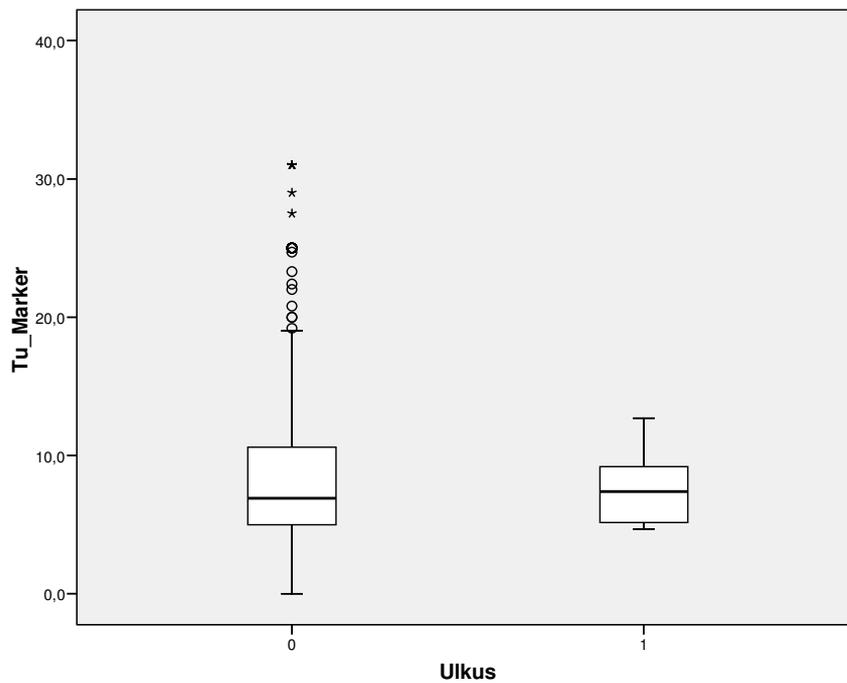


Abbildung 29) Boxplot „Ulkus“

#### 4.5.13) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Hämorrhoiden“

Der Mittelwert für das Merkmal „Hämorrhoiden“ lag bei 7,6 U/ml. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 4 U/ml und einem Maximum von 16 U/ml. Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,496, kann somit nicht als signifikant betrachtet werden.

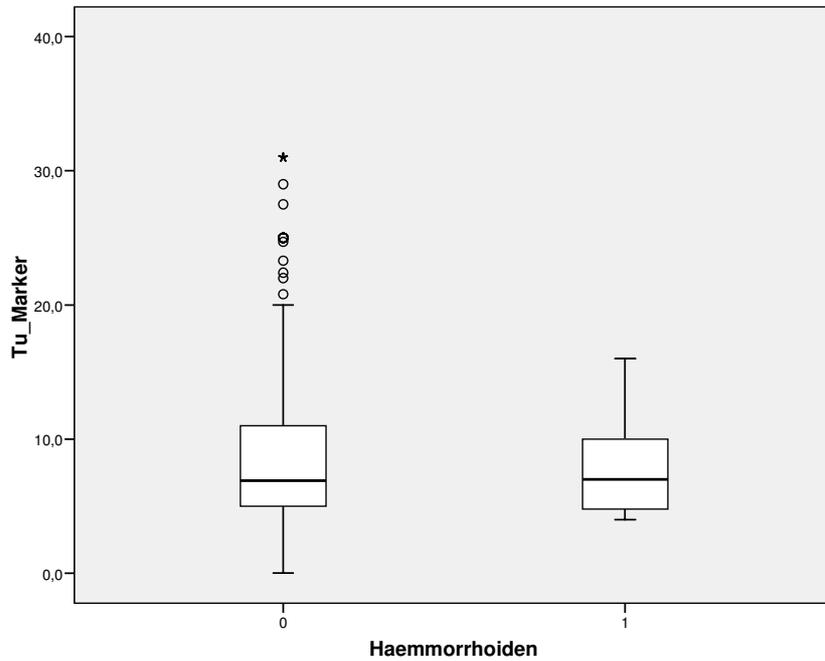


Abbildung 30) Boxplot „Hämorrhoiden“

#### 4.5.14) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „H\_pylori“

Der Mittelwert für das Merkmal „H.pylori“ lag bei 7,8 U/ml. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 4 U/ml und einem Maximum von 15 U/ml. Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,689, kann somit nicht als signifikant betrachtet werden.

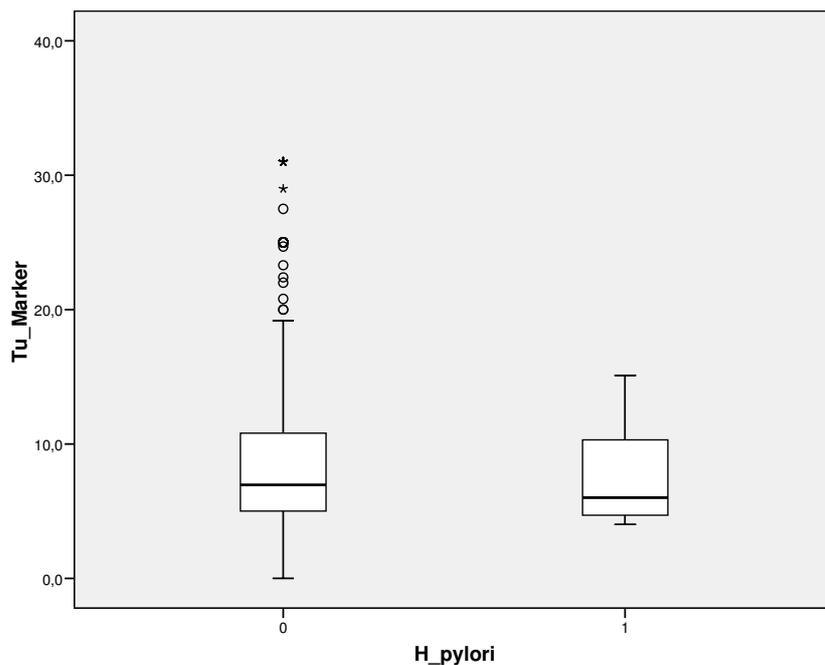


Abbildung 31) Boxplot „H\_pylori“

#### 4.5.15) Tumormarkererhöhungen bei Merkmal „Diab\_mell“

Der Mittelwert für das Merkmal „Diab\_mell“ lag bei 8,1 U/ml. Die Werte verteilten sich zwischen einem Minimum von 4 U/ml und einem Maximum von 20 U/ml. Die mittels Mann-Whitney-Test errechnete Signifikanz der Abweichung betrug 0,748, kann somit nicht als signifikant betrachtet werden.

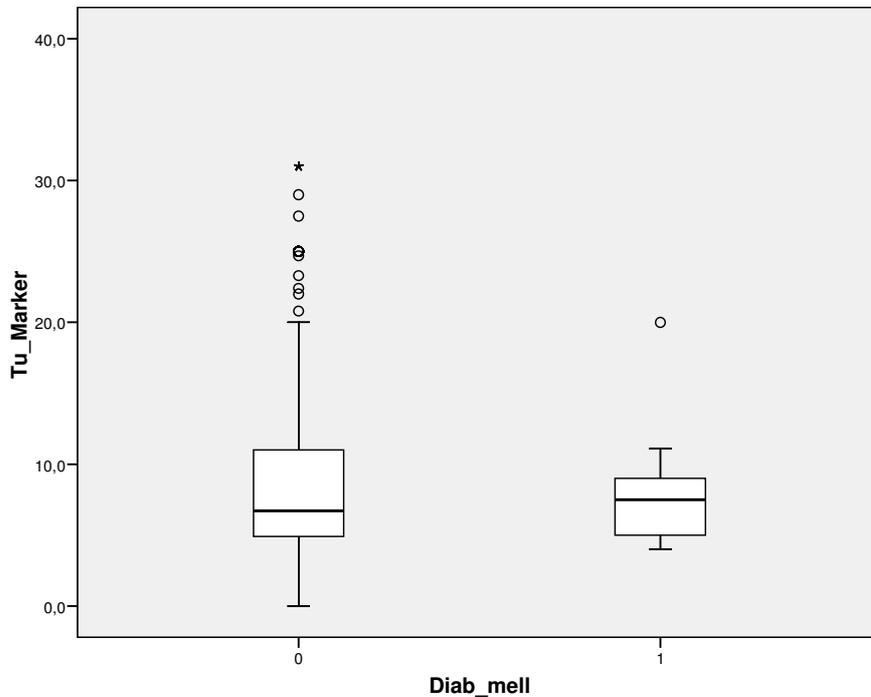


Abbildung 32) Boxplot „Diab\_mell“

#### 4.5.16) Graphische Darstellung der Signifikanzen der einzelnen Merkmale

Abbildung 33) Graphische Darstellung der Signifikanzen der einzelnen Merkmale

Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.

Geht man von einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  (5%) als Obergrenze aus, so ist ersichtlich, dass die Merkmale „Colitis\_ulc“, „M\_crohn“ und „Entz\_Darm“ mit den Werten 0,047, 0,052, 0,022 darunter bzw. knapp darüber liegen.

Die Merkmale „KolorektalesCA“, „Malignom\_kolo“, „Polypen\_vor“, „Zöliakie“, „Ösophagitis“ und „Gastritis\_vor“ bilden hier eine „zweite Signifikanzreihe“ mit den Werte 0,158, 0,324, 0,241, 0,325, 0,146 und 0,247. Eine „dritte Signifikanzreihe“ wird von den

Merkmalen „Div\_kolo“, „Polypen\_kolo“ und „Hämorrhoiden“ mit den Werten 0,436, 0,573, 0,496 gebildet.

#### 4.6) Tumormarkererhöhungen in Abhängigkeit von Geschlecht

Im Vergleich von den 178 Frauen der Studie zu 101 Männern, ergibt sich bei den Frauen ein Mittelwert von 7,96 U/ml, bei den Männern liegt der Mittelwert bei 9,17 U/ml.

#### 4.7) Verlaufsbeschreibungen bei Zweittestungen

In 29 Fällen wurde im Abstand von einigen Monaten beim selben Patienten ein zweiter Wert bestimmt und das Ergebnis ebenfalls auf dem Fragebogen vermerkt.

In einem der Krankheitsverläufe lässt sich das Abklingen einer akuten Enterokolitis oder anderen Entzündungen der Darmmukosa verfolgen. Es liegen Fälle eines abklingenden Reizdarmes, einer akuten Reaktion auf eine Nahrungsmittelallergie oder einer Divertikulitis vor, deren Abklingen ebenfalls durch einen Markerrückgang verifizierbar ist.

Ebenso lässt sich auch eine Exazerbation einer Divertikulitis, Gastritis, Zöliakie oder eben einer anderer Erkrankung aus dem entzündliche Formenkreis dokumentieren.

**Tabelle 8) Verlaufswerte bei Zweittestungen**

Erster Wert	Zweiter Wert	Abstand (Monate)	Diagnose/Symptomatik
4,4 U/ml	10,8↑	4	Divertikulose, Reizmagen, chron. Obstipation, Gewichtsverlust
4,4 U/ml	10,3↑	2	Kolorektales Karzinom
4,6 U/ml	5,9↑	2	Zöliakie, Polypen
4,3 U/ml	6,5↑	7	?, keine Symptome
4,3 U/ml	5,7↑	1	?, keine Symptome
7,1 U/ml	über 30↑	5	Gewichtsverlust, Diarrhö, Gastritis
4,7 U/ml	5↑	1	Divertikulose
> 20 U/ml	> 20 U/ml	2	Entzündung der Darmmukosa

Erster Wert	Zweiter Wert	Abstand (Monate)	Diagnose/Symptomatik
5 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
7 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
4 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
4 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
4 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
12 U/ml	negativ	?	Diarrhö bei Nahrungsmittelallergie
22 U/ml	negativ	?	Divertikulose
7 U/ml	negativ	?	Divertikulose
9 U/ml	negativ	?	Entzündung der Darmmukosa
> 20 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome, keine Kolo
4 U/ml	negativ	?	Akute Enterokolitis
7 U/ml	negativ	?	Entzündung der Darmmukosa
10 U/ml	negativ	?	Reizdarm
4,4 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
4,5 U/ml	Negativ	1	Flatulenz
6 U/ml	Negativ	?	Obstipation, Ober-, Unterbauchbeschwerden
8,6 U/ml	Negativ	1	Blut im Stuhl
7 U/ml	4,3	4	Polypen
5,7 U/ml	2,3	1	?, keine Symptome
5,7 U/ml	2,3	1	?, keine Symptome

#### 4.8) Fehlindikationen

Aufgrund der Ergebnisse von u.a. WALKOWIAK 2005 und OREMEK 2003 muss davon ausgegangen werden, dass vorbekannte entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auch zu einer Erhöhung des Tumormarkers führen können. In dieser Hinsicht ist das Vorliegen folgender Merkmale als Fehlindikation für den Stuhltest als Tumormarker zu werten: Eine bekannte und bestehende Erkrankung an M. Crohn, Colitis

Ulcerosa, Gastritis, Ösophagitis, Zöliakie, Polypen, das Vorliegen einer Divertikulose, (die immer mit kleinen Entzündungen einhergeht), sowie ein diagnostiziertes Reizdarmsyndrom. Allein die Anzahl der Patienten die eines dieser Merkmale vorbekannterweise aufwiesen beträgt N= 121.

