4. Ergebnisse

4.1 Testvergleichstudie

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

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

4.1.1 Meßergebnisse der Tests zur Bestimmung der knochenalkalischen Phosphatase

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

Tabelle 3 : Befunde der einzelnen Tests zur Messung der BALP

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

4.1.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der BALP

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

Tabelle 4: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

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

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

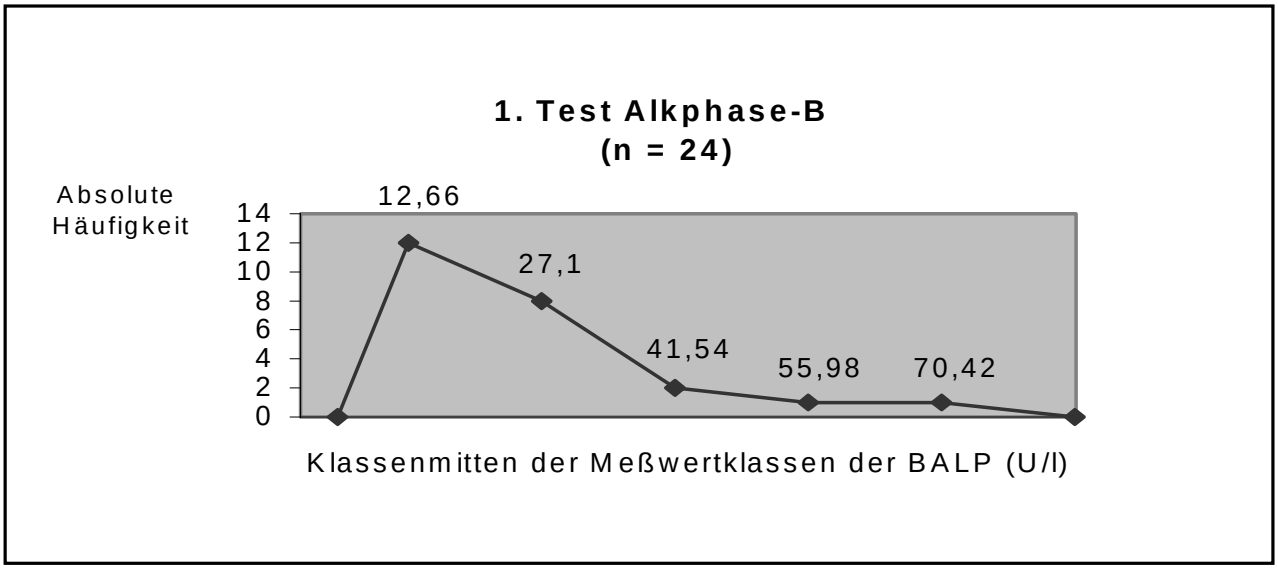

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Meßwertklassen der BALP der einzelnen Tests

