

## » Diagnostischer Wert der Tumormarker TPA-M, CYFRA 21-1 und CEA bei Pleuraergüssen

Prospektiver Vergleich bei thorakoskopisch untersuchten Patienten mit Pleuraerguß

**Zusammenfassung:** CEA (Carcinoembryonales Antigen), CYFRA 21-1 (Cytokeratin 19-Fragment) und TPA-M (Tissue Polypeptide Antigen) wurden im Pleuraerguß und Serum von 125 Patienten bestimmt, die für eine Thorakoskopie vorgesehen waren. Basierend auf einer Spezifität von 90% gegenüber benignen Ergüssen beträgt im Pleuraerguß die Sensitivität für CEA 52,5%, bei maximal erreichbarer Spezifität von 80% für CYFRA 21-1 beträgt die Sensitivität 68% und von 67% für TPA-M beträgt die Sensitivität 67%. Auf Basis der cut-off-Werte für diese Spezifitäten erbringt eine kombinierte Auswertung der drei Tumormarker mit „Oder-Bedingung“ eine Sensitivität von 85,7% jedoch mit einer verringerten Spezifität von 59,1%. Für alle drei Tumormarker ergibt sich ein unbefriedigendes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität, so daß deren klinischer Nutzen nur sehr begrenzt erscheint.

**Diagnostic Value of the Tumour Markers TPA-M, CYFRA 21-1 and CEA in Pleural Effusion – Comparative Study of Pleural Effusion Diagnosed by Thoracoscopy:** The diagnostic value of tumour markers in pleural effusion is not yet clearly defined. CEA (Carcinoembryonic Antigen), CYFRA 21-1 (Cytokeratin 19-Fragment) and TPA-M, a new monoclonal-based radioimmunoassay for TPA (Tissue Polypeptide Antigen), were measured in pleural fluid and sera of 125 consecutive patients who underwent medical thoracoscopy. The group consisted of 79 patients with malignant and 45 with non-malignant pleural effusion and 1 patient without definitive diagnosis, and hence 124 patients were available for assessing the diagnostic value. In pleural fluid based on a specificity of 90% versus benign diseases the sensitivity for CEA was 52.5%; with the maximum achievable specificity of 80% for CYFRA 21-1 the sensitivity was 68% and for TPA-M with 67% the sensitivity was 67%. Based on the cut-off values for these specificities the combined use of the three tumour markers resulted in a sensitivity of 85.7% but with a lower specificity of 59.1%. There is only a limited value for tumour markers in the diagnosis of pleural effusion.

**Schlüsselwörter:** Pleuraerguß – Pleurakarzinose – Tumormarker – CEA – TPA-M – CYFRA 21-1 – Thorakoskopie

U. Riedel<sup>1</sup>, N. Schönfeld<sup>1</sup>, A. Savaser<sup>2</sup>, M. Serk<sup>1</sup>, R. Loddenkemper<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pneumologische Abt. II

<sup>2</sup> Funktionsbereich Nuklearmedizin, Lungenklinik Heckeshorn, Berlin

### Einleitung

In einem stationären gemischt-internistischen Krankengut findet sich bei etwa 10% aller Patienten ein Pleuraerguß [14]. Bei der ätiologischen Klärung kommt es wesentlich darauf an, zwischen malignem und benignem Erguß zu unterscheiden. Für die Diagnose sind in einigen Fällen Anamnese, Symptomatik, bildgebende Verfahren und Laborergebnisse ausreichend. Manchmal erfolgt die Klärung durch Rückbildung des Ergusses unter gezielter Therapie der angenommenen Ursache, wie z. B. einer Herzinsuffizienz oder Pneumonie [14]. Bleiben Zweifel an der Ursache des Pleuraergusses, sind abgestufte bioptische Untersuchungen wie Ergußpunktion, Pleurastanzbiopsie und internistische Thorakoskopie, äußerst selten auch eine offene chirurgische Pleurabiopsie, indiziert [5].

Der diagnostische Stellenwert von Tumormarkern im Pleuraerguß ist noch nicht klar definiert. Bisher am häufigsten wurde die diagnostische Wertigkeit von CEA im Pleuraerguß untersucht [8,9,12,13,26,27]. Die Angaben zur Sensitivität (34–59%) und Spezifität (92–100%) schwanken in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, der Bestimmungsmethode sowie des gewählten Grenzwertes (cut-off). CYFRA 21-1 wurde im Pleuraerguß bislang nur in wenigen Studien evaluiert [27,28,29]. Über TPA-M im Pleuraerguß, einem neuen monoklonalen immunradiometrischen Assay für TPA, liegen bislang keine Studien vor. Lediglich zur polyklonalen Bestimmung von TPA im Pleuraerguß sind Studien veröffentlicht mit Spezifitäten von 90–100% je nach gewähltem cut-off und Sensitivitäten von 12,5–30% [21,24,25].