**Tabelle 9) Die Anzahl der Patienten die eines der Merkmale M. Crohn, Colitis, Gastritis, Ösophagitis, Zöliakie, Polypen, Divertikulose, Reizdarmsyndrom aufweisen (N=121).**

**fehliind**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	269	67,8	69,0	69,0
1,00	92	23,2	23,6	92,6
2,00	22	5,5	5,6	98,2
3,00	7	1,8	1,8	100,0
Gesamt	390	98,2	100,0	
Fehlend System	7	1,8		
Gesamt	397	100,0		

**fehliind\_cat**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	269	67,8	69,0	69,0
1,00	121	30,5	31,0	100,0
Gesamt	390	98,2	100,0	
Fehlend System	7	1,8		
Gesamt	397	100,0		

Andere Faktoren wie eine akute Reaktion auf unverträgliche Lebensmittel, akute Magendarminfektionen oder auch Campylobacter-Infektionen, Amöben Colitis, Coxsackie Infektionen, die teilweise handschriftlich angegeben wurden, gelten ebenfalls als Kontraindikation für den Tumortest, da sich auf diese Weise allenfalls die akute Entzündungsreaktion verifizieren lässt. Diese handschriftlichen Bemerkungen konnten statistisch nicht erfasst werden, es muss also sogar von einer noch höheren Dunkelziffer als den bekannten 121 Kontraindikationen ausgegangen werden.

## 5.) DISKUSSION

### 5.1) Allgemeines zur Tumor M2-PK/ Rückblick

Die vorliegende Arbeit reiht sich in eine Reihe sehr aktueller Veröffentlichungen zum Thema Tu M2-PK ein.

So fasst eine Zusammenfassung von KUMAR ET AL (2007) alle wesentlichen wissenschaftlichen Abhandlungen zum Thema Tumor M2-Pyruvatkinase zusammen.

Tumor M2-Pyruvatkinase (Synonym für die dimere Form des glykolytischen Enzyms Pyruvatkinase) entsteht vermehrt bei Karzinomen und Adenomen, um den erhöhten Bedarf an Glykolyse-Zwischenprodukten als Ausgangsstoffe für die Zellbausteinsynthese der Tumorzelle zu Verfügung zu stellen (EIGENBRODT ET AL 1981). Dieses ermöglicht es der Tumorzelle, auch in Körperareale mit schlechteren Bedingungen an O<sub>2</sub>- und Glukosegehalt einzuwachsen (KOSS 2004).

Dabei wird die Bildung des dimeren Isoenzym durch verschiedene Oncoproteine induziert (PRESEK ET AL 1980, MAZUREK ET AL 2001). An dieser Stelle von Bedeutung sind die Oncoproteine pp60<sup>v-src</sup>-Kinase, ein spezielles Oncoprotein des Rous Sarcoma Virus (PRESEK ET AL 1980) und das E7 Oncoprotein der HPV-16 (MAZUREK ET AL 2001). Ebenfalls wirkt die A-Raf-Kinase sowie das Oncoprotein HERC1 als Interaktionspartner mit der Pyruvatkinase (MAZUREK 2007).

Zusätzlich wurde eine vermehrte Bildung von Tumor M2-PK bei entzündlichen Prozessen beschrieben, wie z.B. unter OREMEK 2003; WALKOWIAK ET AL 2005 und CHUNG-FAYE ET AL 2007 veröffentlicht. Dieses erklärt sich durch das Vorliegen proliferierender Zellen, wie Leukozyten und Epithelzellen, die sich dem veränderten Stoffwechselbedarf ebenfalls durch eine Umstellung auf die dimere PK-Form anpassen.

Seit 1981 wurden einige Studien vorgenommen, die sich mit dem Vorliegen von Tu M2-PK im Patientenserum bei verschiedenen Karzinompatienten beschäftigten. 2003 wurde erstmals in einer Pilotstudie von 60 Patienten und einer Kontrollgruppe von 144 Probanden der medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikum Gießen/Marburg nachgewiesen, dass Tumor M2-PK im Stuhl ausgeschieden wird und diese durch einen einfache ELISA quantifiziert werden kann (HARDT ET AL 2003).

Seitdem wird der „Tumor M2- PK- Stuhltest“ kommerziell vertrieben und als Tumormarker eingesetzt.

## **5.2) Tu M2-PK Erhöhungen bei verschiedenen Diagnosen**

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, zwischen den Tumormarkererhöhungen und den zugrunde liegenden Diagnosen ein Verhältnis herzustellen. Dieses sollte einerseits Aussagen über die kausalen Zusammenhänge zwischen Diagnose und Markererhöhung, andererseits auch quantitative Vergleiche der Erhöhungen bei verschiedenen Diagnosen zulassen.

Im Vergleich mit anderen Studien ist diese Untersuchung die Erste, die sich über einen Fragebogen retrospektiv mit den zugrunde liegenden Ursachen für den positiven Tumortest auseinandersetzt.

Es wurden die Tu M2-PK-Werte bei Vorliegen („1“) bestimmter Diagnosen/Merkmale verglichen mit den Tu M2-PK-Werten in Abwesenheit („0“) der Merkmale. Die Differenzen dieser beiden Zahlenwerte („0“ und „1“) wurden für die einzelnen Diagnosen/Merkmale auf ihre Signifikanz statistisch überprüft. Als oberes Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Es ergaben sich signifikante Differenzen bei Vorliegen der folgenden Diagnosen/Merkmale: „Colitis\_ulcerosa“ (0,047), „Entzündung\_Darm“ (0,022) und „Morbus\_Crohn“ (0,052). Dabei sind „Colitis\_ulcerosa“ und „Morbus\_Crohn“ aus der Anamnese ermittelte Merkmale, das Merkmal „Entzündung\_Darm“ wird als Ergebnis aus der Koloskopie erfragt. Dieser Sachverhalt bedeutet, dass bei Vorliegen einer dieser drei Diagnosen der Tumormarker auf signifikante Weise stark ansteigt.

Ebenfalls beachtliche Abweichungen ergaben sich bei Vorliegen der Merkmale „Kolorektales\_Carcinom“, „Malignom\_kolo“, „Polypen\_vor“, und „Zöliakie“. Dabei wurden die Merkmale „Kolorektales\_Carcinom“, „Polypen\_vor“, und „Zöliakie“ aus der Anamnese erfragt. „Malignom\_kolo“ war ein koloskopischer Befund. Bei dem statistischen Vorgehen im Vergleich der Erhöhungen mit („1“) und ohne („0“) Merkmal ergab sich die Schwierigkeit, dass in beiden Teilbereichen ebenfalls andere vorliegende Diagnosen eine verfälschende Rolle spielen können (z.B. haben Patienten mit Divertikulose häufig auch eine Entzündung). Dieser Sachverhalt konnte statistisch nicht ausgeschlossen werden, sodass die Ergebnisse immer auch unter diesem Aspekt mitbetrachtet werden müssen.

Abgesehen von der Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen eines Merkmals, wurde die Verteilung der Werte bei den einzelnen Merkmalen mit Median, Mittelwert, Minimum und Maximum beschrieben und mittels Boxplot graphisch dargestellt.

Bei folgenden Merkmalen befand sich der Zahlenwert des Mittelwertes im zweistelligen Bereich: „Malignom\_kolo“, „Kolorektales\_Carcinom“, „Entzündung\_Darm“, „Colitis\_ulcerosa“, „Gallensteine“. Alle anderen Merkmale hatten als Mittelwert lediglich Tumormarkererhöhungen im einstelligen Bereich. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Tumormarkerwerte bei Vorliegen einer dieser Diagnosen tendenziell ansteigen.

Ein anderer Sachverhalt wurde im Vergleich des TNM-Grading der 12 diagnostizierten KRK mit dem Zahlenwert der Tu M2-PK-Erhöpfung dargestellt. So ist bei vorliegendem Datenstand festzustellen, dass hier keine Korrelation zu bestehen scheint, es lässt sich anhand der Erhöhung keine Vorhersage auf das Grading und somit die Prognose machen. Jedoch wurden bei vorliegender Studie nur in 9 von 12 Fällen Angaben zum TNM-Grading gemacht. In den anderen drei Fällen liegen auch nach telefonischer Nachfrage den behandelnden Ärzten keine weiteren Daten vor. Dieses Ergebnis widerspricht anscheinend den Ergebnissen anderer Studien wie TONUS ET AL 2006, die einen Zusammenhang zwischen Grading und Tumormarkerwert beschreiben. Dennoch kann diese Studie aufgrund der sehr geringen Anzahl (N=12) an Fällen mit KRK nur von einer Tendenz sprechen. In dieser Tendenz scheinen keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen quantitativer Markererhöhung und TNM-Status zu bestehen.

Beim geschlechtsspezifischen Vergleich der unterschiedlichen Tumormarkererhöhungen bei den 178 Frauen der Studie zu 101 Männern, ergab sich bei den Frauen ein Mittelwert von 7,96 U/ml, bei den Männern lag der Mittelwert bei 9,17 U/ml. Dieser Umstand deutet entweder den Umstand an, dass mehr Männer als Frauen zu gastrointestinalen Beschwerden neigen, oder dass der Altersdurchschnitt bei den teilnehmenden Männern erhöht war. Eine eindeutige Interpretation der erhöhten Mittelwerte bei den Männern scheint durch die vorliegende Datenlage nicht möglich.

In 29 Fällen wurde im Abstand von einigen Monaten beim selben Patienten ein zweiter Wert bestimmt und das Ergebnis ebenfalls auf dem Fragebogen vermerkt. So ließ sich hier z.B. das Abklingen einer akuten Enterokolitis oder anderen Entzündungen der Darmmukosa verfolgen. Es lagen Fälle eines abklingenden Reizdarmes, einer akuten Reaktion auf eine

Nahrungsmittelallergie oder einer Divertikulitis vor, deren Abklingen ebenfalls durch einen Markerrückgang verifizierbar war. Ebenso ließ sich eine Exazerbation einer Divertikulitis, Gastritis, Zöliakie oder einer anderen Erkrankung aus dem entzündliche Formenkreis dokumentieren. Diese Ergebnisse untermauern die Tendenzen, den Tumormarker als Marker für Entzündungsprozesse einzusetzen (CHUNG-FAYE ET AL 2007).

### **5.3) Tu M2-PK als Ergänzung zum koloskopischen Screening**

Wie unter anderem von VOGEL 2005 beschrieben, handelt es sich bei der Koloskopie mit einer Sensitivität von 99-100% um die sicherste Screeningmethode, die jedoch laut der neuesten BURDA STUDIE 2007 nur von etwa 8,8 % der berechtigten Männer und 10,2 % der berechtigten Frauen genutzt wird. So unterzogen sich im Jahr 2005 ca. 544.000 gesetzlich Versicherte dem Koloskopie-Screening. Wenn das Ziel der Vorsorge aber das Erkennen möglichst vieler Tumore bzw. Vorstufen ist, so kann man das Koloskopiekonzept alleine als gescheitert beurteilen, da es 90% der Zielgruppe eben nicht erreicht. Die Bestimmung der M2-PK im Stuhl kann neben dem eigenen Screeningpotential auch als ein Werkzeug angesehen werden das Patienten zur sichersten Screeningmethode, der konventionellen Koloskopie, hinführen kann.

So haben in der vorliegenden Studie 63 % aller positiv getesteten Patienten mit teilweise familiärer Vorbelastung aufgrund des positiven Tumortests in die Durchführung einer Koloskopie eingewilligt, mit der Folge, dass es in 58 % zu einer therapiewürdigen Diagnose kam. So kann Tu M2-PK einen bedeutsamen Beitrag zu den prophylaktischen Maßnahmen in der Allgemeinbevölkerung leisten.

### **5.4) Studienkonzeption**

Die vorliegende retrospektive Studie wertet ein Patientenkollektiv von 397 Patienten aus Arztpraxen in ganz Deutschland und aller Altersstufen aus. Sie hatten aus unterschiedlichen Gründen den fäkalen Tumortest vorgenommen und waren durch erhöhte Werte aufgefallen. Ein anonymer Fragebogen wurde teilnehmenden Praxen zugesandt. Der Zeitaufwand der Ärzte, der durch das Ausfüllen der Fragebögen entstand, wurde finanziell vergütet.

Bei unklaren oder noch ausstehenden Befunden wurde mittels Telefoninterviews mit den Ärzten versucht, eine möglichst exakte Darstellung des Falles zu gewährleisten.

Die Daten der Markerwerte und des Fragebogens wurden in eine eigens hierzu erstellte Excel-Datenmaske eingetragen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Verwendet wurde die Statistik Software „SPSS for Windows“.

Bisher war die Vorgehensweise aller Studien zum fäkalen Tumortest, dass entweder von einem Patientengut mit kolorektalem Karzinom (TONUS 2007, SHASTRI 2006, HAUG 2007) ausgegangen wurde oder bei zur Koloskopie angemeldeten Patienten (HARDT 2003, VOGEL 2005, KOSS 2005, NAUMANN 2004) der Test durchgeführt wurde.

Die vorliegende Studie geht erstmals von einem positiven Tumormarker aus und sucht retrospektiv nach einer diesbezüglichen Diagnose. Auf diese Weise kann jedoch weder die Sensitivität noch die Spezifität des Testes ermittelt werden, da hierfür ein gesundes Vergleichspatientenkollektiv vonnöten wäre. Die Studie ermöglicht jedoch, Aussagen zu –im Sinne des Tumorscreenings- falsch positiven Ergebnissen zu machen.