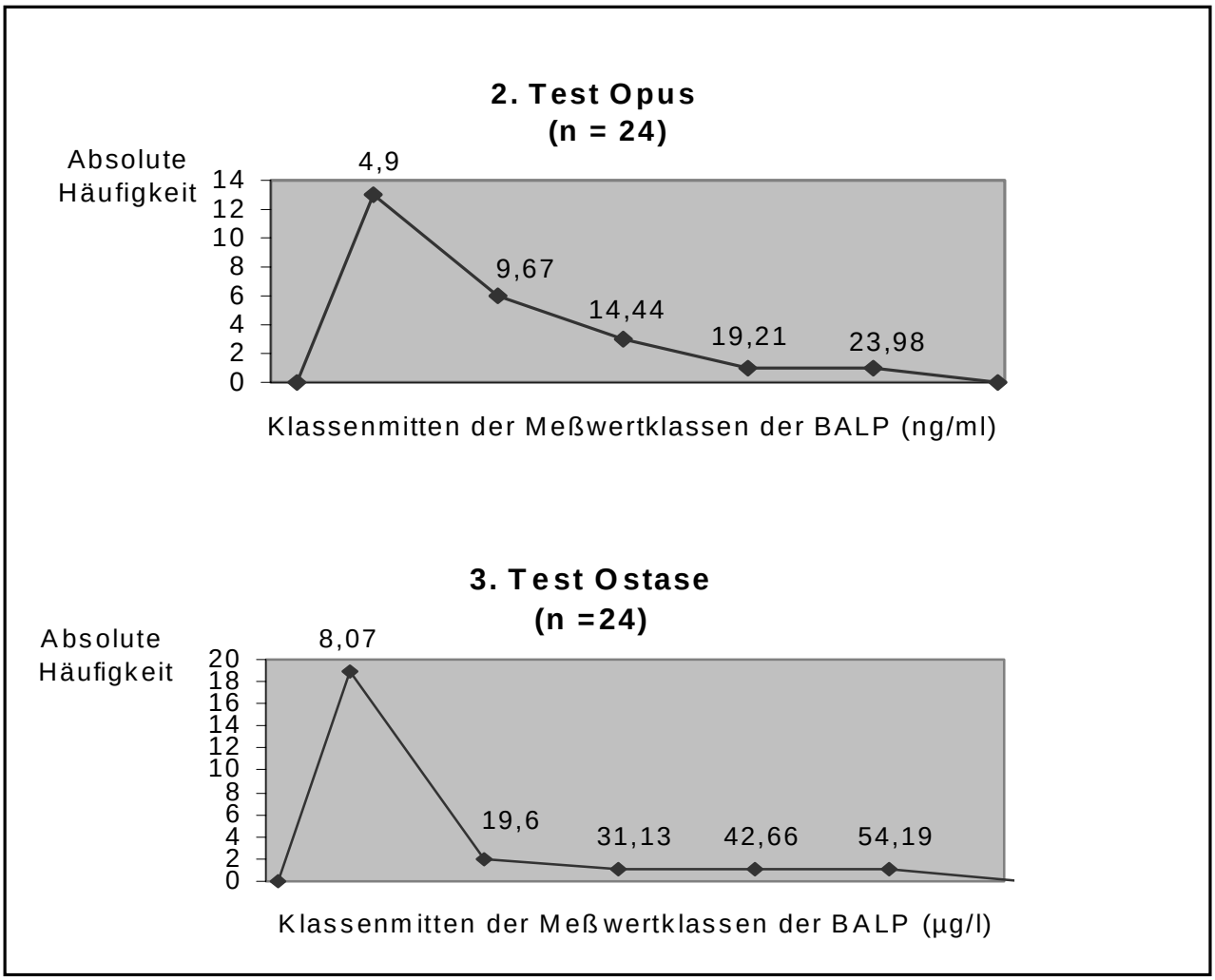

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Meßwertklassen der BALP der einzelnen Tests

