

Beta-2-Mikroglobulin und Carcinoembryonales Antigen als Tumormarker bei Patienten mit Karzinomen der Mamma, der Lungen und des Gastrointestinaltrakts

H. J. Staab¹, L. M. Ahlemann², F. A. Anderer¹, K. Hiesche³, und R. Fischer⁴

¹ Friedrich Miescher Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft, D-7400 Tübingen

² Medizinisches Strahleninstitut der Universität Tübingen, D-7400 Tübingen

³ Pharmacia Diagnostica AB, Uppsala, Schweden

⁴ Chirurgische Klinik Bad Cannstatt, D-7000 Stuttgart 50

Zusammenfassung:

Bei 451 Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinaltrakts, der Mamma und der Lungen wurden die Serumspiegel des Beta-2-Mikroglobulin und des CEA mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung korreliert. Im Gegensatz zum CEA zeigte Beta-2-Mikroglobulin in allen Patientengruppen eine hohe Quote falsch negativer Ergebnisse, trotz klinisch faßbarer Tumorprogression. Auch bei korrekt positiver Indikation bestand keine direkte Korrelation der Tumorprogression mit dem Beta-2-Mikroglobulinverlauf, vielmehr beobachteten wir Fluktuationen des Beta-2-Mikroglobulin (β -2-M) ohne eindeutige Tendenz. Unsere Daten weisen darauf hin, daß Beta-2-Mikroglobulin nicht direkt tumorassoziiert ist und für diese Patientengruppe die Kriterien eines Tumormarkers nicht erfüllt.

Schlüsselwörter:

Beta-2-Mikroglobulin – CEA – Gastrointestinalkarzinome – Mammakarzinome – Bronchialkarzinome

Summary:

In 451 patients with gastrointestinal malignancies, mammary carcinomas and carcinomas of the lung we correlated the posttherapeutical development of Beta-2-Microglobulin and CEA with the clinical course of disease. In contrast to CEA, Beta-2-Microglobulin follow up yielded a high percentage of false negative indications in spite of clinical tumorprogression. There was no direct correlation with tumorprogression even in cases of correct positive indication of the Beta-2-Microglobulin follow up, since often fluctuations of the marker were registered without a definite tendency. Our data demonstrate that Beta-2-Microglobulin is not directly tumorassociated and it does not fulfil the criteria of a tumor marker for these groups of patients.

Keywords:

Beta-2-microglobulin – CEA – gastrointestinal carcinomas – mammary carcinomas – lung cancer

Einleitung

Im letzten Jahrzehnt sind große Anstrengungen unternommen worden, zirkulierende Tumormarker im Serum von Patienten mit Karzinomen zu identifizieren. Carcinoembryonales Antigen (CEA) sowie α -1-Fetoprotein (AFP) sind heute weitgehend als Tumormarker mit bedeutender klinischer Aussagekraft anerkannt. Insbesondere zeigten sich Verlaufsbeobachtungen dieser tumorassoziierten Antigene bei der Beurteilung der klinischen Entwicklung von malignen Erkrankungen von hohem Nutzen, da Rezidivierung und Metastasierung bei einem Großteil der Patienten verlässlich angezeigt wird (1–7). Auch das Beta-2-Mikroglobulin wurde in letzter Zeit als möglicher Tumormarker diskutiert (8–10). In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Korrelation des Beta-2-Mikroglobulin zum CEA im Verlauf von Tumorerkrankungen bei

Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinalen Traktes, der Mamma sowie der Lungen untersucht. Besonderes Interesse war in der Studie darauf gerichtet, Veränderungen beider Markerkonzentrationen zu erfassen, die mit hoher Treffsicherheit Tumorprogression oder -regression anzeigen.

Patienten und Methoden

Zur Auswertung gelangten CEA- und Beta-2-Mikroglobulin-Verlaufskurven von 40 Patienten mit resezierten Magenkarzinomen, von 125 Patienten mit resezierten Karzinomen des Colons und Rektums, von 235 Patienten mit Mammakarzinomen, die nach Mastektomie bestrahlt wurden, sowie von 51 Patienten mit inoperablen Bronchialkarzinomen, die primär strahlentherapiert wurden.

Beta-2-Mikroglobulin wurde radioimmunologisch mit dem Phadebas β -2-M Test (Pharmacia Diagnostics AB) und CEA radioimmunologisch mit dem CEA-Roche RIA-Kit (Hoffmann-La Roche) bestimmt.