In Anbetracht der Tatsache, dass bisherige Studien ein sehr befriedigendes Ergebnis für die Sensitivität des Tumormarkers fanden (KUMAR 2006: Sensitivität:73-92%), kann die Spezifität nur indirekt (Untersuchung „gesunder“ Kollektive) als sehr hoch geschätzt werden (BELUTTI ET AL 2005). Dennoch treten im klinischen Alltag Interpretationsschwierigkeiten und Verunsicherungen auf, wenn bei positivem Testergebnis kein Tumor im Kolon gefunden wird.

Das erklärte Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, einen Zusammenhang zwischen erhöhten Tumormarkerwerten und den vorliegenden Diagnosen herzustellen (den Diagnosen, die auch zu einer Markererhöhung führen, jedoch kein Karzinom anzeigen).

Dadurch sollte dem Arzt als auch dem Patienten eine größere Sicherheit im Umgang mit dem positiven Testergebnis vermittelt werden.

Auch soll eine Aufklärung bezüglich der uns durch die Studie aufgefallenen eindeutigen Fehlindikationen (Vorliegen einer akuten gastrointestinalen Entzündung etc.) zum Einsatz des Stuhltests erfolgen, um zukünftig unnötige Missverständnisse im Arzt-Patientenkontakt zu vermeiden.

## 5.5) Sensitivität und Spezifität des Tumormarkers

Verschiedene Studien zu Sensitivität und Spezifität, auch im Vergleich mit anderen Markern wie dem CEA oder dem Haemocult-Test, wurden durchgeführt.

Bei SHASTRY 2006 wurden in einer prospektiven Studie mit 317 Patienten die Ergebnisse des Tu M2-PK-Tests mit der Haemocult Methode und der Koloskopie verglichen. Er beschrieb für den Tu M2-PK eine Sensitivität von 81% sowie eine Spezifität von 86,7%, wohingegen der Haemocult Test mit der Sensitivität von 36,5% weit darunter lag, aber wiederum durch die Spezifität von 92% eine eindeutige Stärke aufweist.

In der Studie von TONUS 2006 des Herz-Jesus-Hospitals in Fulda wurde der Test bei 54 an einem kolorektalen Karzinom erkrankten und 42 gesunden Patienten im Vergleich zum Haemocult Test angewendet. Der Tu M2-PK Marker war bei allen erkrankten Patienten signifikant erhöht -es lag eine Sensitivität von 78% vor mit einer tumorstadienabhängigen Erhöhung der Werte. Von den 42 Gesunden war der Test in 39 Fällen negativ und somit in drei Fällen falsch positiv. Der Haemocult-Test hatte lediglich eine Sensitivität von 30%.

Die Studie von HAUG ET AL 2007 untersucht ein Patientengut von 917 Patienten. Eine Sensitivität von 85% (65-96%) für das Kolonkarzinom und von 56% (41-74%) für Rektum-Ca und eine Spezifität von 79% wird ermittelt.

Auch die oben erwähnte, zusammenfassende Studie von KUMAR ET AL 2007 beschreibt als Ergebnis der sieben bisher veröffentlichten klinischen Studien zum M2 PK-Stuhltest als Sensitivität für das kolorektale Karzinom 73-92%.

EWALD ET AL 2007 wertete die bisherigen 6 Studien zu dem Stuhltest Tu M2-PK und zudem die Ergebnisse der Stuhltests von 1906 Personen im Routine Check aus. Als Ergebnis wurde für Tu M2-PK eine Sensitivität von 77,9% für das KRK ermittelt und eine Spezifität, die sich im Bereich zwischen 74,3 und 83,3% befindet.

In der vorliegenden Studie kann aufgrund der schon erläuterten Vorgehensweise keine Aussage zu Sensitivität und Spezifität getroffen werden, da ein gesundes Vergleichpatientenkollektiv nicht vorliegt.

## **5.6) Fehlindikationen**

Unter anderem aufgrund der Ergebnisse von WALKOWIAK 2005 und OREMEK 2003 muss davon ausgegangen werden, dass vorbekannte entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auch zu einer Erhöhung des Tumormarkers führen können. Die Erklärung hierfür ist der erhöhte Bedarf an Stoffwechselprodukten für proliferierende Endothelzellen und Leukozyten beim Entzündungsprozess. Wendet man dieses Wissen an, so sind allein 121 Fälle (siehe Kapitel 4.8) der vorliegenden Studie als Fehlindikation zu werten, da bekannte entzündliche Veränderungen vorlagen. Als Fehlindikationen gelten: Vorbekannte Gastritiden, Ösophagitis, Divertikulitiden, Polypen, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, enterokolische Infektionen, Zöliakie, eine akute Reaktion auf unverträgliche Lebensmittel oder ein vordiagnostiziertes Reizdarmsyndrom. Andere Faktoren wie eine akute Reaktion auf unverträgliche Lebensmittel, akute Magendarminfektionen oder auch Campylobacter-Infektionen, Amöben Colitis, Coxsackie Virus Infektionen, die in den ausgewerteten Fragebögen teilweise handschriftlich angegeben wurden, gelten ebenfalls als Kontraindikation für den Tumortest, da sich auf diese Weise allenfalls die akute Entzündungsreaktion verifizieren lässt. Diese handschriftlichen Bemerkungen konnten statistisch nicht ausgewertet werden, es muss aber von einer noch höheren Dunkelziffer als den bekannten 121 Kontraindikationen ausgegangen werden.

Es ist festzuhalten, dass der Test bei Patienten mit bekannten entzündlichen Darmerkrankungen nicht im Sinne eines Screeningmarkers für kolorektale Karzinome angewendet werden sollte, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen definierten Risikokonstellationen sollten aber laut Leitlinien ohnehin endoskopisch gescreent werden, so dass für diese Patienten keine Notwendigkeit für einen Stuhltest besteht.

## **5.7) Der Vergleich zu anderen Tumormarkern**

Aufgrund der geringen Inzidenz von 12 kolorektalen Karzinomen lässt sich nur von einer Tendenz sprechen. So werden die Ergebnisse u.a. von SCHNEIDER 2005, SCHNEIDER 2003, TONUS 2006 und SHASTRY 2006 andeutungsweise bestätigt. Der Tumortest M2-PK verfügt um eine wesentlich höhere Sensitivität (47,8%; 81%, 78%) als die vergleichbaren

Tumortests CEA (33,6%) oder Haemocult (36%, 30%). In der vorliegenden Studie wurde bei den 12 diagnostizierten Karzinompatienten zusätzlich in einem bekannten Fall ein weiterer Tumortest (CEA) veranlasst, der negativ war.

Die im Vergleich mit anderen Markern erhöhte Sensitivität des Tu M2-PK kann im Tumorscreening lebensrettend sein.

Als Beispiel hierfür berichtete ein Arzt telefonisch, er habe, als sich Tu M2-PK als Stuhltest erst in den Anfängen befand (2003), bei einer ihm sehr gut bekannten Patientin ein kolorektales Karzinom mittels Tu M2-PK-Stuhltest diagnostiziert, bei welchem sämtliche andere Tumormarker negativ gewesen waren. Die Klinikärzte hätten bei ihm erstaunt angerufen, welchen Tumortest er denn verwendet habe.

### **5.8) Bedarf an weiteren wissenschaftlichen Forschungen**

Wie schon von STETAK 2007 konstatiert, spielt die Tumor M2-Pyruvatkinase eine entscheidende Rolle im Karzinomgeschehen. Effekte auf generell proliferierende Zellen und auf embryonale Stammzellen sind bereits nachgewiesen (LEE ET AL 2007). So könnte Tu M2-PK auch eine entscheidende Rolle in der Karzinomtherapie spielen. Es scheint, dass das M2-Isoenzym durch Aufnahme in den Nukleus den Zelltod mitinduziert. Weitere Untersuchungen zu diesem Bereich erscheinen viel versprechend (STETAK ET AL 2007). Auch den mögliche Einsatz von Tu M2-PK als Entzündungsmarker und Verlaufsparameter bei chronisch inflammatorischen Darmerkrankungen und dessen praktische Relevanz könnte in weiteren Untersuchungen nachgegangen werden (CHUNG-FAYE ET AL 2007).

### **5.9) Schlussfolgerungen**

Es soll hier angeführt werden, dass sich 63,2% aller Patienten mit positivem Stuhltest für eine Koloskopie entschieden, davon waren schließlich in 71,2% therapiewürdige Diagnosen gestellt worden.

Des Weiteren werden Ergebnisse von WALKOWIAK 2005 und OREMEK 2000 bestätigt: Tu M2-PK zeigt auch Entzündungsprozesse an. Jedoch sind die genauen zellulären Interaktionspartner in diesem Geschehen noch unbekannt.

Darüber hinaus werden Ergebnisse von SCHNEIDER 2003 und 2005, SHASTRY 2006 und TONUS 2006 bestätigt: Der Tumormarker zeigt Karzinome an, die von anderen Tumormarkern nicht als solche erkannt worden waren. Die Sensitivität ist laut zusammenfassender Darstellung von KUMAR ET AL 2007 bei 73-92% und insofern höher, als bei anderen gängigen Tumormarkern.

Schließlich muss konstatiert werden, dass für eine hohe Anzahl an teilnehmenden Patienten (in der vorliegenden Studie mindestens N=121) die Durchführung des Tu M2-PK-Stuhltests als Fehlindikation gewertet werden muss und deshalb zwangsläufig zu falsch positiven Ergebnissen geführt hatte. Diesbezüglich muss eine verbesserte Aufklärung der zuweisenden Kollegen erfolgen.

## 6.) ZUSAMMENFASSUNG

### Hintergrund:

Wie von EIGENBRODT 1981 beschrieben, lassen sich bei der Tumorentstehung erhöhte Mengen an der dimeren Form der Pyruvatkinase nachweisen, was aber auch bei entzündlichen Prozessen vorkommt (OREMEK 2003). Die von HARDT 2003 erstmals als Stuhltest angewandte Methode zeichnet sich in verschiedenen unabhängigen Studien (z.B. KUMAR 2007; HAUG 2007) durch eine vergleichsweise gute Sensitivität (73-92%) aus. Da jedoch der Tumormarker nicht spezifisch für Karzinome ist, war ein Hauptinteresse der vorliegenden Arbeit, Auslöser falsch positiver Testergebnisse zu identifizieren und bekannt zu machen, da es in der Vergangenheit zu fehlindizierten Einsätzen des Markers mit konsekutiv falsch positiven Ergebnissen gekommen war.

### Ziel:

Durch eine retrospektive Analyse von Patientendaten mit positivem Tu M2-PK-Stuhltest will die vorliegende Studie zur Klärung der zugrunde liegenden Ursachen für die Erhöhung des Tumormarkers beitragen, um ein besseres Verständnis für den Umgang mit diesem zu erwirken und klare Fehlindikationen zu definieren.

### Methoden:

Durch die *Symbio Herborn Group GmbH* in Herborn wurden landesweit Fragebögen an Praxen verteilt, die den fäkalen Tumortest mittels M2-PK durchführen. Dabei wurden anonym Angaben über Patienten mit positivem Testergebnis erfragt, wie klinische Symptomatik, Vorerkrankungen, Anschlussdiagnostik und Outcome. Daten von 397 Frauen und Männern zwischen 5 und 93 Jahren konnten in die Studie miteinbezogen werden.

### Ergebnisse:

Von 397 Patienten wurde in 251 Fällen (63,2%) eine Koloskopie durchgeführt, hiervon wurde in 180 Fällen (71,7%) eine erklärende Diagnose durch Koloskopie, Gastroskopie und Anamnese gefunden. In 12 Fällen wurde ein KRK diagnostiziert; in den anderen Fällen handelte sich meist um entzündliche Erkrankungen des GIT. In 71 Fällen (28,3%) blieben trotz Koloskopie und telefonischer Nachfrage die Gründe für die Erhöhung des Wertes im Unklaren.

Insgesamt muss die Anwendung des Tumormarkers bei 121 Patienten als Fehlindikation gewertet werden, da vorbekannte Erkrankungen wie M. Crohn unweigerlich zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

Signifikant hohe Abweichungen des Tu M2-PK-Wertes ergaben sich bei den Diagnosen Colitis ulcerosa, M. Crohn sowie bei koloskopisch ermittelten anderen Entzündungen des GIT. Die Abweichung für das KRK ergab ebenfalls einen hohen Signifikanzwert von 0,158.

Schlussfolgerung:

Die Bestimmung der Tu M2-PK im Stuhl kann einen sinnvollen Beitrag zum Screening auf KRK leisten. Tu M2-PK besitzt eine größere Sensitivität als die anderen gebräuchlichen Tumormarker. Es muss allerdings beachtet werden, dass vorbekannte entzündliche Prozesse des GIT-Traktes dann als klare Fehlindikationen betrachtet werden müssen.

## 7.) ABSTRACT

### Background:

EIGENBRODT described in 1981, that the dimeric form of the pyruvate kinase is overexpressed in tumourous tissues, but also during inflammation (OREMEK 2003). When measured in the feces, the sensitivity appears to be superior compared to CEA and FOBT (HARDT 2003; KUMAR 2007:73-92%). Since the tumour marker indicates not only CRC, but can also be elevated in other conditions, misindicated applications of the test which consecutively lead to false positive test results have been reported in the past.

### Aim:

The present study aims at revealing the cause of increase in tumor M2 PK in different conditions. Furthermore it wants to define cases of misindication.

### Methods:

The *Symbio Herborn Group GmbH* distributed a standardised questionnaire about different medical practices in the FRG which were known to use the Tu M2-PK stool test. Anonymous data of patients (pathology, medical history, diagnostic investigation) which had a positive test result were collected and evaluated. The present study evaluated the data of 397 men and women, between age 5 und 93 years.