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

4.1.3 Sensitivität der Tests im Vergleich

Tabelle 5: Sensitivität zu den einzelnen Zeitpunkten

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

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

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

Tabelle 6: Verlaufssensitivität der Tests

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

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

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

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

Tabelle 7: Gesamtsensitivität der Tests

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

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

4.1.4 Meßwertkorrelation der Testverfahren untereinander

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

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

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

Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten nach Spearman

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

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

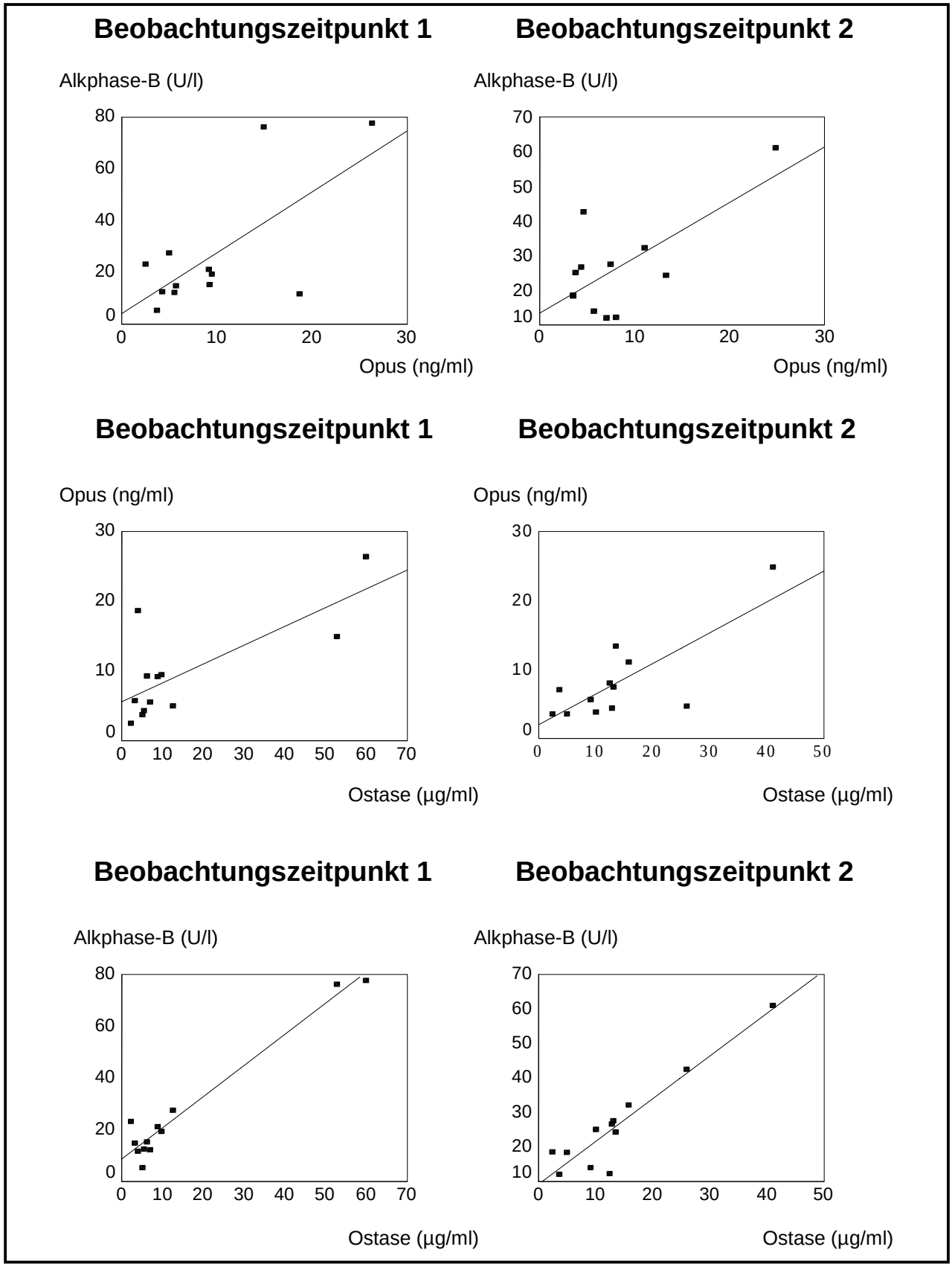

Abbildung 5: Meßwertkorrelation der einzelnen Tests als Punktwolkendiagramme mit Regressionsgerade