### Patienten, Material und Methoden

#### Patienten

125 konsekutive Patienten (Pat.) der Lungenklinik Heckeshorn, Berlin, die zur Klärung eines Pleuraergusses für eine Thorakoskopie vorgesehen waren, wurden von Juli 1994 bis Juni 1995 in die Studie aufgenommen (80 Männer und 45 Frauen, medianes Alter 60 Jahre, Spannweite 20–91 Jahre). Bei 79 Pat. fand sich ein maligner Erguß und bei 45 Pat. ein benigner Erguß, in einem Fall gelang keine eindeutige Diagnosesicherung (Tab.1). In den 124 Fällen mit eindeutiger Diagnose wurde die diagnostische Wertigkeit von TPA-M, CEA und CYFRA 21-1 im Pleuraerguß (p) und Serum (s) geprüft.

**Tab. 1** Endgültige Diagnose bei 125 Patienten mit Pleuraerguß

Diagnosegruppen	n	Einzel Diagnosen	n
<i>maligne insgesamt</i>	79		
Metastasen eines Bronchialkarzinoms	27	Adenokarzinom	14
		kleinzelliges Bronchialkarzinom	6
		mittelgroßzelliges Bronchialkarzinom	4
		Plattenepithelkarzinom	2
		mucoepidermaler Tumor	1
Pleuramesotheliom	11		
anderer primär intrathorakaler Tumor	5	Lymphom	2
		Angiosarkom, Ewing-Sarkom	2
		primitiv neuroektodermaler Tumor	1
Metastasen eines extrapulmonalen Primärtumors	18	Mammakarzinom	12
		Magenkarzinom	3
		Gallengangskarzinom	1
		Nierenzellkarzinom	1
		Ovarialkarzinom	1
Metastasen eines unbekanntem Primärtumors	18		
<i>benigne insgesamt</i>	45		
Pleuritis tuberculosa	10		
Pleuraempyem	4		
parapneumonischer Erguß	5		
paramaligner Erguß	6		
Pleuraerguß bei Leberzirrhose	1		
unspezifische Pleuritis	19		
<i>ungeklärte Diagnose</i>	1		

In 122 Fällen erfolgte eine Thorakoskopie, drei Pat. konnten aus technischen Gründen nicht thorakoskopiert werden, bei ihnen wurde neben der Ergußpunktion eine Pleurastanzbiopsie durchgeführt. Sechs Patienten unterzogen sich darüber hinaus einer thoraxchirurgischen Operation. Für alle Patienten ohne Tumorzellnachweis im Erguß erfolgte, mit Ausnahme der kulturell gesicherten Pleuritis tuberculosa, eine Nachbeobachtung für zwei Jahre.

Für die diagnostischen Untersuchungsmethoden wurde zwischen dem Nachweis von Malignität (zyto- bzw. histopathologische Detektionsrate) und der Sicherung einer morphologischen endgültigen Diagnose unterschieden (Tab. 2). Eine Untersuchung kann beispielsweise maligne Zellen detektieren, jedoch keine Zelltypdifferenzierung zulassen oder als zytologischer Befund einer andersartigen histologischen Zelltypdifferenzierung unterzuordnen sein. Die zyto- bzw. histopathologische Detektionsrate eignet sich zum direkten Vergleich mit der Sensitivität der Tumormarker bei der Analyse der diagnostischen Wertigkeit.

**Tab. 2** Aussagekraft der Thorakoskopie, Ergußzytologie und Pleurastanze bei malignen Pleuraergüssen.

Untersuchungsmethode	Pleuraergußanzahl	Aussagekraft
Thorakoskopie	77	histopathologische Detektionsrate 95%, endgültige Diagnosestellung 92%
Ergußzytologie	79	zytopathologische Detektionsrate 66%, endgültige Diagnosestellung 47%
Pleurastanze	63	histopathologische Detektionsrate 22%, endgültige Diagnosestellung 19%

### Untersuchungen

TPA-M wurde mit einem zweiseitigen mono-/polyklonalen immunradiometrischen Assay (IRMA) nach dem Sandwich-Prinzip gemessen (Prolifigen TPA Monoclonal, AB Sangtec, Bromma, Schweden), bei dem die Probe in einem 1-Schritt-Assay mit dem monoklonalen, an einer Plastikkuigel immobilisierten Antikörper und dem polyklonalen <sup>125</sup>Jod-markierten Tracer-Antikörper inkubiert und die Radioaktivität des nicht gebundenen Materials gemessen wird. CYFRA 21-1 wurde mit einem monoklonalen IRMA nach dem Sandwich-Prinzip (ELSA CYFRA 21-1, CIS bio international, Gif-sur-Yvette Cedex, Frankreich) bestimmt. Der monoklonale Antikörper KS 19-1 ist an die solide Phase gebunden, während der monoklonale Antikörper BM 19-21 mit <sup>125</sup>Jod markiert ist und als Tracer dient. CEA wurde mit einem zweiseitigen polyklonalen teilautomatisierten IRMA (CEA RIA, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Schweden) analysiert. CEA reagiert in der Probe mit Anti-CEA-<sup>125</sup>Jod-Antikörpern im Überschuß vom Kaninchen. Der gebildete CEA-Anti-CEA-<sup>125</sup>Jod-Komplex wird vom Anti-CEA-<sup>125</sup>Jod-Überschuß durch Zugabe von Anti-CEA-Antikörpern vom Schaf im Überschuß während der zweiten Inkubation sowie Doppel-Antikörper-Immunadsorbent während der dritten Inkubation und anschließender Zentrifugation sowie Dekantierung getrennt. Die Bestimmung der Tumormarker erfolgte nach den Empfehlungen des jeweiligen Herstellers. Das Serum wurde durch Zentrifugation der venösen Blutproben gewonnen. Die Pleuraergußproben wurden vor der Analyse zentrifugiert. Die Proben wurden bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt.