### Results:

In 251 of the 397 patients (63,2%) with positive test result, clarification could be reached by coloscopy. In the other 146 cases, results didn't lead to coloscopy. Of these 251 cases, in 71,7% (180 patients) an explanation was found for the positive tumour test (via colonoscopy, gastroscopy and anamnesis). In 12 cases a CRC was diagnosed, in the remaining cases the reasons for the positive stool marker were mostly inflammatory processes. In 71 cases (28,3%), the reason for the positive stool test could not be found despite of colonoscopy and a personal telephone interview.

In 121 cases the application of the stool test must be evaluated as wrong , eg in established cases of M. Crohn the inflammation inevitably leads to false positive results.

### Conclusion:

The detection of Tu M2-PK in stool samples is a valuable tool for the detection of CRC and should be part of the screening program. Tu M2-PK has a higher sensitivity than other tumour markers. Inflammatory processes of the GIT should be regarded as indication out of place.

## 8.) LITERATUR

- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.
- Arnaud J.P., Koehl C., Adloff M.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1980; 23:141-144.
- Belutti M, Mönkemüller K, Malfertheiner P; Faecal Tumour M2- Pyruvate- Kinase as a potential screening parameter for colorectal adenoma and carcinoma; preliminary results; Department of Gastrology Otto v. Guericke University Magdeburg; Abstract European Bringing meeting 2005 and EAGE Postgradual course Nov 24-26 th, Magdeburg/Germany.
- Boese-Landgraf J, Epidemiologie, Vorstufen und und Pathogenese des kolorektalen Karzinoms, *Der Onkologe* 1998;4: S.1.
- Bombardieri E., Jotti G.S., Cocciolo M.G., Mori M., Rusconi A., Rusca M., Seregini E., Becchi G., Fontanesi M., Tardini A.: Tissue polypeptide antigen and carcinoembryonic antigen in colon tumors: Serum levels and immunohistochemical localization. *Cancer Detect Prev* 1985; 8: 219-226.
- Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, Verlaan-de Vries M, van Boom JH, van der Eb AJ, Vogelstein B. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987 3; 327: 293-7.
- BURDA STUDIE 2007:  
<http://idw.tu-clausthal.de/pages/de/news197403>: Neue Zahlen zum Koloskopie-Screening I. Buchholzer, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit der Hubert Burda Stiftung; 23.02.2007 ; Auf der Pressekonferenz der Felix Burda Stiftung zum Auftakt des "Darmkrebsmonat März©" präsentierte die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die KV Berlin die neusten Auswertungen der Teilnehmerate an der Vorsorgekoloskopie in Deutschland
- Carpelan-Holmstrom M., Louhimo J., Stenman UH., Alfthan H., Haglund C.: CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002; 22: 2311-2316.
- Cerwenka H, Aigner R, Bacher H, Werkgartner G, El-Shabrawi A, Quehenberger F, Mischinger: TU M2-PK (pyruvate kinase type tumor M2), CA19-9 and CEA in patients with benign, malignant and metastasizing pancreatic lesions. *Anticancer Res.* 1999; 19: 849-52.
- Chung-Faye G, Hayee B, Maestranzi S, Donaldson N, Forgacs I, Sherwood R. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1374-8.
- 
- Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES et al: A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 157-166.

- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535.
- Eigenbrodt E, Schoner W. Purification and properties of the pyruvate kinase isoenzymes type L and M2 from chicken liver. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1977 Aug;358:1033-1046.
- Ewald N, Toepler M, Akinci A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Pyruvate kinase M2 (tumor M2-PK) as a screening tool for colorectal cancer (CRC). A review of current published data. *Z Gastroenterol.* 2005; 43:1313-7.
- Ewald N, Schaller M, Bayer M, Akinci A, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27: 1949-52.
- Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *Jama* 2002; 287: 3116-3126.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990 Jun ;61(5): 759-67.
- Fletcher R.H.:Carcinoembryonic Antigen. *Ann Int Med* 1986; 104: 66-73.
- Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 227-234.
- Forrester K, Almoguera C, Han K, Grizzle WE, Perucho M. Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature* 1987; 327: 298-303.
- Fung T, Hu FB, Fuchs C et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 309-314.
- Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 265-73.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, Willett WC. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. men. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 183-91.
- Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter D, Rosner BA, Willett WC, Speizer FE. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. women. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 192-9.

- de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947
- Hammarström S.:The carcinoembryonic antigen (CAE) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Sem Cancer Biol* 1999; 9:67-81.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM: Randomized controlled trial of fecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–1477.
- Hardt PD, Ngoumou BK, Rupp J, Schnell- Kretschmer, Kloer. Tumor M2-Pyruvate Kinase: A promising tumor marker in the diagnosis of gastro-intestinal cancer. *Anticancer Res.* 2000; 20: 49965-8.
- Hardt PD, Mazurek S, Toepler M., Schlierbach P, Bretzel RG, Eigenbrodt, Kloer. Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new sensitive screening tool for colorectal cancer. *Br J cancer.* 2004; 9: 980-4.
- Hardt PD, Toepler, Ngoumou, Rupp, Kloer. Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Res.* 2003; 23: 851-3.
- Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, Rupp J, Kloer HU. Fecal pyruvate kinase concentrations (ELISA based on a combination of clone 1 and clone 3 antibodies) for gastric cancer screening. *Anticancer Res.* 2003; 23: 855-7.
- Haug, Rothenbacher, Hardt, Kloer, Stegmaier, Brenner. Tumour M2 Pk: a promising method for colorectal cancer screening. *J. Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: S172.
- Haug U, Rothenbacher D, Wenthe MN, Seiler CM, Stegmaier C, Brenner H. Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. *Br J Cancer.* 2007; 96: 1329-34.
- IMPACT Studie: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939-944.
- Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992-3003.
- Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, Davidson BR. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19: 265-76
- Kaura B, Bagga R, Patel FD (2004): Evaluation of the pyruvate kinase isoenzyme tumor (Tu M2-PK) as a tumor marker for cervical carcinoma. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 30: 193-196.

- Kim CW, Kim JI, Park SH, Han JY, Kim JK, Chung KW, Sun, HS: Usefulness of plasma tumor M2-pyruvate kinase in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Korean J. Gastroenterol.* 2003; 42: 387-393.
- Kloer, Landauer, Walter. CME Fortbildung Ärztliche Praxis 2006, Ausgabe 2.
- Koss K, Maxton, Jankowsky. The potential use of fecal dimeric M2 pyruvate kinase (tumour M2-PK) in screening for colorectal cancer. *Gut* 2005; S. 20.
- Koss K, Harrison RF, Gregory J, Darnton SJ, Anderson MR, Jankowski JA; The metabolic marker tumour pyruvate kinase type M2 (tumour M2-PK) shows increased expression along the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol.* 2004; 1156-1200.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard: Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–1471.
- Ladenson J.H., McDonald J.M.: Colorectal carcinoma and carcinoembryonic antigen (CEA). *Clin. Chem.* 1980; 26: 1213-1220.
- Lee J, Kim HK, Han YM, Kim J. Pyruvate kinase isozyme type M2 (PKM2) interacts and cooperates with Oct-4 in regulating transcription. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40: 1043-54.
- Lieberman DA, Weiss DG; Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med.* 2001; 345: 555-60.
- Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med.* 2001 Aug 23;345(8):555-60. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 760-1.
- Lüftner D, Mesterharm J, Akrivakis C, Geppert R, Petrides PE, Wernecke KD, Possinger. Tumor M2-pyruvate kinase expression in advanced breast cancer. *Anticancer* 2000; Res. 20: 5077-5082.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman M, Ederer F: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–1371.
- Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH: Colorectal cancer mortality effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1996; 91: 434–437.
- Mazurek S, Boschek CB, Hugo F, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin. Cancer Biol.* 2005; 15: 300-308.

- Mazurek S, Drexler HC, Troppmair J, Eigenbrodt E, Rapp UR. Regulation of pyruvate kinase type M2 by A-Raf: a possible glycolytic stop or go mechanism. *Anticancer Res.* 2007; 27: 3963-71.
- Mc Loughlin R, Shiel E, Sebastian S, Ryan B, O'Connor HJ, O'Morain C. Tumour M2-PK, a novel screening tool for colorectal cancer; Department of Gastroenterology, Adelaide&Meath Hospital, Dublin, Ireland; Vorgestellt bei NCRI Cancer Conference Okt 2005 in Birmingham, UK.
- Naumann M, Schaumbach B, Oremek, Hanisch, Rosch, Mossner, Caspary, Stein. Faecal pyruvate kinase type M2 - a valid screening parameter for colorectal cancer? Preliminary results from a multicenter comparative study. *Dtsch Med. Wochenschrift* 2004; 129: 1806-7.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *Jama* 2002; 288: 872-881.
- Oremek GM, Teigelkamp S, Kramer W, Eigenbrodt E, Usadel KH (1999): The pyruvate kinase isoenzyme tumor M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma. *Anticancer Res.* 19: 2599-2601.
- Oremek GM, Muller R, Sapoutzis N, Wigand R Pyruvate kinase type tumor M2 plasma levels in patients afflicted with rheumatic diseases. *Anticancer Res.* 2003; 23: 1131-4.
- Pelicano H et al, Glycolysis inhibition for anticancer treatment, *Oncogene.* 2006 Aug 7;25(34):4633-46. Weblinks: [http://www.uni-jena.de/content\\_page\\_91607.html](http://www.uni-jena.de/content_page_91607.html)  
<http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/reprint/ddi410v2>; <http://www.berlinonline.de/berliner-zeitung/archiv/.bin/dump.fcgi/2006/0211/wissenschaft/0005/index.html>;  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dop>
- Potter J (ed): Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. London: World Cancer Research Fund AIfCR, 1997
- Presek P, Glossmann H, Eigenbrodt E, Schoner W, Rübsamen H, Friis RR, Bauer H. Similarities between a phosphoprotein (pp60src)-associated protein kinase of Rous sarcoma virus and a cyclic adenosine 3':5'-monophosphate-independent protein kinase that phosphorylates pyruvate kinase type M2. *Cancer Res.* 1980;40: 1733-41.
- Reinacher, Eigenbrodt. Immunohistological demonstration of the same type of pyruvate kinase isoenzyme (M2-Pk) in tumors of chicken and rat. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1981;37: 79-88
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-914.
- Schalhorn, Kolligs, Tympner, Gross, Wagner, Wichmann, Lersch, Zellmann. Kolonkarzinom- Empfehlung zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Tumorzentrum München: Manual; Zuckerschwerdt Verlag; Herausgeber Sandler 2006

- [www.schebo.de](http://www.schebo.de)
- Schmiegel W et al, Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung- Vorsorge bei Risikogruppen- Endoskopische Diagnostik von Polypen und Karzinomen, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Zeitschrift für Gastroenterologie 2000; 1:49-75.
- Schneider J, Morr H, Velcovsky HG, Weisse G, Eigenbrodt E (2000): Quantitative detection of tumor M2-pyruvate kinase in plasma of patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Cancer Detec. Prev.*2000; 24: 531-535.
- Schneider J, Schulze G: Comparison of Tumor M2-pyruvate kinase (Tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 724 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res.* 2003; 23: 5089-5095.
- Schneider J, Bitterlich N, Schulze G; Improved sensitivity in the diagnosis of gastrointestinal tumors by fuzzy logic-based tumor marker profiles including the tumor M2-PK. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1507-15.
- Schulze G; The tumor marker tumor M2-PK: an application in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res.* 2000; 20: 4961- 5000.
- Schneider J, Bitterlich N, Schulze G. Improved sensitivity in the diagnosis of gastrointestinal tumors by fuzzy logic-based tumor marker profiles including the tumor M2-PK. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1507-15.
- Schulz Tim, René Thierbach, Anja Voigt, Gunnar Drewes, Brun Mietzner, Pablo Steinberg, Andreas F. H. Pfeiffer und Michael Ristow: „Induction of Oxidative Metabolism by Mitochondrial Frataxin Inhibits Cancer Growth: Otto Warburg Revisited", *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 281, Nr. 2, 13.01.2006, S. 977-981.  
<http://www.jbc.org/cgi/reprint/M511064200v1>
- Staib P, Hoffmann M, Schinkothe T Plasma levels of tumor M2-pyruvate kinase should not be used as a tumor marker for hematological malignancies and solid tumors *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 28-31.
- Das Statistische Jahrbuch 2007 für die Bundesrepublik Deutschland, hrsg. Statistisches Bundesamt.
- Stetak A, Veress R, Ovadi J, Csermely P, Keri G, Ullrich A.; Nuclear translocation of the tumor marker pyruvate kinase M2 induces programmed cell death. *Cancer Res.* 2007 Feb 15;67: 1602-8.
- Strandholm JJ, Cardenas JM, Dyson RD, Pyruvate kinase isozymes in adult and fetal tissues of chicken. *Biochemistry.* 1975; 14: 2242-2400.
- Shastri YM, Naumann M, Oremek GM, Hanisch E, Rosch W, Mossner J, Caspary WF, Stein JM. Prospective multicenter evaluation of fecal tumor pyruvate kinase type M2

(M2-PK) as a screening biomarker for colorectal neoplasia *Int J Cancer*. 2006; 119: 2651-6.