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

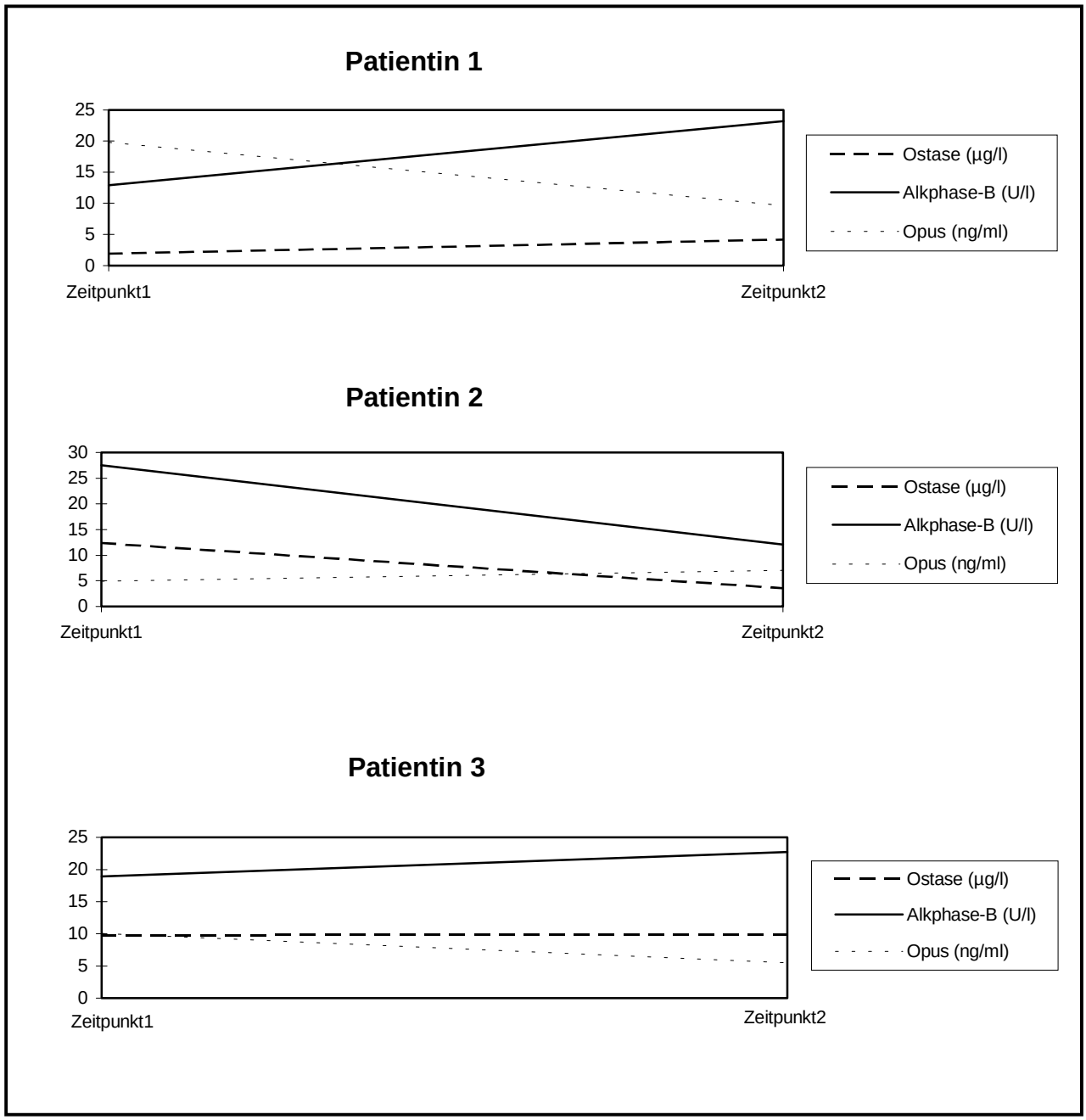

Abbildung 6: Meßwertverläufe der Tests Ostase, Opus und Alkphase-B bei 3 ausgewählten Patientinnen

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

4.2 Querschnittstudie

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

4.2.1 Größe der Patientenkollektive

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

Tabelle 9: Patientinnen pro Patientenkollektiv

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

4.2.2 Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen (Berechnung der Sensitivität der Laborparameter)

4.2.2.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen

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

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

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

X [a] = RIA-Test-Meßwertgruppe, X [b] = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

4.2.2.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter

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

Tabelle 11: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

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

X [a] = RIA-Test-Meßwertgruppe, X [b] = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

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

4.2.2.3 Berechnung der Sensitivität der Laborparameter

Folgende Abbildung zeigt die Sensitivität der 4 einzelnen Laborparameter.

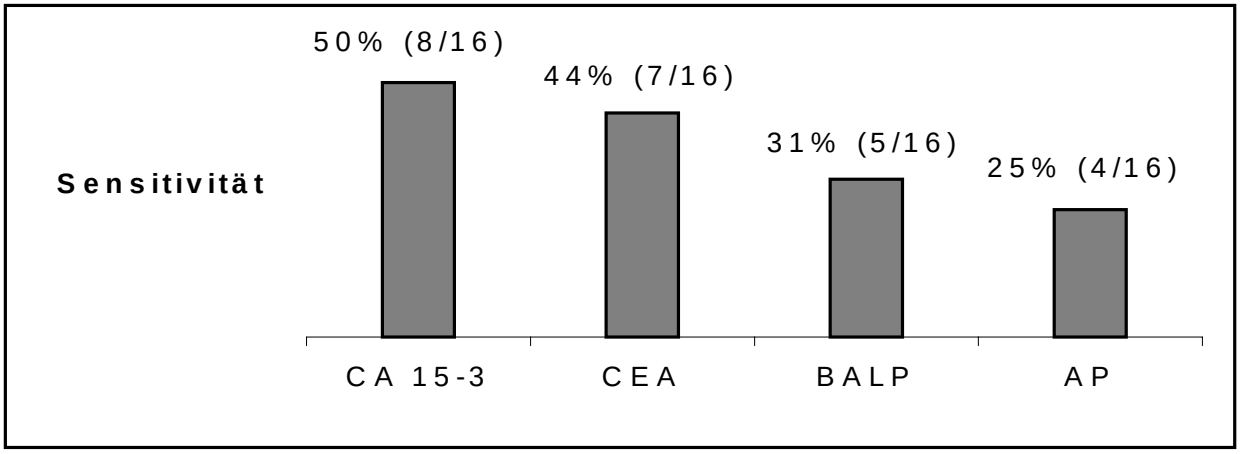

Abbildung 7: Sensitivität der Laborparameter

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

4.2.2.4 Berechnung der Sensitivität der Laboparameterkombinationen

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

Tabelle 12: Sensitivität der Parameterkombinationen

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

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

4.2.3 Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen (Berechnung der Spezifität der Laborparameter)