Die morphologische Diagnose der bioptischen Untersuchungen wurde durch einen Pathologen der Lungenklinik Hekeshorn nach den Richtlinien der WHO vorgenommen und basiert auf dem prädominanten Zelltyp [30]. Die Diagnose bzw. deren Abgrenzung erfolgte unter Zuhilfenahme immunhistochemischer Verfahren und Spezialfärbungen; bei Frauen wurden wenn möglich Hormonrezeptorbestimmungen durchgeführt. In jedem Fall erfolgte eine mikrobiologische Erregerdiagnostik und die Anlage von Mykobakterienkulturen.

### Statistische Analyse

Bei nicht parametrischer Verteilung wurden die Ergebnisse mit Hilfe von Median, Spannweite und Mann-Whitney-U-Test ausgewertet (signifikanter Unterschied bei p-value <0,05).

$\text{Sensitivität (\%)} = \frac{RP}{RP + FN} \cdot 100$	$\text{positiver PW (\%)} = \frac{RP}{RP + FP} \cdot 100$
$\text{Spezifität (\%)} = \frac{RN}{RN + FP} \cdot 100$	$\text{negativer PW (\%)} = \frac{RN}{RN + FN} \cdot 100$
$\text{Effizienz (\%)} = \frac{RP + RN}{RP + FP + RN + FN} \cdot 100$	
RP: Anzahl richtig-positiver Testergebnisse	RN: Anzahl richtig-negativer Testergebnisse
FP: Anzahl falsch-positiver Testergebnisse	FN: Anzahl falsch-negativer Testergebnisse

**Abb. 1** Definition von Spezifität, Sensitivität, positiven und negativen prädiktiven Wert (PW) sowie Effizienz.

Die Validität der Tumormarker wurde mit Hilfe von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert (PW) sowie Effizienz, wie sie in Abb. 1 definiert sind, geprüft [1]. Der Terminus „positiv“ steht für die Zuordnung zu einem malignen Pleuraerguß mit Nachweis maligner Zellen, „negativ“ steht für Zuordnung zu einem benignen Pleuraerguß. Den Empfehlungen der Hamburger Gruppe zur Standardisierung von Tumormarkern folgend [11], wurde das Sensitivitäts-Spezifitäts-Profil mit Hilfe von ROC-Kurven (Receiver-Operating-Characteristic) [18,20] ermittelt. Für die Erstellung einer ROC-Kurve wurde jeder einzelne Tumormarkermeßwert als cut-off verwendet und das dazugehörige Wertepaar aus Sensitivität und Spezifität berechnet.

Das patientenbezogene Verhältnis der Tumormarkerwerte im Erguß und Serum (Erguß-Serum-Ratio) wurde bestimmt. Hierfür wurden Meßwerte oberhalb des Meßbereichs mit dem maximal meßbaren Markerwert und unterhalb des Meßbereichs mit 0 gleichgesetzt.

Bei Serumwerten unterhalb des Meßbereichs wurde die Ratio als nicht evaluierbar gewertet. Korrelationsanalysen wurden unter Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $r_s$ ) durchgeführt.

**Ergebnisse**

*Tumormarkerbestimmungen*

CYFRA 21-1, TPA-M und CEA unterscheiden im Pleuraerguß (p) und Serum (s) jeweils signifikant ( $p < 0,001$ ) zwischen malignen und benignen Ergüssen. Der Tab. 3 sind jeweils die Anzahl der Meßdaten, der Median und der Bereich zu entnehmen.