Die Blutabnahmen erfolgten in 2-3 Monatsabständen jeweils bei Nachsorgeterminen der Patienten. Gleichzeitig wurden die Patienten sorgfältig untersucht und katamnestisch entsprechend einem standardisierten Programm befragt. Ständig erhöhte oder beständig ansteigende Konzentrationen des Beta-2-Mikroglobulins über 2,4 mg/l bzw. des CEA über 2,0 μ g/l dienten in dieser Untersuchung als Kriterien der Tumormarker für Tumorprogression. Dagegen galten Marker-konzentrationen, die unter den angegebenen Grenzen lagen oder in diesen Bereich während der Verlaufsbeobachtung absanken als Kriterien der Tumorregression. Diese Kriterien der Tumormarker wurden mit dem beobachteten klinischen Verlauf der Tumorerkrankung korreliert.

Ergebnisse

Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinaltrakts

Während der Verlaufsbeobachtung kam es bei 74/165 Patienten zu einer Tumorprogression. Von den Patienten mit operierten Magenkarzinomen zeigten 21/40 progressives Tumorstadium und in der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Tumoren 53/125. Im einzelnen wurden Rezidive bei 36 und Metastasierung bei 38 Patienten beobachtet. Nur 25 der 75 Fälle mit Tumorprogression wurden durch den Verlauf des Beta-2-Mikroglobulin angezeigt, dagegen konnten mit Hilfe der Verlaufsbeobachtung des CEA 70/74 (95%) Fälle mit Progression erkannt werden. Der hohen Quote von 66% falsch negativer Indikationen bei progredientem Tumorstadium durch die Verlaufsbeobachtung des β -2-M sowie dem Verhältnis von 25/10 richtig positiven zu falsch positiven Indikationen stand bei der CEA-Verlaufsbeobachtung eine

Quote von 5% falsch negativen Indikationen sowie 70/10 richtig positiven zu falsch positiven Indikationen gegenüber. Im Gegensatz zum CEA zeigten richtig positive Verläufe des Beta-2-Mikroglobulins nur in wenigen Fällen einen kontinuierlichen Anstieg der Werte. In den meisten Fällen fanden wir nur Fluktuationen des Markers im erhöhten Bereich ohne eindeutige Tendenz zu höheren oder niederen Werten. Alle Tumormarker-Verläufe, korreliert mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung, sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Man sieht, daß alle denkbaren Kombinationen von Verläufen auftraten. Nur in einem Fall wurde ein Rezidiv durch den Verlauf des β -2-M angezeigt, das durch den Verlauf des CEA nicht vorhersehbar war.

Patienten mit Mammakarzinomen

Bei 235 Patienten mit Mammakarzinomen kam es während der Verlaufsbeobachtung in 82 Fällen zu Rezidivierung oder Metastasierung. In 9 Patienten war lokales Tumorstadium nachweisbar, in 73 Fällen Fernmetastasierung. Die Korrelation des klinischen Verlaufs mit dem Verlauf der Tumormarker (Tab. 2) ergab falsch negative Indikationen des Beta-2-Mikroglobulins bei insgesamt 54/82 Patienten (65%), dagegen wurden in 3/82 (5%) Fällen falsch negative Indikationen durch die Verlaufsbeobachtung des CEA registriert. Falsch positive Indikationen wurden durch das Beta-2-Mikroglobulin bei 18/153 Patienten und durch das CEA bei 22/153 Patienten registriert. Für 14 Patienten wurde auf Grund des CEA-Verlaufs Metastasierung erwartet; 5 von 14 zeigten auch ansteigende Beta-2-Mikroglobulin Konzentrationen; der klinische Nachweis der Tumorprogression steht zur Zeit noch aus. Das Verhältnis richtig positiver zu falsch positiver Indikationen betrug 79/22 für das CEA, dagegen lediglich 28/18 für das Beta-2-Mikroglobulin. Die Verlaufsbeobachtungen des Beta-2-Mikroglobulin konnte in dieser Patientengruppe keinen zusätzlichen Fall mit Rezidivierung oder Metastasierung anzeigen, der nicht schon durch die CEA-Verlaufsbeobachtung erkannt worden war.

Tab. 1: Korrelation des postoperativen Verlaufs der Beta-2-Mikroglobulin (β -2-M)- und der CEA-Konzentrationen mit dem klinischen Verlauf der Tumorerkrankung bei 165 Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinaltraktes.