4.2.3.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen

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

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

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

X [a] = RIA-Test-Meßwertgruppe, X [b] = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

4.2.3.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter

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

Tabelle 14: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

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

X [a] = RIA-Test-Meßwertgruppe, X [b] = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

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

4.2.3.3 Berechnung der Spezifität der Laborparameter

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

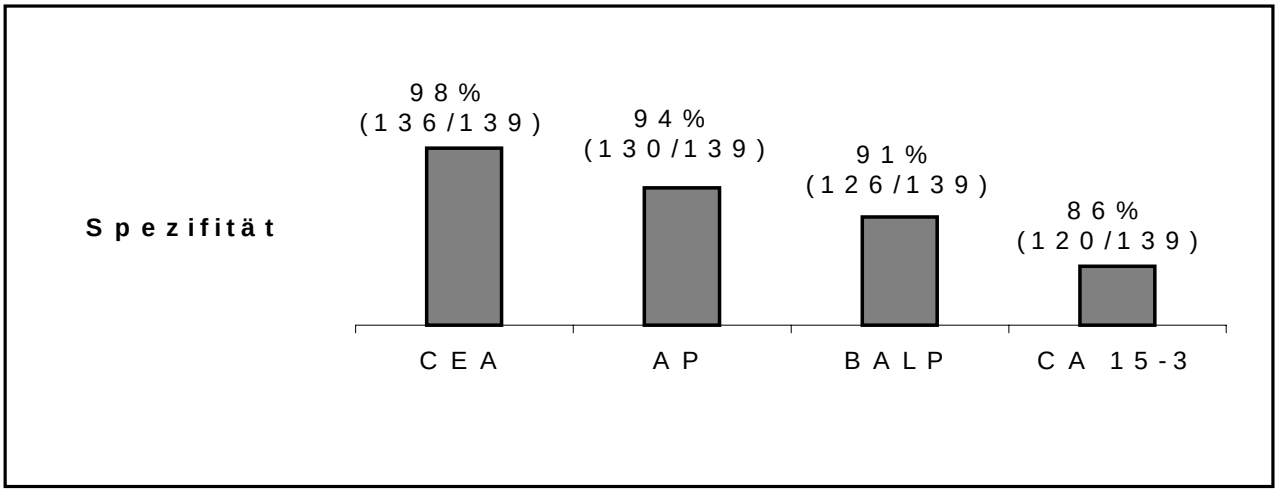

Abbildung 8: Spezifität der Laborparameter

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

4.2.3.4 Berechnung der Spezifität der Laborparameterkombinationen

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

Tabelle 15: Spezifität der Parameterkombinationen

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

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

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

Zur Klärung der Frage, ob die Laborparameter Knochenmetastasen früher als die bildgebenden Verfahren anzeigen können, wurden Patientinnen mit pathologischen Laborbefunden von BALP, AP, CA 15-3 und CEA und unauffälligen Befunden aus den bildgebenden Verfahren innerhalb dieser Arbeit auf das Auftreten von Knochenmetastasen in den folgenden Monaten und Jahren untersucht. Bis April 1998 erfolgte in regelmäßigen Abständen ($^1/_2$-jährlich) das Studium der entsprechenden Patientenakten, wobei eine Knochenmetastasierung anhand von Knochenszintigraphie und röntgenologischer Untersuchung definiert wurde (siehe Material und Methoden, Seite 24). Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse dieser Erhebung. Dargestellt ist die Anzahl der beobachteten Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstbefundung einen pathologischen Befund des entsprechenden Laborparameters aufwiesen. Weiterhin in der Tabelle aufgeführt sind der mittlere Beobachtungszeitraum (in Monaten) sowie die Zahl der Patientinnen, die im Verlauf entsprechend den bildgebenden Verfahren Skelettmetastasen entwickelten.