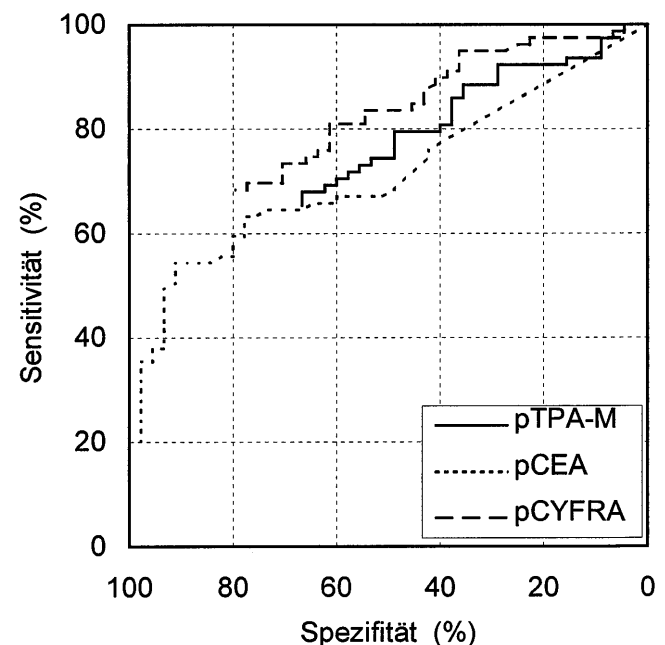
**Tab. 3** TPA-M, CEA, CYFRA 21-1 im Pleuraerguß und Serum mit Anzahl der Meßdaten, Median, Bereich und Irrtumswahrscheinlichkeit der Differenz benigne/maligne Pleuraerkrankung.

Tumormarker	Einheit	n	Median	Bereich	p-value
pTPA-M	U/l	123	>4000	266->4000	<0,001
pCEA	ng/ml	124	2,1	<1->100	<0,001
pCYFRA 21-1	ng/ml	123	>60	0,2->60	<0,001
sTPA-M	U/l	117	131	<15->4000	<0,001
sCEA	ng/ml	121	1,7	<1->100	<0,001
sCYFRA 21-1	ng/ml	121	2,6	<0,05->60	<0,001

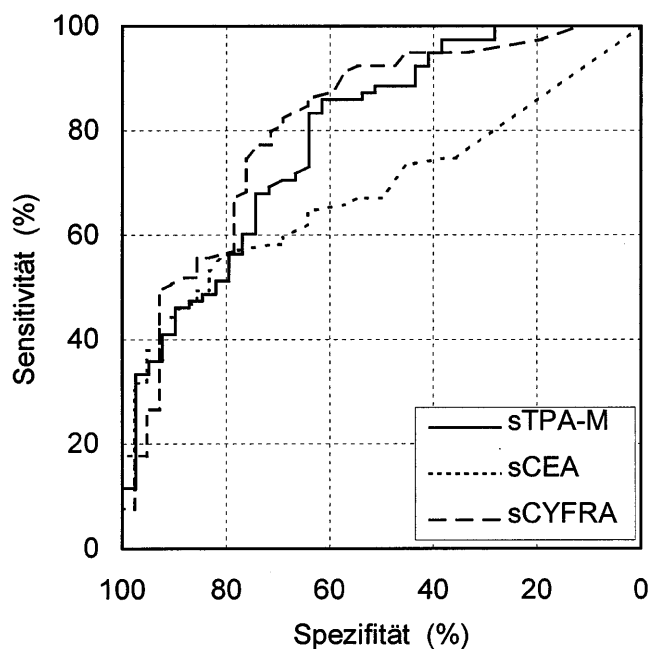
Tab. 4 vergleicht die Sensitivität, den positiven und negativen prädiktiven Wert sowie Effizienz von TPA-M, CEA und CYFRA 21-1 im Erguß und Serum bei 90% bzw. maximaler Spezifität gegenüber benignen Pleuraergüssen. Das Sensitivitäts-Spezifitäts-Profil der Tumormarker wurde in Form von ROC-Kurven dargestellt. In Abb. 2 und 3 sind die ROC-Kurven von CEA, CYFRA 21-1 und TPA-M im Erguß und Serum übereinanderprojiziert dargestellt.

**Tab. 4** Sensitivität, positiver und negativer prädiktiver Wert (PW) sowie Effizienz (jeweils in %) von TPA-M, CEA und CYFRA 21-1 im Pleuraerguß (p) und Serum (s) bei 90% bzw. maximaler Spezifität mit Angabe des cut-offs.

	pTPA-M	pCEA	pCYFRA	sTPA-M	sCEA	sCYFRA
Spezifität	67	90	80	90	90	90
Sensitivität	67	52,5	68	45,1	44,8	50,9
cut-off	3984	6,6	>60	259,8	3,6	4,7
positiver PW	77,6	90,9	85,7	89,7	89,7	90,9
negativer PW	53,6	51,3	58,3	44,9	46,3	49,4
Effizienz	66,7	65,3	72,4	59,8	61,2	64,5



**Abb. 2** Spezifitäts-Sensitivitäts-Profil in Form einer ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic) für pTPA-M, pCEA und pCYFRA 21-1.



**Abb. 3** Spezifitäts-Sensitivitäts-Profil in Form einer ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic) für sTPA-M, sCEA und sCYFRA 21-1.