- Tonus C, Neupert G, Sellinger M Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal tumor M2-PK. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7007-11.
- Thierbach Rene, Tim J. Schulz, Frank Isken, Anja Voigt, Brun Mietzner, Gunnar Drewes, Jürgen-Christoph von Kleist-Retzow, Rudolf J. Wiesner, Mark A. Magnuson, Hélène Puccio, Andreas F.H. Pfeiffer, Pablo Steinberg und Michael Ristow: „Targeted Disruption of Hepatic Frataxin Expression Causes Impaired Mitochondrial Function, Decreased Life Span and Tumor Growth in Mice", *Human Molecular Genetics* 2005; 14: 3857-3864.
- Ugurel S, Bell N, Sucker A, Zimpfer A, Rittgen W, Schadendorf. Tumor type M2 pyruvate kinase (TuM2-PK) as a novel plasma tumor marker in melanoma. *Int. J. Cancer* 2005; 117: 825-830.
- Sobin LH, Wittekind, Wiley-Liss. UICC (International Union Against Cancer).TNM Classification of malignant tumours, 6th ed. New York, 2002.
- Ventrucci M, Cipolla A, Racchini C, Casadei R, Simoni P, Gullo L. Tumor M2-pyruvate kinase, a new metabolic marker for pancreatic cancer. *Dig. Dis. Sci*. 2004; 49:1149-1155.
- Vogel, Driemel, Hauser, Hansmann, Lange, Jonas, Moslein. Comparison of different stool tests for the detection of cancer of the colon. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005; 130: 872-7.
- Walkowiak J, Banasiewicz T, Krokowicz P, Hansdorfer-Korzon R, Drews M, Herzig KH. Fecal pyruvate kinase (M2-PK): a new predictor for inflammation and severity of pouchitis. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 1493-4.
- Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C.M., Hoffman R.G., Stearns M., Schwartz M.K., Oettgen H.F.:Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 448-451
- Wechsel HW, Petri E, Bichler KH, Feil G. Marker for renal carcinoma (RCC): The dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK). *Anticancer Res*. 1999; 19: 2583-2590.
- Zhang B, Chen JY, Chen D-D, Wang G-B, Shen P. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls. *World J. Gastroenterol*. 2004; 10: 1643-1646.

## 9.) ANHANG

### 9.1) Fragenkatalog

Darmkrebsvorsorge ScheBo Tumor M2-PK im Stuhl

Einsender von Tumor M2-PK.Proben mit hoch positiven Patientenergebnissen > 20 U/ml,

Cut-off > 4U/ml

Initialen des Patienten:

Geschlecht:

Geburtsdatum:

Befund Datum:

M2-PK Bewertung:

Was war der Grund für die Durchführung des Tests? \_\_\_\_\_

Handelte es sich lediglich um eine reine Vorsorgeuntersuchung? Ja/Nein

Bestanden Symptome? Ja/nein

Wenn ja, Symptome ankreuzen:

- Änderung der Stuhlgewohnheit ohne äußeren Anlass

- Obstipation

- Diarrhoe

- Flatulenz

- Blut- und Schleimbeimengung im Stuhl oder schwarz verfärbter Stuhl

- Gewichtsverlust

- Magen-/Oberbauchbeschwerden

- Unterbauchbeschwerden

Andere Symptome: \_\_\_\_\_

**Eigenanamnese:**

- Leber: Hepatitis 0 Leberzirrhose 0
- Speiseröhre: Ösophagitis 0 Ösophagusvarizen 0
- Darm: Zöliakie 0 M. Whipple 0 M. Crohn 0 Colitis Ulcerosa 0 Divertikulose  
Hämorrhoiden 0 Polypen 0 Körtaktes Karzinom 0
- Pankreas: chronische Pankreatitis 0 Diabetes mellitus 0
- Gallenblase: Gallensteine 0 Cholezystitis 0 Cholangitis 0
- Magen: Gastritis 0 Ulkus 0 Polypen 0 Infektionen mit H. pylori 0
- OP/Radio/Chemotherapie: 0
- Andere Malignome: \_\_\_\_\_
- Andere Erkrankungen: \_\_\_\_\_

Sind in der Familienanamnese gastrointestinale Erkrankungen wie Polypen, Malignome oder chronische Entzündungen bekannt? Ja/Nein

Wurde eine **Darmspiegelung** durchgeführt? Ja/Nein

Liegt das Ergebnis schriftlich vor? Ja/Nein

Wurde es Ihnen mündlich durch den Patienten mitgeteilt? Ja/Nein

Wurde ein Malignom festgestellt? Ja/Nein

Wenn ja liegen Informationen über die Größe und Ausdehnung (TNM) vor? \_\_\_\_

Wurden Polypen festgestellt? Ja/nein

Wenn Ja wie viele? \_\_\_\_\_

Wie groß waren die Polypen? \_\_\_\_\_

Wurden Divertikel festgestellt? Ja/Nein

Lag eine akute oder chronische Entzündung im Darmtrakt vor? Ja/Nein

Magen:

Wurde bei negativer Koloskopie weitere endoskopischen Maßnahmen wie **Gastroskopie** ergriffen? Ja/Nein

Gastroskopischer Befund? Ja/nein

Gastritis? Ja/Nein

Magenkarzinom? Ja/Nein

Andere? \_\_\_\_\_

Konnten andere Erkrankungen des Verdauungstraktes ausgeschlossen werden? Ja/nein

Wurde der Patient therapiert? Ja/nein

Wenn ja, welche Therapie? \_\_\_\_\_

Wurde eine Kontrolluntersuchung mit M2- PK nach der Therapie durchgeführt? Ja/nein

Wie ist Ihre persönliche Einschätzung des Tu- M2- PK- Tests? \_\_\_\_\_

## 9.2) Tabellenanhang

**Tabelle 6) Mittelwert, Minimum und Maximum bei verschiedenen Merkmalen**

			Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Gültige N
Tu_Marker	Divertikulose	0	6,7	9,2	,0	31,0	N=357
		1	7,8	9,1	4,0	25,0	N=31
	Polypen_vor	0	7,0	9,3	,0	31,0	N=370
		1	5,7	6,7	4,0	12,0	N=18
	KolarektalesCA	0	6,9	9,2	,0	31,0	N=382
		1	8,2	12,7	6,0	31,0	N=6
	Gastritis	0	6,5	9,3	,0	31,0	N=334
		1	7,4	9,1	4,1	29,0	N=54
	Malignom	0	6,8	9,2	,0	31,0	N=376
		1	7,2	11,5	4,3	31,0	N=12
	Polypen_colo	0	6,5	9,2	,0	31,0	N=333
		1	7,3	9,1	4,0	31,0	N=56
	Divertikel	0	6,5	9,2	,0	31,0	N=323
		1	7,4	9,4	4,0	31,0	N=65
	Gastritis_gastr	0	6,9	9,3	,0	31,0	N=334
		1	7,0	8,9	4,0	31,0	N=55

			Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Gültige N
Tu_Marker	Zoeliakie	0	6,9	9,1	,0	31,0	N=380
		1	14,0	12,7	4,0	23,3	N=7
	MorbusCrohn	0	6,9	9,2	,0	31,0	N=383
		1	18,2	17,5	6,0	27,5	N=4
	Haemmorrhoiden	0	6,9	9,4	,0	31,0	N=348
		1	7,0	7,6	4,0	16,0	N=41
	H_pylori	0	7,0	9,3	,0	31,0	N=372
		1	6,0	7,8	4,0	15,1	N=17
	Diab_mell	0	6,7	9,3	,0	31,0	N=373
		1	7,5	8,1	4,0	20,0	N=16

### Erläuterung der Merkmalbezeichnungen:

„Polypen\_vor“: erfasst die bekannten Polypen vor der Durchführung einer Koloskopie

„Polypen\_colo“: erfasst die Polypen die durch die Koloskopie gefunden wurden

„Divertikulose“: erfasst die Polypen die vor der Koloskopie bekannt waren

„Divertikel“: beschreibt die durch die Koloskopie gefundenen Divertikel

„Gastritis“: bezeichnet die Gastritiden die vor Durchführen einer Gastritis vorbekannt waren

„Gastritis\_gastr“: bezeichnet die durch die Gastroskopie gefundenen Gastritiden

„Kolarektales Karzinom“: bezeichnet die bereits bekannten vorliegenden KRK

„Malignom“: bezeichnet die durch die Koloskopie entdeckten KRK

**Tabelle 7) Tumormarkererhöhung in Relation zum TNM Grading des KRK**

<u>Zahlenwert Tu M2 PK [U/ml]</u>	<u>Grading</u>
5 U/ml	pT3, N2
über 30 U/ml	pT3, N2
8,2 U/ml	pT1, N0, M0
4,4 U/ml	High grade adenom i.s., N0
15,6 U/ml	High grade adenom i.s., N0
6,9 U/ml	„Mittelgradig invasives Adeno Ca“
Über 20 U/ml	pT3, N0 G3
6 U/ml	pT3, N0, M0
17 U/ml	pT3, N1, M1

**Tabelle 8) Verlaufswerte bei Zweittestungen**

Erster Wert	Zweiter Wert	Abstand (Monate)	Diagnose/Symptomatik
4,4 U/ml	10,8↑	4	Divertikulose, Reizmagen, chron. Obstipation, Gewichtsverlust
4,4 U/ml	10,3↑	2	Kolorektales Karzinom
4,6 U/ml	5,9↑	2	Zöliakie, Polypen
4,3 U/ml	6,5↑	7	?, keine Symptome
4,3 U/ml	5,7↑	1	?, keine Symptome
7,1 U/ml	über 30↑	5	Gewichtsverlust, Diarrhö, Gastritis
4,7 U/ml	5↑	1	Divertikulose
> 20 U/ml	> 20 U/ml	2	Entzündung der Darmmukosa
5 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
7 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
4 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
4 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
4 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
12 U/ml	negativ	?	Diarrhö bei Nahrungsmittelallergie
22 U/ml	negativ	?	Divertikulose
7 U/ml	negativ	?	Divertikulose

9 U/ml	negativ	?	Entzündung der Darmmukosa
> 20 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome, keine Kolo
4 U/ml	negativ	?	Akute Enterokolitis
7 U/ml	negativ	?	Entzündung der Darmmukosa
10 U/ml	negativ	?	Reizdarm
4,4 U/ml	negativ	?	?, keine Symptome
4,5 U/ml	negativ	1	Flatulenz
6 U/ml	negativ	?	Obstipation, Ober-, Unterbauchbeschwerden
Erster Wert	Zweiter Wert	Abstand (Monate)	Diagnose/Symptomatik
8,6 U/ml	negativ	1	Blut im Stuhl
7 U/ml	4,3	4	Polypen
5,7 U/ml	2,3	1	?, keine Symptome
5,7 U/ml	2,3	1	?, keine Symptome

**Tabelle 9) Die Anzahl der Patienten die eines der Merkmale M. Crohn, Colitis, Gastritis, Ösophagitis, Zöliakie, Polypen, Divertikulose, Reizdarmsyndrom aufweisen (N=121).**

COMPUTE fehlind = MorbusCrohn + Colitis\_ulc + Gastritis + Reizdarm + Polypen\_vor +  
Oesophagitis + Divertikulose + Zoeliakie .

## Häufigkeiten

fehlind

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	269	67,8	69,0	69,0
1,00	92	23,2	23,6	92,6
2,00	22	5,5	5,6	98,2
3,00	7	1,8	1,8	100,0
Gesamt	390	98,2	100,0	
Fehlend System	7	1,8		
Gesamt	397	100,0		

RECODE fehlind\_cat (2 thru 3=1)

fehlind\_cat

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	269	67,8	69,0	69,0
1,00	121	30,5	31,0	100,0
Gesamt	390	98,2	100,0	
Fehlend System	7	1,8		
Gesamt	397	100,0		

**Tabelle 10) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen des Merkmals „Malignom“ (KRK\_vor)**

**Ränge**

	Malignom	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	376	193,50	72755,50
	1	12	225,88	2710,50
	Gesamt	388		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	1879,500
Wilcoxon-W	72755,500
Z	-,985
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,324

a. Gruppenvariable: Malignom

**Tabelle 11) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen des Merkmals „KolorektalesCA“ (KRK\_colo)**

**Ränge**

	KolorektalesCA	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	382	193,49	73914,50
	1	6	258,58	1551,50
	Gesamt	388		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	761,500
Wilcoxon-W	73914,500
Z	-1,412
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,158

a. Gruppenvariable: KolorektalesCA

**Tabelle 12) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen des Merkmals „Polypen\_vor“.**

**Ränge**

	Polypen_vor	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	370	195,97	72509,50
	1	18	164,25	2956,50
	Gesamt	388		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	2785,500
Wilcoxon-W	2956,500
Z	-1,173
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,241

a. Gruppenvariable: Polypen\_vor

**Tabelle 13) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen des Merkmals „Polypen-colo“.**

**Ränge**

	Polypen_colo	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	333	193,68	64496,50
	1	56	202,83	11358,50
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	8885,500
Wilcoxon-W	64496,500
Z	-,564
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,573

a. Gruppenvariable: Polypen\_colo

**Tabelle 14) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Divertikulose“(Div\_vor)**

**Ränge**

	Divertikulose	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	357	194,13	69304,00
	1	31	198,77	6162,00
	Gesamt	388		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	5401,000
Wilcoxon-W	69304,000
Z	-,221
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,825

a. Gruppenvariable: Divertikulose

**Tabelle 15) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von „Divertikel“(Div\_colo)**

**Ränge**

	Divertikel	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	323	192,63	62219,00
	1	65	203,80	13247,00
	Gesamt	388		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	9893,000
Wilcoxon-W	62219,000
Z	-,733
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,463