Tabelle 16: Entwicklung von Knochenmetastasen nach pathologischem Erstbefund der Laborparameter

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

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

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

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

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

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

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten nach Spearman

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

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

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

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

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

4.3 Longitudinalstudie

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

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

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

4.3.1 Größe der Patientenkollektive

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

Tabelle 18: Patientenkollektive

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

4.3.2 Patientenkollektiv mit Knochenmetastasen (Berechnung der Sensitivität der Laborparameter)

4.3.2.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen

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

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

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

X [a] = RIA-Test-Meßwertgruppe, X [b] = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

4.3.2.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter

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

Tabelle 20: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

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

X [a] = RIA-Test-Meßwertgruppe, X [b] = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

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

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

4.3.2.3 Berechnung der Verlaufssensitivität der Laborparameter

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

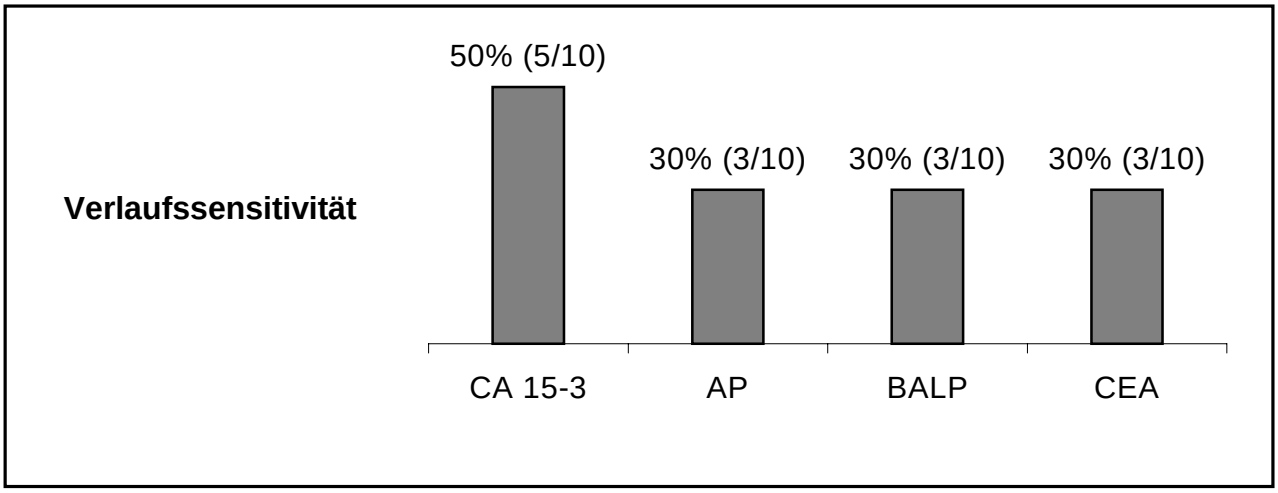

Abbildung 9: Verlaufssensitivität der Laborparameter

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

4.3.2.4 Berechnung der Verlaufssensitivität der Laborparameterkombinationen

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

Tabelle 21: Verlaufssensitivität der Parameterkombinationen

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

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

4.3.2.5 Rolle der Laborparameter als Verlaufsparameter zur Therapiebeurteilung bei Knochenmetastasen

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

Tabelle 22: Skelettmetastasen zum 1. Beobachtungszeitpunkt

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

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

Tabelle 23: Therapie und Verlauf bei Patientinnen mit Skelettmetastasen

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

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

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

Tabelle 24: Laborparameter bei stabiler Erkrankung

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

Tabelle 25: Laborparameter bei Progression der Erkrankung

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

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

4.3.3 Patientenkollektiv ohne Knochenmetastasen (Berechnung der Verlaufsspezifität der Laborparameter)

4.3.3.1 Befunde der laborchemischen Untersuchungen

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

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

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

X [a] = RIA-Test-Meßwertgruppe, X [b] = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