Im Pleuraerguß konnte nur für pCEA eine Spezifität von 90% ermittelt werden. Hierbei wird eine Sensitivität von 52,5% erreicht. Die Sensitivitäten unterscheiden sich für die einzelnen Diagnosegruppen, wobei für pleurale Metastasen eines Mammakarzinoms eine besonders hohe Sensitivität von 83,3%, für Metastasen eines adenoiden Bronchialkarzinoms von 71,4%, für adenoide Metastasen eines unbekanntes Primärtumors eine deutlich geringere Sensitivität von 33,3% und für Pleuramesotheliome von 0% errechnet wird.

Im Serum konnte für alle drei Tumormarker eine Spezifität von 90% ermittelt werden. sCYFRA 21-1 zeigt hierbei mit 50,9% die höchste Sensitivität, sTPA-M und sCEA folgen mit rund 45%.

Alle Tumormarker zeigen im Erguß und Serum für Metastasen eines Mammakarzinoms bei 90% Spezifität besonders hohe Sensitivitäten. Bei Pleuramesotheliomen sind pCEA, sCEA und sTPA-M mit einem cut-off für 90% Spezifität in keinem Fall erhöht.

Falsch-positive Tumormarkerresultate finden sich gehäuft bei paramalignen Ergüssen, Niereninsuffizienz, Lungenfibrose und chronischer Bronchitis. Zwischen Rauchern und Nichtrauchern findet sich bei benignen Ergüssen ein signifikanter Unterschied für sCEA und pCEA mit einem jeweils höheren Median bei Rauchern (sCEA-Median: Raucher 1,7 ng/ml, Nichtraucher 1,1 ng/ml; pCEA-Median: Raucher 1,9 ng/ml, Nichtraucher < 1 ng/ml). Bei malignen Ergüssen fällt der Einfluß des Rauchens für sCEA und pCEA nicht ins Gewicht.

Die Intermarkerkorrelation weist im Erguß die gleiche Tendenz wie im Serum auf: Eine deutliche Korrelation findet sich zwischen pCYFRA 21-1 und pTPA-M ( $r_s = 0,78$ ) sowie sCYFRA 21-1 und sTPA-M ( $r_s = 0,73$ ). Eine niedrige Korrelation besteht

zwischen pCEA und pCYFRA 21-1 ( $r_s = 0,38$ ), sCEA und sCYFRA 21-1 ( $r_s = 0,25$ ), pCEA und pTPA-M ( $r_s = 0,27$ ), keine signifikante Korrelation besteht zwischen sCEA und sTPA-M.

Die Tumormarker wurden für die Erguß- und Serumwerte jeweils kombiniert mit einer „Oder-Bedingung“ ausgewertet. Ein positives Meßergebnis lag vor, wenn mindestens einer der drei Marker TPA-M, CEA und CYFRA 21-1 bei einem cut-off von 90% bzw. maximaler Spezifität erhöht war. Die Kombination erbringt im Erguß eine Erhöhung der Sensitivität von 62,5% im Mittel der einzelnen drei Tumormarker auf 85,7% in der Kombination. Die gesteigerte Sensitivität wird auf Kosten der Spezifität erreicht, die von 79% im Mittel auf 59,1% in der Kombination sinkt. Die kombinierte Bestimmung im Serum bringt eine erhöhte Sensitivität von 46,9% im Mittel auf 64,1% mit einem Verlust der Spezifität von 90% im Mittel auf 81,1% in der Kombination.

Für pCYFRA 21-1 und pTPA-M konnte eine Spezifität von 90% jeweils nicht ermittelt werden. Die Tumormarker im Erguß wurden daher in der Kombination mit einer „Und-Bedingung“ ausgewertet mit der Frage, ob hiermit eine höhere Spezifität zu erzielen ist. Ein positives Testergebnis lag vor, wenn zwei Tumormarker bei einem cut-off von 90% bzw. maximaler Spezifität erhöht waren. Durch die kombinierte Auswertung mit „Und-Bedingung“ wird für pCEA und pCYFRA 21-1 eine Spezifität von 95,5% bei 38% Sensitivität erzielt (pCEA alleine bei 95% Spezifität 38,9% Sensitivität). Für pCEA und pTPA-M wird eine Spezifität von 97,8% bei 39,7% Sensitivität erbracht (pCEA bei 97,8% Spezifität 35,4% Sensitivität). pTPA-M und pCYFRA 21-1 weisen zusammen weiterhin eine Spezifität < 90% auf.

Für jeden Patienten wurde die Erguß-Serum-Ratio von TPA-M, CYFRA 21-1 und CEA gebildet und getrennt für Patienten mit malignem und benignem Erguß erfaßt (Tab. 5). Der Median der Erguß-Serum-Ratio beträgt für TPA-M, CEA und CYFRA 21-1 jeweils > 1. Eine Ausnahme bildet CEA in der Subgruppe der benignen Ergüsse mit einem Median der Ratio von 0,8.