a. Gruppenvariable: Divertikel

**Tabelle 16) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Gastritis“ (Gastritis\_vor).**

**Ränge**

	Gastritis	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	334	191,85	64078,50
	1	54	210,88	11387,50
	Gesamt	388		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	8133,500
Wilcoxon-W	64078,500
Z	-1,158
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,247

a. Gruppenvariable: Gastritis

**Tabelle 17) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Gastritis\_gastr“.**

**Ränge**

	Gastritis_gastr	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	334	194,01	64800,50
	1	55	200,99	11054,50
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	8855,500
Wilcoxon-W	64800,500
Z	-,427
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,669

a. Gruppenvariable: Gastritis\_gastr

**Tabelle 18) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Zoeliakie“.**

**Ränge**

	Zoeliakie	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	380	193,24	73431,50
	1	7	235,21	1646,50
	Gesamt	387		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	1041,500
Wilcoxon-W	73431,500
Z	-,985
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,325

a. Gruppenvariable: Zoeliakie

**Tabelle 19) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „M.Crohn“.**

**Ränge**

	MorbusCrohn	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	383	192,87	73870,00
	1	4	302,00	1208,00
	Gesamt	387		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	334,000
Wilcoxon-W	73870,000
Z	-1,943
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,052

a. Gruppenvariable: MorbusCrohn

**Tabelle 20) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Colitis\_ulcr“.**

**Ränge**

	Colitis_ulc	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	376	192,48	72373,00
	1	12	257,75	3093,00
	Gesamt	388		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	1497,000
Wilcoxon-W	72373,000
Z	-1,986
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,047

a. Gruppenvariable: Colitis\_ulc

**Tabelle 21) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Haemorrhoiden“.**

**Ränge**

	Haemorrhoiden	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	348	196,33	68323,00
	1	41	183,71	7532,00
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	6671,000
Wilcoxon-W	7532,000
Z	-,681
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,496

a. Gruppenvariable: Haemorrhoiden

**Tabelle 22) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Gallensteine“**

**Ränge**

	Gallensteine	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	377	192,09	72416,50
	1	9	252,72	2274,50
	Gesamt	386		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	1163,500
Wilcoxon-W	72416,500
Z	-1,613
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,107

a. Gruppenvariable: Gallensteine

**Tabelle 23) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Ulkus“**

**Ränge**

	Ulkus	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	382	194,96	74476,50
	1	7	196,93	1378,50
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	1323,500
Wilcoxon-W	74476,500
Z	-,046
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,963

a. Gruppenvariable: Ulkus

**Tabelle 24) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „H\_pylori“**

**Ränge**

	H_pylori	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	372	195,49	72721,50
	1	17	184,32	3133,50
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	2980,500
Wilcoxon-W	3133,500
Z	-,401
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,689

a. Gruppenvariable: H\_pylori

**Tabelle 25) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Diab\_mell“**

**Ränge**

	Diab_mell	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	373	194,62	72593,50
	1	16	203,84	3261,50
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	2842,500
Wilcoxon-W	72593,500
Z	-,322
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,748

a. Gruppenvariable: Diab\_mell

**Tabelle 26) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Reizdarm“**

**Ränge**

	Reizdarm	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	375	195,40	73276,00
	1	14	184,21	2579,00
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	2474,000
Wilcoxon-W	2579,000
Z	-,366
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,714

a. Gruppenvariable: Reizdarm

**Tabelle 27) Signifikanz der Abweichungen bei Vorliegen von Merkmal „Entz\_Darm“**

**Ränge**

	Entz_Darm	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	316	187,40	59218,00
	1	70	221,04	15473,00
	Gesamt	386		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	9132,000
Wilcoxon-W	59218,000
Z	-2,285
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,022

a. Gruppenvariable: Entz\_Darm

**Tabelle 28) Boxplot „Gastritis“ (Gastritis\_vor)**

**Ränge**

	Gastritis	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	334	191,85	64078,50
	1	54	210,88	11387,50
	Gesamt	388		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	8133,500
Wilcoxon-W	64078,500
Z	-1,158
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,247

a. Gruppenvariable: Gastritis

**Tabelle 29) Boxplot „Gastritis\_gastr“**

**Ränge**

	Gastritis_gastr	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	334	194,01	64800,50
	1	55	200,99	11054,50
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	8855,500
Wilcoxon-W	64800,500
Z	-,427
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,669

a. Gruppenvariable: Gastritis\_gastr

**Tabelle 30) Boxplot „Ösophagitis“**

**Ränge**

	Oesophagitis	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tu_Marker	0	373	196,72	73375,00
	1	16	155,00	2480,00
	Gesamt	389		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Tu_Marker
Mann-Whitney-U	2344,000
Wilcoxon-W	2480,000
Z	-1,455
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,146

a. Gruppenvariable: Oesophagitis

**Tabelle 31) Kreuztabelle der Merkmale „KolorektalesCA“ (KRK\_vor) und „Malignom“ (KRK\_colo).  
Durch die Koloskopie wurden 12 KRK gefunden, dabei handelte es sich in 4 Fällen um ein Rezidiv.**

**KolorektalesCA \* Malignom Kreuztabelle**

			Malignom		Gesamt
			0	1	
KolorektalesCA	0	Anzahl	381	8	389
		% von KolorektalesCA	97,9%	2,1%	100,0%
	1	Anzahl	2	4	6
		% von KolorektalesCA	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	383	12	395
		% von KolorektalesCA	97,0%	3,0%	100,0%

**Tabelle 32) Kreuztabelle der Merkmale „Divertikulose“ (Div\_vor) und „Divertikel“ (Div\_colo)**

**Divertikulose \* Divertikel Kreuztabelle**

			Divertikel		Gesamt
			0	1	
Divertikulose	0	Anzahl	322	41	363
		% von Divertikulose	88,7%	11,3%	100,0%
	1	Anzahl	6	26	32
		% von Divertikulose	18,8%	81,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	328	67	395
		% von Divertikulose	83,0%	17,0%	100,0%

**Tabelle 33) Kreuztabelle der Merkmale „Polypen\_vor“ und „Polypen\_colo“**

**Polypen\_vor \* Polypen\_colo Kreuztabelle**

			Polypen_colo		Gesamt
			0	1	
Polypen_vor	0	Anzahl	335	42	377
		% von Polypen_vor	88,9%	11,1%	100,0%
	1	Anzahl	2	17	19
		% von Polypen_vor	10,5%	89,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	337	59	396
		% von Polypen_vor	85,1%	14,9%	100,0%

**Tabelle 34) Kreuztabelle der Merkmale „Gastritis“ (Gastritis\_vor) und „Gastritis\_gastr.“**

**Gastritis \* Gastritis\_gastr Kreuztabelle**

			Gastritis_gastr		Gesamt
			0	1	
Gastritis 0	Anzahl	321	21	342	
	% von Gastritis	93,9%	6,1%	100,0%	
1	Anzahl	21	33	54	
	% von Gastritis	38,9%	61,1%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	342	54	396	
	% von Gastritis	86,4%	13,6%	100,0%	

Tabelle 35) Kreuztabelle der Merkmale „Vorsorge“ und „Symptome“.

Tabelle 36) Kreuztabelle der Merkmale „Fam\_Polypen“ und „Darmspiegelung“

Tabelle 37) Ausschluss „Malignom“, „Polypen\_colo“, „Divertikel“, „Entz\_Darm“; Einschluss Darmspiegelung. Bei 106 Patienten wurde eine Darmspiegelung durchgeführt und keine entsprechende Diagnose erhalten.

Tabelle 38) Kreuztabelle „Malignom“(KRK\_colo) und „Darmspiegelung“.

Tabelle 39) Kreuztabelle „Malignom (KRK\_colo) und „Gastroskopie“.

## Kreuztabellen

Vorsorge \* Symptome Kreuztabelle

Anzahl

		Symptome		Gesamt
		0	1	
Vorsorge	0	11	159	170
	1	145	82	227
Gesamt		156	241	397

Fam\_Polypen \* Darmspiegelung Kreuztabelle

Anzahl

		Darmspiegelung		Gesamt
		0	1	
Fam_Polypen	0	126	208	334
	1	19	43	62
Gesamt		145	251	396

USE ALL.

COMPUTE filter\_\$=(Malignom = 0 & Polypen\_colo = 0 & Divertikel = 0 & Entz\_Darm = 0).

U

Darmspiegelung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	133	55,4	55,6	55,6
	1	106	44,2	44,4	100,0
	Gesamt	239	99,6	100,0	
Fehlend	System	1	,4		
Gesamt		240	100,0		

Malignom \* Darmspiegelung Kreuztabelle

Anzahl

		Darmspiegelung		Gesamt
		0	1	
Malignom	0	145	238	383
	1	0	12	12
Gesamt		145	250	395

Malignom \* Gastroskopie Kreuztabelle

Anzahl

		Gastroskopie		Gesamt
		0	1	
Malignom	0	301	83	384
	1	11	12	23
Gesamt		312	95	407

Malignom \* Polypen Kreuztabelle

Anzahl

		Polypen		Gesamt
		0	1	
Malignom	0	330	54	384
	1	7	5	12
Gesamt		337	59	396

Tabelle 40) Kreuztabelle „Malignom“(KRK\_colo) und „Polypen“(Polypen\_colo)

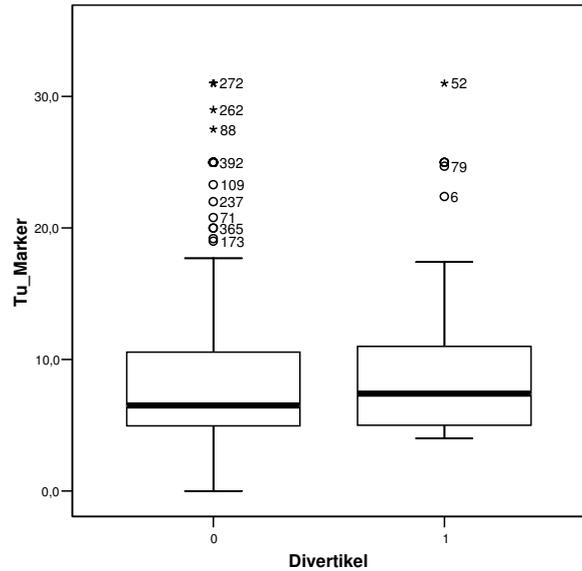
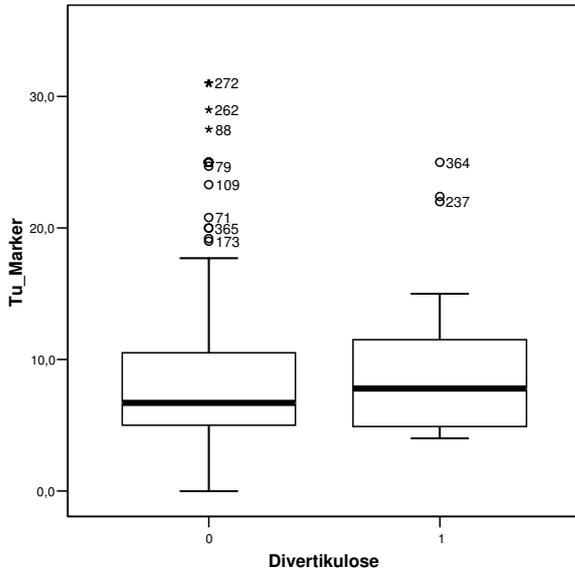


Abbildung 34) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „DivertikULOse“ (Div\_vor).

Abbildung 35) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Divertikel“ (Div\_colo).

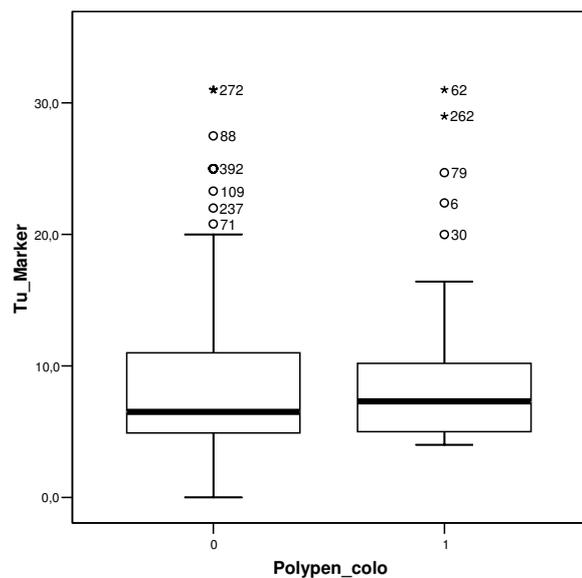
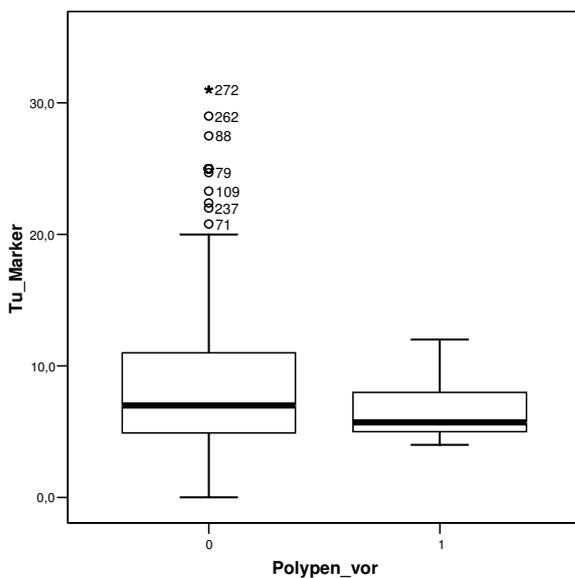


Abbildung 36) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Polypen\_vor“.