4.3.3.2 Lageparameter zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der Laborparameter

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

Tabelle 27: Arithmetischer Mittelwert, Median und Modus

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

X [a] = RIA-Test-Meßwertgruppe, X [b] = Chemilumineszenz-Test-Meßwertgruppe

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

4.3.3.3 Berechnung der Verlaufsspezifität der Laborparameter

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

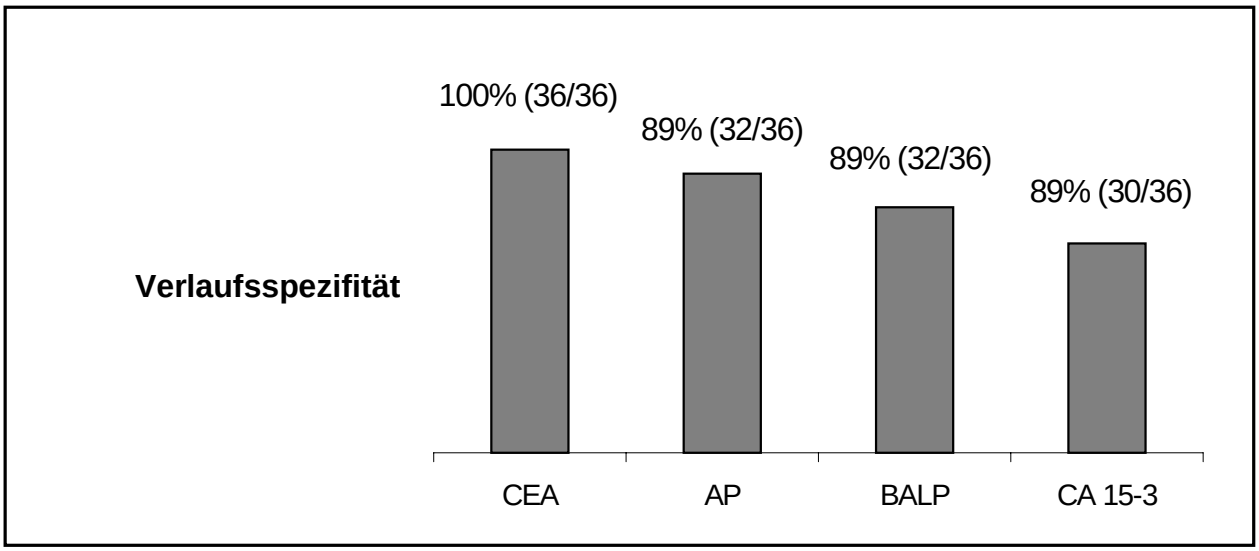

Abbildung 10: Verlaufsspezifität der Laborparameter

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

4.3.3.4 Berechnung der Verlaufsspezifität der Laborparameterkombinationen

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

Tabelle 28: Verlaufsspezifität der Parameterkombinationen

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

4.4 Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Querschnitt- und Logitudinalstudie

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

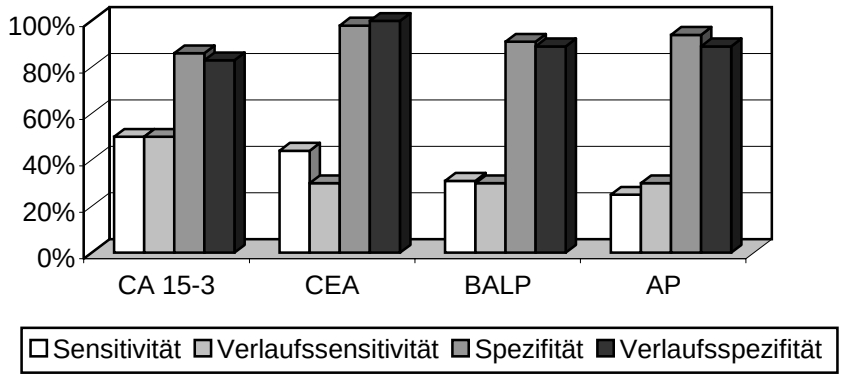

Abbildung 11: Validität der Laborparameter in Querschnitt- und Longitudinalstudie