**Tab. 5** Erguß-Serum-Ratio von TPA-M, CEA und CYFRA 21-1 mit Anzahl der Ratio-Werte, Median und Bereich.

Erguß-Serum-Ratio	Diagnosegruppe	n	Median	Bereich
TPA-M	gesamt	112	19,8	0,2–191,4
	maligne	77	15,3	0,2–111,7
	benigne	35	35,9	1,7–191,4
CEA	gesamt	75	1,1	0,3–39,4
	maligne	55	2,6	0,3–39,4
	benigne	20	0,8	0,4–8,8
CYFRA 21-1	gesamt	119	10,6	0,01–200,0
	maligne	79	8,5	0,8–200,0
	benigne	40	24,8	0,01–175,0

## Diskussion

TPA-M, CYFRA 21-1 und CEA wurden im Pleuraerguß und Serum von 125 Patienten bestimmt, die für eine Thorako-

skopie vorgesehen waren. Die diagnostische Wertigkeit der Tumormarker wurde für 124 Patienten, bei denen eine definitive Diagnose erzielt werden konnte, geprüft. TPA-M, CYFRA 21-1 und CEA unterscheiden im Erguß und Serum jeweils signifikant zwischen malignen und benignen Ergüssen mit signifikant höheren Meßwerten bei malignen Ergüssen.

In Studien über Tumormarker im Pleuraerguß wurde die Diagnose der Ergüsse bislang lediglich von Großer und Mitarb. [9,10] systematisch mit Hilfe einer internistischen Thorakoskopie gestellt, deren Sensitivität und Spezifität über 90% [16] beträgt und somit als diagnostischer Goldstandard anzusehen ist. Die in anderen Stufen vor allem durch zytologische Untersuchung gestellte Diagnose ist bei 30–50% falsch-negativen Befunden der Ergußzytologie [4,6,16] als unzureichend anzusehen. In den Fällen mit falsch-negativem zytologischen Befund werden maligne Ergüsse fälschlicherweise zu den benignen gerechnet. Eine Tumormarkerstudie ist um so valider, je exakter die Diagnose mit vom Tumormarkertest unabhängigen Methoden gestellt wird.

In unserer Untersuchung konnte im Erguß nur für pCEA eine Spezifität von 90% ermittelt werden (Sensitivität 52,5%). Bei 95% Spezifität zeigt pCEA eine Sensitivität von 38,9%, dies ist mit den Studien von Faravelli u. Mitarb. sowie Salama u. Mitarb. vergleichbar: 95,8% Spezifität und 41% Sensitivität bei 213 Pat. [8], 95% Spezifität und 55,6% Sensitivität bei 196 Pat. [28]. pCYFRA 21-1 erbringt bei maximaler Spezifität von 80% eine Sensitivität von 68%. Salama u. Mitarb. ermittelten für pCYFRA 21-1 bei 95% Spezifität eine Sensitivität von 50,5% [28], Romero u. Mitarb. fanden für 115 Pleuraergüsse bei 82% Spezifität eine im Vergleich zur vorliegenden Studie deutlich geringere Sensitivität von 38% [27]. pTPA-M, in dieser Studie erstmalig untersucht, zeigt bei maximaler Spezifität von 67% eine Sensitivität von 67% und besitzt das ungünstigste Sensitivitäts-Spezifitäts-Profil.

pCEA bietet bei günstigstem Sensitivitäts-Spezifitäts-Profil, wie der ROC-Kurve zu entnehmen ist, außerdem die Möglichkeit einer besseren Diskriminierung zwischen Pleuramesotheliom und adenoider pleuraler Metastasierung: Erhöhte pCEA-Konzentrationen schließen, wie bereits mehrfach untersucht [7,28], mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Mesotheliom aus.

Im Serum zeigt sCYFRA 21-1 bei 90% Spezifität mit 50,9% die höchste Sensitivität, sTPA-M, erstmalig bei Pat. mit Pleuraerguß evaluiert und sCEA folgen mit einer Sensitivität von rund 45%. Romero u. Mitarb. fanden für sCYFRA 21-1 bei 100% Spezifität eine Sensitivität von 31% [27]. Da keine ROC-Kurven erstellt wurden, ist kein direkter Vergleich mit vorliegender Studie möglich. Weitere Studien zur sCEA-Bestimmung bei Pleuraergüssen weisen vergleichbare Ergebnisse auf mit Sensitivitäten von 36–50% je nach Spezifitäten von 89,2–100% [12,19,23].

sCEA hat bei etwas geringerer Sensitivität gegenüber sCYFRA 21-1 ebenso wie pCEA den Vorteil, zwischen Pleuramesotheliom und sekundärer Pleurakarzinose zu diskriminieren. Die Bestimmung von sCEA ist daher zu bevorzugen und stellt zusammen mit pCEA in der klinisch und morphologisch oftmals schwierigen Differenzierung zwischen Pleurakarzi-

nose, insbesondere adenoider Morphologie, und Pleuramesotheliom eine wertvolle Hilfe dar.

pCEA hat im Vergleich zu sCEA bei einem cut-off für 90% Spezifität den Vorteil einer größeren Sensitivität (52,5% versus 44,8%). Als Tumormarkerverlaufskontrolle unter tumorspezifischer Therapie ist jedoch die Serumbestimmung praktikabel und daher die Bestimmung eines Ausgangswertes in der prätherapeutischen Phase ratsam.