Abbildung 37) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Polypen\_colo“.

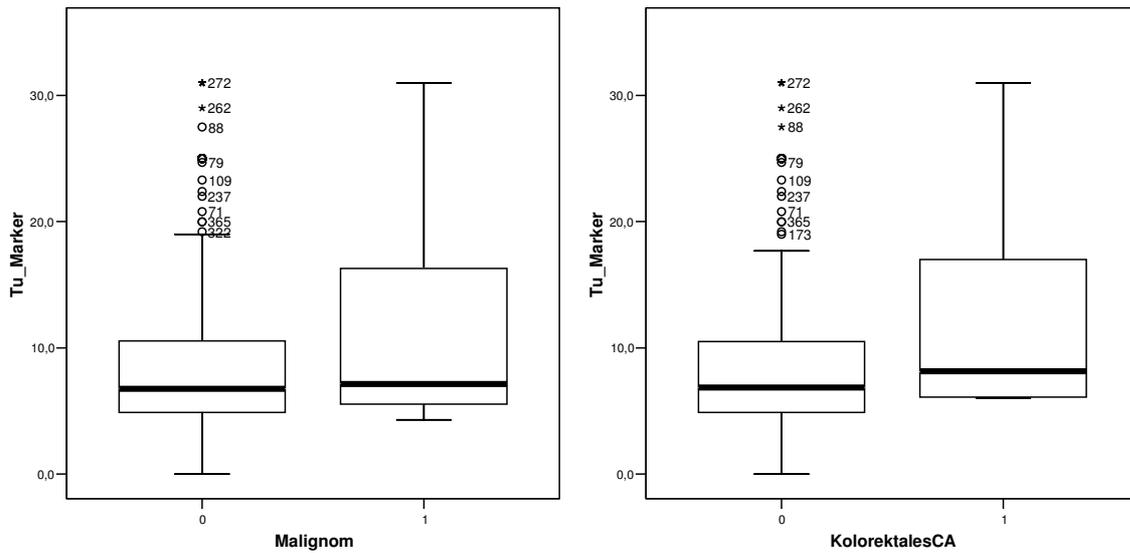


Abbildung 38) Boxplots der Werteverteilung bei den Merkmalen „KolorektalesCA\_vor“ und „Malignom\_kolo“: Minimum, Maximum, 50%-Box, Median-Strich und Ausreißer mit Patientennummer

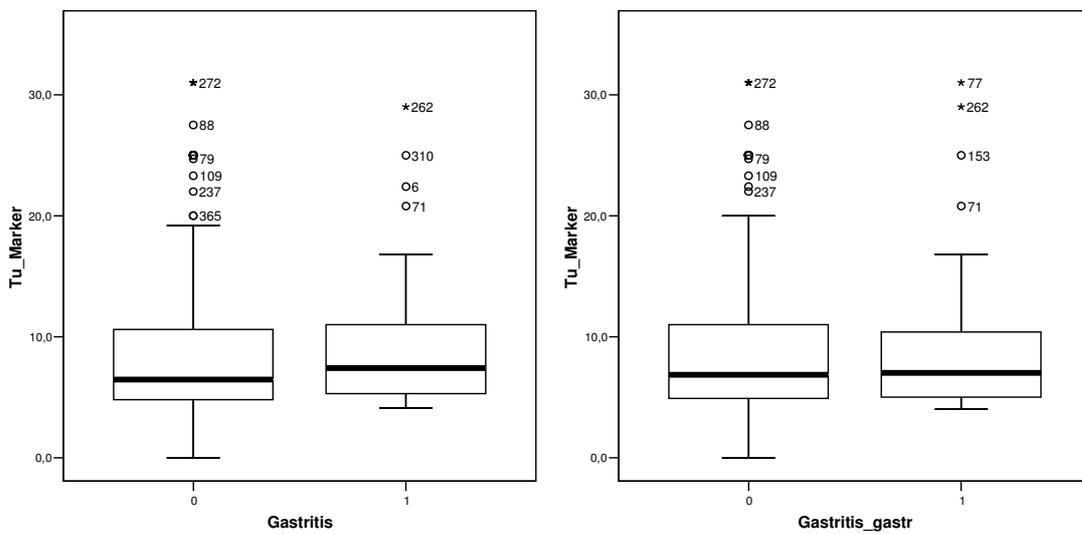


Abbildung 20) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal „Gastritis“(Gastritis\_vor).

Abbildung 21) Boxplot der Werteverteilung mit und ohne Merkmal Gastritis\_gastr.“