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

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

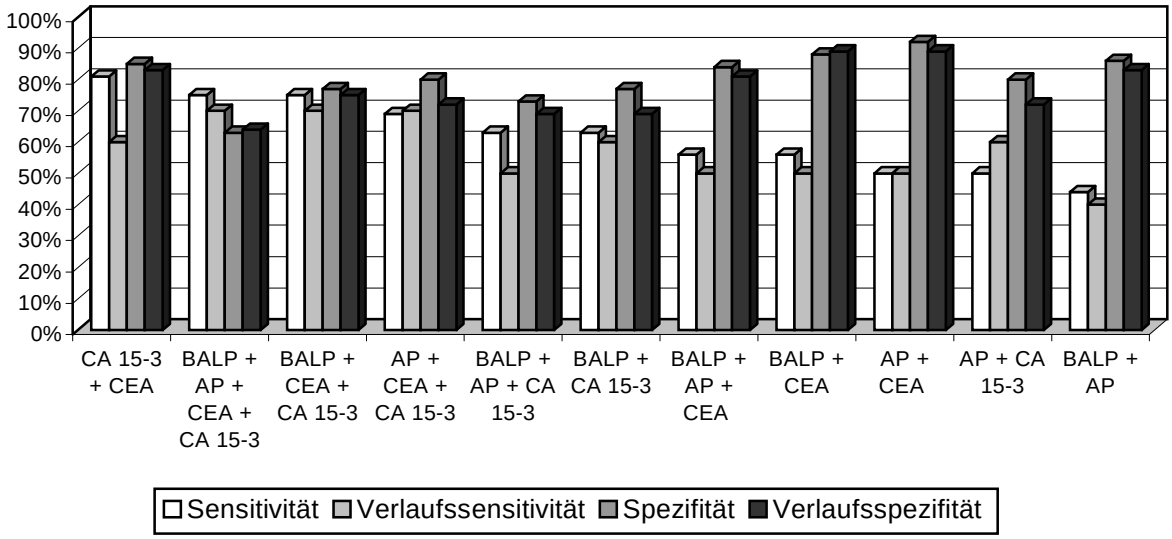

Abbildung 12: Validität der Parameterkombinationen in Querschnitt- und Longitudinalstudie

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

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

4.5 Gesamtvalidität

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

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

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

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

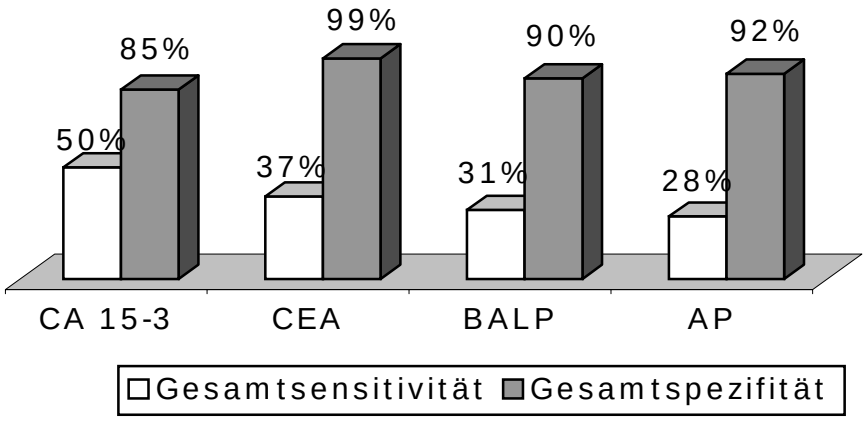

Abbildung 13: Gesamtvalidität der Laborparameter

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

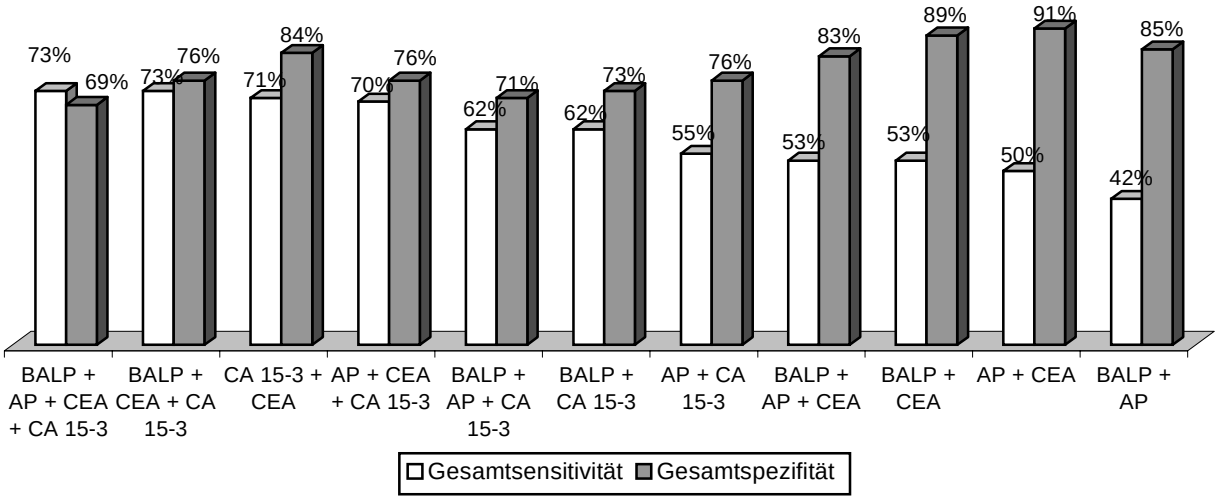

Abbildung 14: Gesamtvalidität der Parameterkombinationen

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

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