Das Verhältnis der Tumormarker im Erguß und Serum läßt im Falle von CEA weitere Aussagen zu: Eine Erguß-Serum-Ratio für CEA von  $>1$  macht eine benigne Ergußgenese unwahrscheinlich. Weitere Studien kamen zum gleichen Ergebnis [2,22]. Klech u. Mitarb. errechneten für CEA einen geringeren Median der Erguß-Serum-Ratio bei benignen Ergüssen, jedoch lagen beide Mediane  $<1$  [12]. Die erstmalig in dieser Studie ermittelte Erguß-Serum-Ratio von TPA-M und CYFRA 21-1 weist, nach benignen und malignen Ergüssen aufgeschlüsselt, keine einheitliche Tendenz auf, eine Bestimmung erscheint im klinischen Alltag daher nicht sinnvoll.

Mit Hilfe einer kombinierten Auswertung von CEA, CYFRA 21-1 und TPA-M mit „Oder-Bedingung“ läßt sich zwar sowohl im Erguß als auch im Serum eine höhere Sensitivität erreichen. Diese geht jedoch mit einem deutlichen, nicht zu tolerierenden Verlust der Spezifität, insbesondere bei den Markern im Erguß, einher. Eine kombinierte Auswertung der Tumormarker im Erguß mit „Und-Bedingung“ erbringt keine Verbesserung des Sensitivitäts-Spezifitäts-Profiles. Kombinierte Auswertungen von CEA, CYFRA 21-1 und TPA-M sind somit für die klinische Praxis nicht zu empfehlen.

Die Studie bestätigt die herausragende Bedeutung der Thorakoskopie in der Diagnostik der Pleuraergüsse mit einer histologischen Detektionsrate der malignen Ergüsse von 95% und der Potenz einer endgültigen morphologischen Diagnosestellung in 92%. Dies deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten von 87–97% für Tuberkulose und Tumoren, den beiden Diagnosegruppen, bei denen eine eindeutige Histologie gewonnen werden kann [3,16,17]. Die Thorakoskopie bietet darüber hinaus günstige Voraussetzungen für eine Pleurodesebehandlung der malignen und anderer therapierefraktären Ergüsse in gleicher Sitzung.

Zusammenfassend sind Bestimmungen von CEA, CYFRA 21-1 oder TPA-M im Pleuraerguß und Serum nicht in der Lage, die konventionellen bioptischen Untersuchungen bei Vorliegen eines Pleuraergusses zu ersetzen und können daher nicht für die klinische Routine empfohlen werden. Sie stellen jedoch in Einzelfällen eine hilfreiche ergänzende Untersuchung, insbesondere zur Ergußzytologie, dar und liefern unter Umständen in der Differentialdiagnostik des Pleuramesothelioms zusätzliche Hinweise. Nur hierbei ist die simultane CEA-Bestimmung im Erguß und Serum sinnvoll.

Unterstützt durch den Verein zur Förderung der Pneumologie und Thoraxchirurgie in Berlin-Heckeshorn.