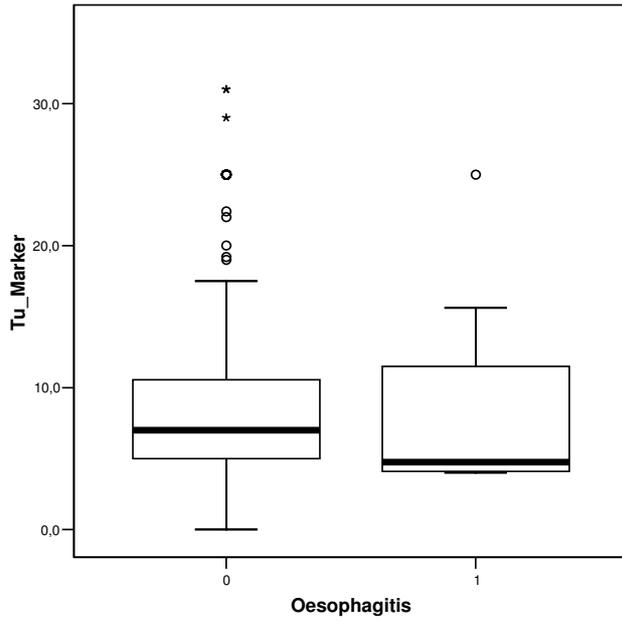


Abbildung 22) Boxplot „Oesophagitis“

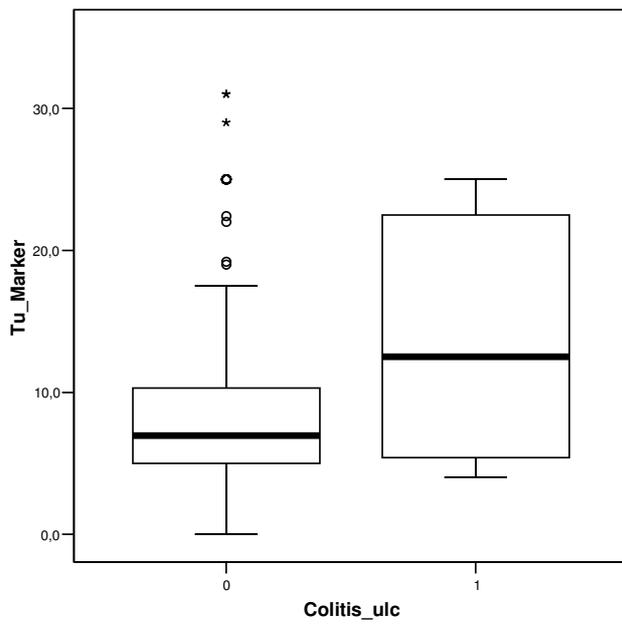


Abbildung 23) Boxplot „Colitis Ulcerosa“

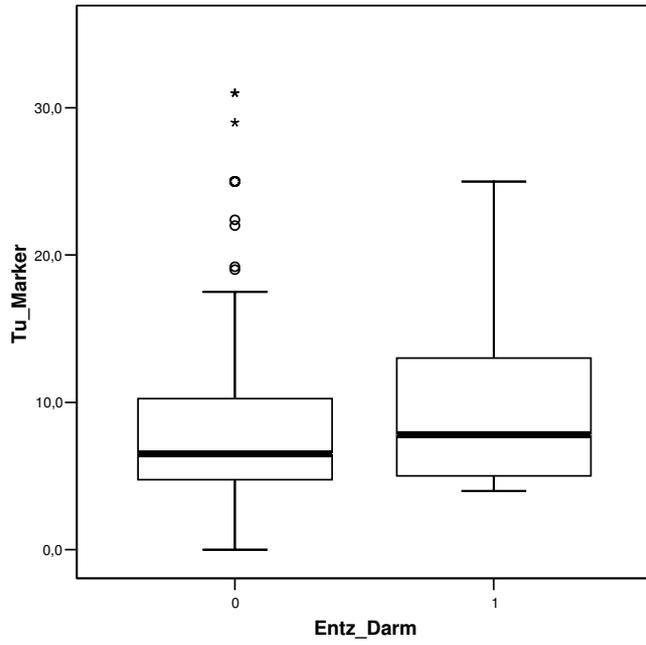


Abbildung 24) Boxplot „Entzündung Darm“

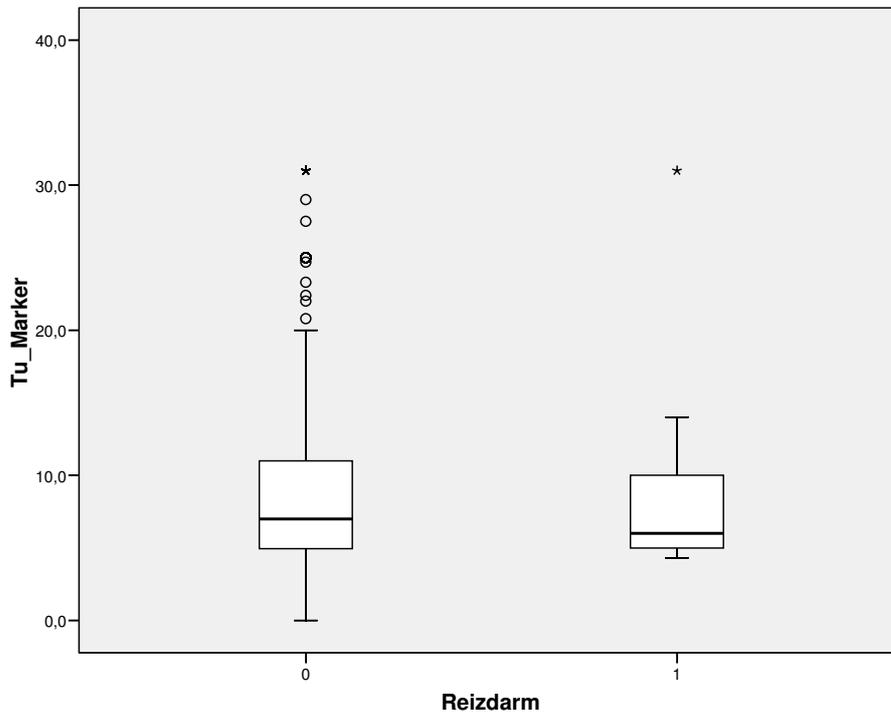


Abbildung 39) Boxplot „Reizdarm“

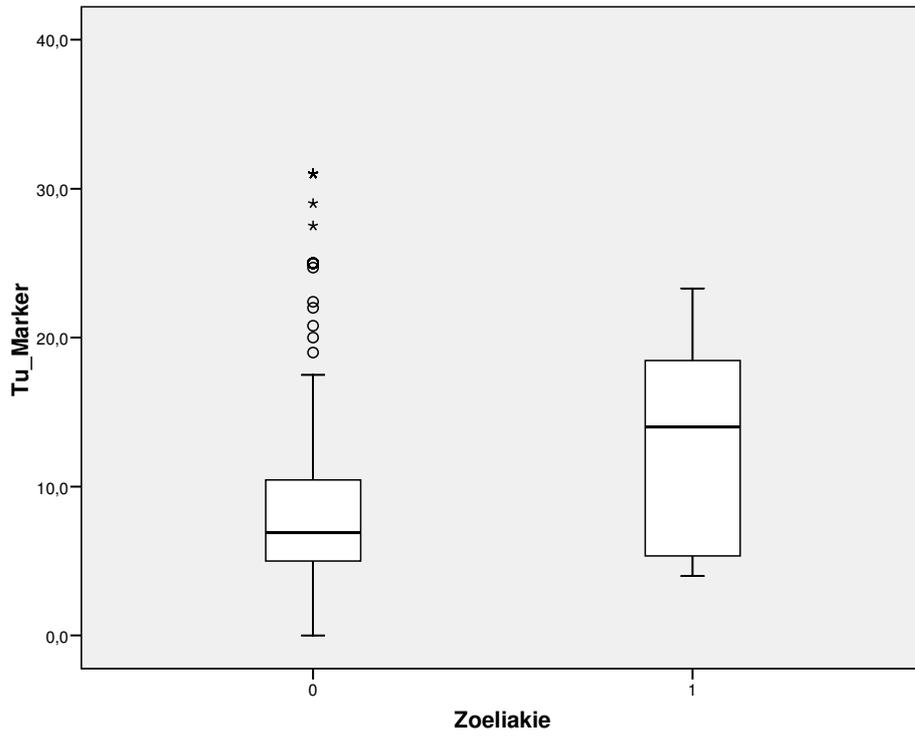


Abbildung 40) Boxplot „Zöliakie“

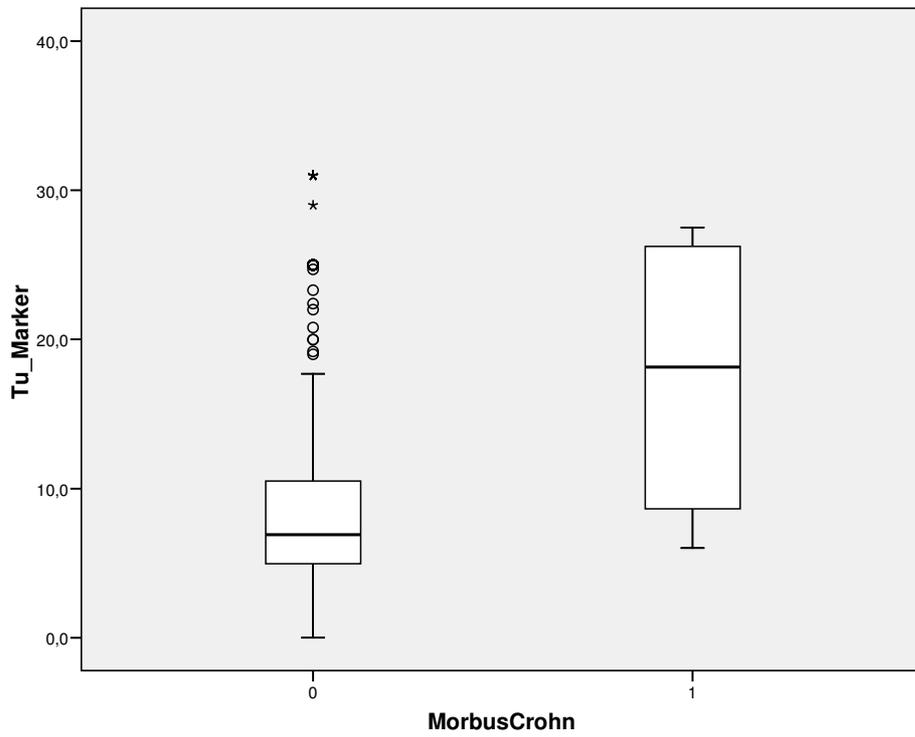


Abbildung 41) Boxplot „M.Crohn“

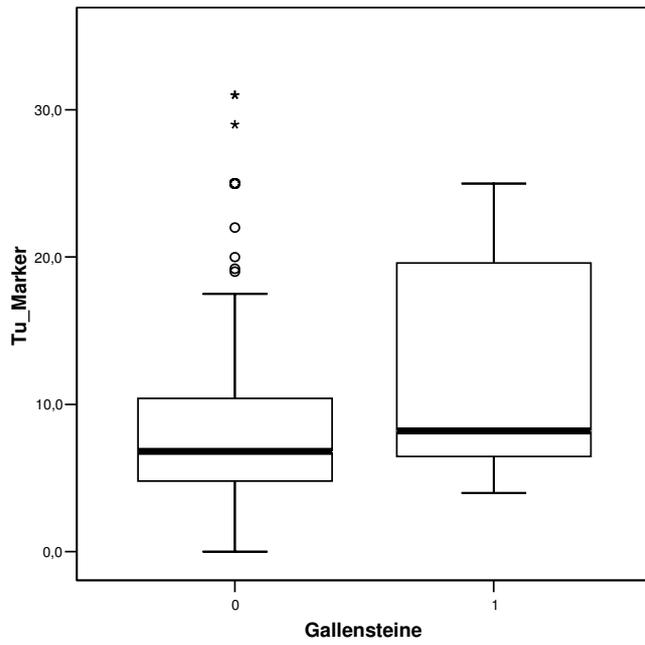


Abbildung 42) Boxplot „Gallensteine“

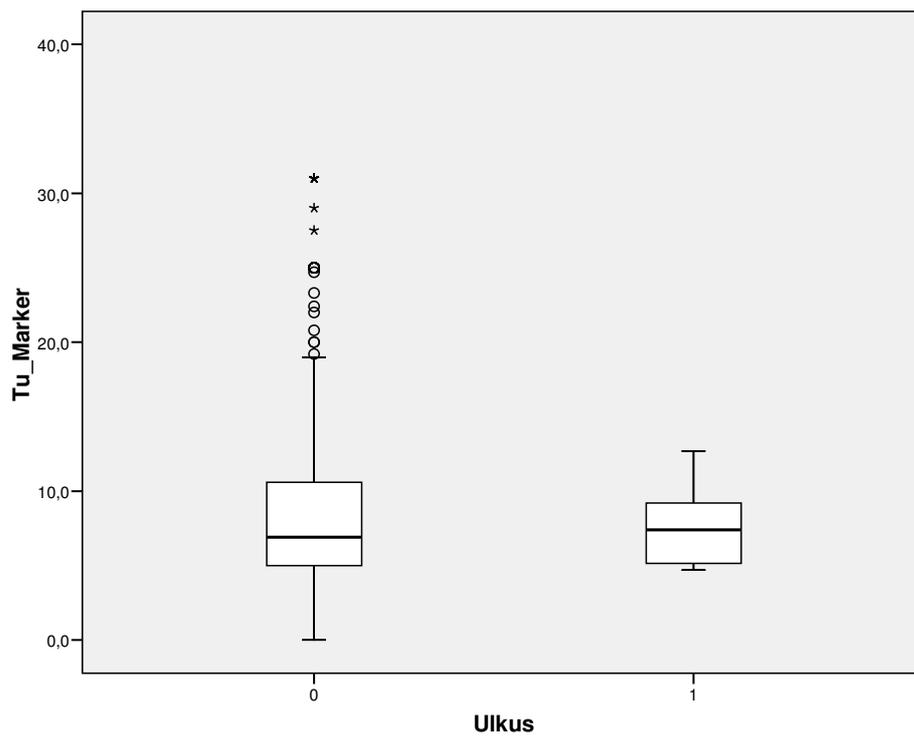


Abbildung 43) Boxplot „Ulkus“

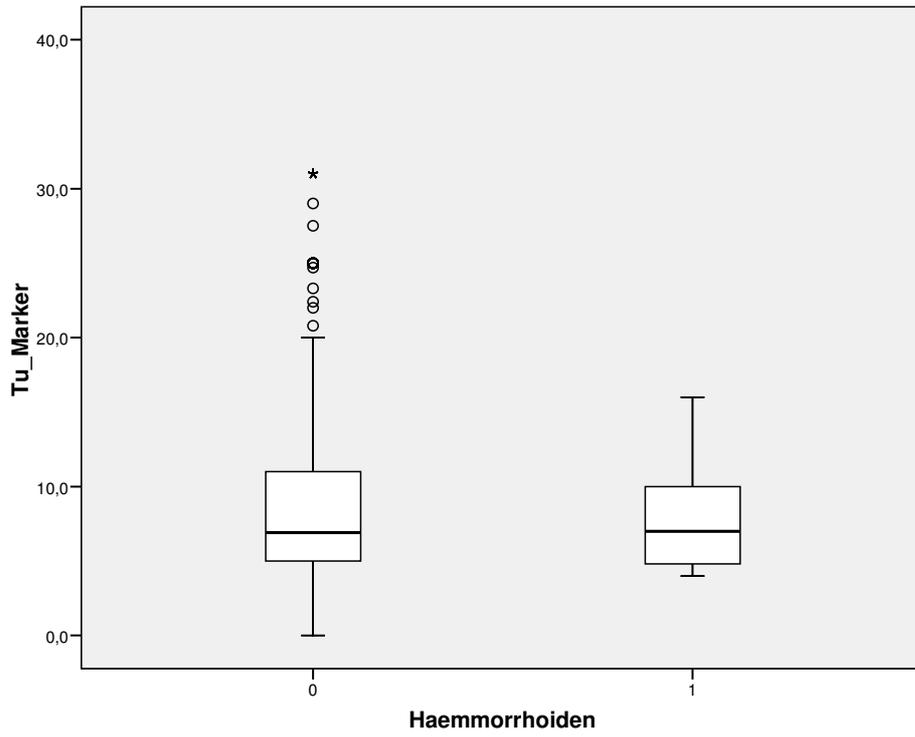


Abbildung 44) Boxplot „Haemorrhoiden“

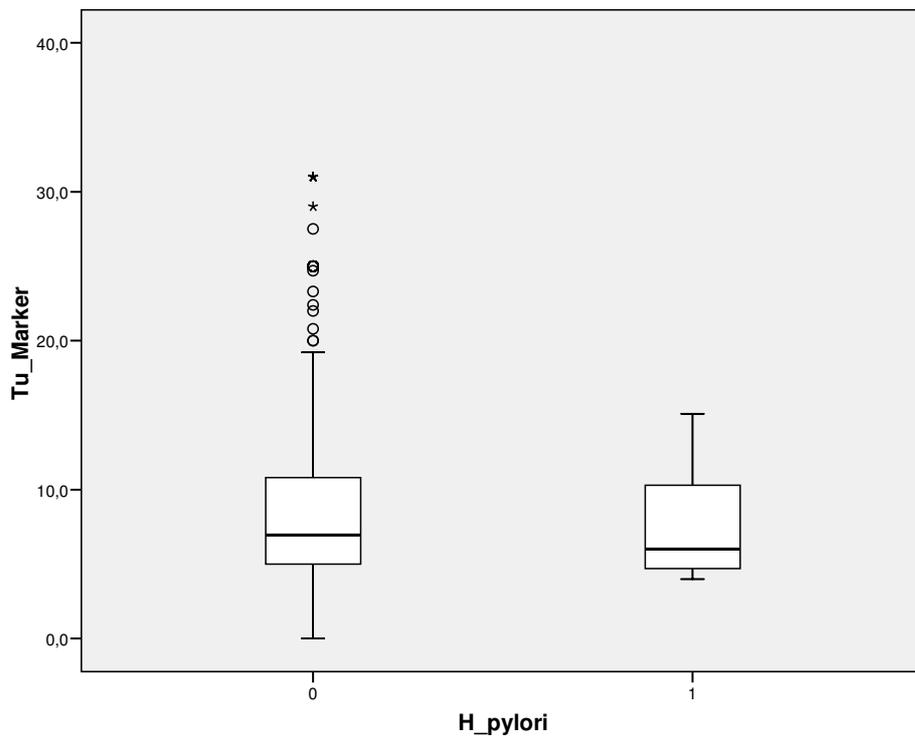


Abbildung 45) Boxplot „H\_pylori“

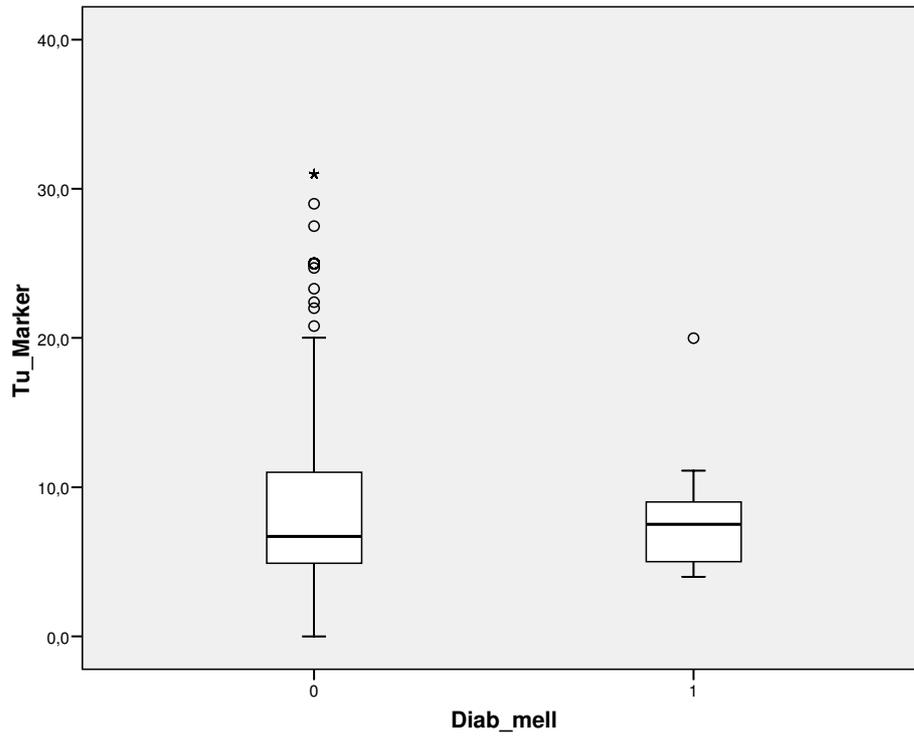


Abbildung 46) Boxplot „Diab\_mell“

Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen Objekte zu erstellen. **Abbildung 47)**  
**Graphische Darstellung der Signifikanzen der einzelnen Merkmale**

## 10.) DANKSAGUNG

- Herrn Dr. PD Hardt für das Überlassen des Themas und Führen des Protokolls.
- Herrn Dr. Andreas Schwiertz, dem Leiter für Forschung und Entwicklung vom Institut für Mikroökonomie Symbio Herborn Group GmbH & Co KG für die Mitentwicklung, Versendung und Dokumentation der Fragebögen und deren freundliche Überlassung.
- Der freundlichen statistischen Überarbeitung durch Dr. Wolfgang Pabst des Instituts für Informatik der JLU Gießen.
- Meinen Eltern Roland und Christine Harle, ohne deren Hilfe kein Studium möglich gewesen wäre.
- Meinem Großvater und meiner Großmutter, die mich immer wieder gedrängelt und ermutigt haben.
- Meinen Freunden, die die ersten Schritte durch Rat und Tat unterstützt haben.
- Herrn Roland Kress für die Hilfe beim Layout.
- Frau Dr. Klein für die Überarbeitung des abstracts als native speaker.
- Frau S. Hirrle für die Rechtschreibkorrektur.
- Gott für alles Führen, für Motivation, Möglichkeiten und Neugierde an seiner Schöpfung

## **11.) CURRICULUM VITAE**

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