## Literatur

- 1 Abel U, Berger J, Weber E: Markertest-Statistische Verfahren und Programme zur Validierung biologischer Marker. EDV in Biologie und Medizin 1984; 15: 117 – 125
- 2 Asseo PP, Tracopoulos GD: Simultaneous enzyme immunoassay of carcinoembryonic antigen in pleural effusion and serum. Am J Clin Pathol 1982; 77: 66 – 71
- 3 Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P: Thoracoscopy in malignant pleural effusions. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 588 – 592
- 4 Collins TR, Sahn SA: Thoracocentesis. Clinical value, complications, technical problems and patient experience. Chest 1987; 91: 817 – 822
- 5 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguß. Pneumologie 1994; 48: 278 – 280
- 6 Dines DE, Pierre RV, Franzen SJ: The value of cells in the pleural fluid in the differential diagnosis. Mayo Clin Proc 1975; 50: 571 – 572
- 7 Ebert W, Stabrey A, Sibinger M, Schrenk M: Value of pleural fluid hyaluronic acid and carcinoembryonic antigen determinations in the differential diagnosis between malignant mesothelioma and pleuritis carcinomatosa. Tumordiagn u Ther 1990; 12: 1 – 6
- 8 Faravellie B, D'Amore ED, Nosenzo M, Betta P-G, Donna A: Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. Diagnostic value in malignant mesothelioma. Cancer 1984; 53: 1194 – 1197
- 9 Großer H, Mai J, Matthiessen W, Nörenberg HJ, Preussler H, Loddenkemper R: Sensitivität und Spezifität der CEA-Bestimmung bei thorakoskopisch untersuchten Pleuraergüssen. Prax Klin Pneumol 1985; 39: 947 – 948
- 10 Großer H, Neugebauer A, Musch R, Thalmann U, Huhn D, Loddenkemper R: CEA als Tumormarker auf der Zelloberfläche und im Exsudat. Vergleich bei thorakoskopisch untersuchten Pleuraergüssen. Pneumologie 1990; 44: 529 – 530
- 11 Klapdor R: Arbeitsgruppe Qualitätskontrolle und Standardisierung von Tumormarkertests im Rahmen der Hamburger Symposien über Tumormarker. Tumordiagn u Ther 1992; 13: 19 – 22
- 12 Klech H, Rona G, Hutter C, Bayer PM, Kummer F: Diagnostischer Stellenwert der kombinierten Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) in Pleuraerguß und Serum mit einem Enzymimmunoassay (EIA). Wiener klinische Wochenschrift 1986; 17: 564 – 573
- 13 Klockars M, Lindgren J, Pettersson T, Hellström PE, Norhagen A: Carcinoembryonic antigen in pleural effusions: a diagnostic and prognostic indicator. Eur J Cancer 1980; 16: 1149 – 1152
- 14 Kuntz E: Die Pleuraergüsse. Differentialdiagnose, Klinik und Therapie. München: Urban & Schwarzenberg; 1968. 55
- 15 Loddenkemper R: Diagnostik der Pleuraergüsse. Dtsch Med Wschr 1992; 117: 1487 – 1491
- 16 Loddenkemper R, Großer H, Gabler A, Mai H, Preussler H, Brandt HJ: Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions. Inpatient comparison between pleural fluid cytology, blind needle biopsy and thoracoscopy. Am Rev Respir Dis 1983; 4: 114
- 17 Loddenkemper R, Großer H, Mai J, Preussler H, Wundshock M, Brandt HJ: Diagnostik des tuberkulösen Pleuraergusses: Prospektiver Vergleich laborchemischer, bakteriologischer, zytologischer und histologischer Untersuchungsergebnisse. Prax Klin Pneumol 1983; 37: 1153 – 1156
- 18 McNeil BJ, Adelstein SJ: Determining the value of diagnostic and screening tests. J Nucl Med 1976; 17: 439 – 447
- 19 Menard O, Dousset B, Jacob C, Martinet Y: Improvement of the diagnosis of the cause of pleural effusion in patients with lung cancer by simultaneous quantification of carcinoembryonic antigen (CEA) and neuron-specific enolase (NSE) pleural levels. Eur J Cancer 1993; 29: 1806 – 1809
- 20 Metz CE: Basic principles of ROC analysis. Semin Nucl Med 1978; 8: 283 – 298
- 21 Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, Wilmanns W, Lamerz R: Tumour associated antigens in diagnosis of serous effusions. J Clin Pathol 1988; 41: 633 – 643
- 22 Nystrom S, Dyce B, Wada J, Bateman JR, Haverback B: Carcinoembryonic antigen titers in effusion fluid. A diagnostic tool? Arch Intern Med 1977; 137: 875 – 879
- 23 Pavesi F, Lotzniker M, Cremaschi P, Marbello L, Acquistapace L, Moratti R: Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24: 1005 – 1011
- 24 Parazzi F, Faravelli B, Gallo L, Nosenzo M, Razzetti A, Barone D, Bandelloni R, D'Amore E: Tissue polypeptide antigen (TPA) in pleural effusions. Tumori 1987; 73: 33 – 36
- 25 Rapellino M, Pecchio F, Baldi S, Scappaticci E, Cavallo A: Clinical utility of tissue polypeptide antigen determination in lung cancer management. Anticancer Research 1995; 15: 1065 – 1070
- 26 Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE, Kupchik HZ, Marcel BR, Koff RS, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. Ann Intern Med 1978; 88: 631 – 634
- 27 Romero S, Fernández C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martín C, Sánchez-Payá J: CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. Eur Respir J 1996; 9: 17 – 23
- 28 Salama G, Miédougé M, Rouzaud P, Mauduyt M-A, Pujazon M.-C, Vincent C, Carles P, Serre G: Evaluation of pleural CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusion. Br J Cancer 1998; 77 (3): 472 – 476
- 29 Satoh H, Sumi M, Yagyu H, Ishikawa H, Suyama T, Naitoh T, Saitoh T, Hasegawa S: Clinical evaluation of CYFRA 21-1 in malignant pleural fluids. Oncology 1995; 52: 211 – 214
- 30 World Health Organization: International histological classification of tumours. Berlin: Springer; 1991

Prof. Dr. R. Loddenkemper

Pneumologische Abt. II  
Lungenklinik Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33  
14109 Berlin