Verlauf der Tumormarker	Klinischer Verlauf der Tumorerkrankung		Falsche Indikationen			
			neg.		pos.	
			β -2-M CEA	β -2-M CEA	β -2-M CEA	β -2-M CEA
$\uparrow$ +	$\uparrow$ +	24	2	0	0	2
$\uparrow$ +	$\downarrow$ -	1	8	0	1	8
$\downarrow$ -	$\downarrow$ -	3	73	3	3	0
$\downarrow$ -	$\uparrow$ +	46	8	46	0	0
Total		74	91	49	4	10

$\uparrow$ + bedeutet: Ständig erhöhte Konzentration des Tumormarkers oder Anstieg desselben in den Bereich von $\geq 2,4$ mg/l (Beta-2-Mikroglobulin) oder $\geq 2,0$ μ g/l (CEA).
 $\downarrow$ - bedeutet: Beständige Konzentration des Tumormarkers oder Abfall desselben in den Bereich von $\leq 2,4$ mg/l (Beta-2-Mikroglobulin) oder $\leq 2,0$ μ g/l (CEA)

Tab. 2: Korrelation des Verlaufs der Konzentrationen des Beta-2-Mikroglobulin (β -2-M) und des CEA mit dem klinischen Verlauf der Tumorerkrankung bei 235 Patienten mit Mammakarzinomen, die nach Mastektomie strahlentherapiert wurden.

Verlauf der Tumormarker	Klinischer Verlauf der Tumorerkrankung		Falsche Indikationen			
			neg.		pos.	
			β -2-M CEA	β -2-M CEA	β -2-M CEA	β -2-M CEA
$\uparrow$ +	$\uparrow$ +	28	6+5 ^a	0	0	6+5 ^a
$\uparrow$ +	$\downarrow$ -	0	12	0	0	12
$\downarrow$ -	$\downarrow$ -	3	105	3	3	0
$\downarrow$ -	$\uparrow$ +	51	16+9 ^a	51	0	0
Total		82	153	54	3	18+5 ^a

^a Rez. wird aus dem CEA-Verlauf erwartet.

$\uparrow$ + bedeutet: Ständig erhöhte Konzentration des Tumormarkers oder Anstieg desselben in den Bereich von $\geq 2,4$ mg/l (Beta-2-Mikroglobulin) oder $\geq 2,0$ μ g/l (CEA).
 $\downarrow$ - bedeutet: Beständige Konzentration des Tumormarkers oder Abfall desselben in den Bereich von $\leq 2,4$ mg/l (Beta-2-Mikroglobulin) oder $\leq 2,0$ μ g/l (CEA).

Patienten mit Bronchialkarzinomen

Bei 42/51 Patienten wurde bereits während der Bestrahlung oder in der Verlaufskontrolle Tumorprogression beobachtet, 9 Patienten befanden sich nach Abschluß der Studie noch in Remission. Wie man aus Tabelle 3 sieht, korrelierte Tumorprogression mit ansteigenden oder beständig erhöhten Beta-2-Mikroglobulinkonzentrationen über 2,4 mg/l in nur 14/42 (34%) Fällen. Ein entsprechender CEA-Verlauf wurde dagegen in 40/42 (95%) Fällen registriert. Auch in dieser Patientengruppe wurden alle möglichen Kombinationen der Tumormarkerverläufe beobachtet. In einem Fall konnte durch die Verlaufsbeobachtung des β -2-M Tumorprogression frühzeitig erkannt werden, sonst wurde kein Fall von Tumorprogression angezeigt, der nicht durch die CEA-Verlaufsbeobachtung ebenfalls erkannt worden war.

Diskussion

Die Qualität eines Tumormarkers ist endgültig erst durch die Korrelation des Verlaufs des Serumspiegels des Tumormarkers mit dem klinischen Verlauf einer malignen Erkrankung zu beurteilen. In unseren Verlaufsbeobachtungen bei 451 Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinaltrakts, der Mamma und der Lungen ergab sich keine ausreichende Korrelation des Beta-2-Mikroglobulins zum klinischen Verlauf der Erkrankung. Das Verhältnis der richtig positiven zu falsch positiven Indikationen von 25/10 bei gastrointestinalen Karzinomen und die geringe Sensitivität des Markers für Tumorprogression von nur 30% stehen im Gegensatz zu Berichten von Daver et al. (11), die bei gastrointestinalen Karzinomen einen parallelen Verlauf des Beta-2-Mikroglobulin mit dem CEA beschreiben. Die Diskrepanz der Ergebnisse ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Test-Kits für die CEA-Bestimmung zurückzuführen. Es ist auch möglich, daß in der oben genannten Studie (11) selektierte Verläufe publiziert wurden. Ein ähnlich ungünstiges Verhältnis von 28/18 richtig positiver/falsch positiven Indikationen bei Tumorprogression für das Beta-2-

Mikroglobulin bei einer Sensitivität von 30% wurde für das Mammakarzinom gefunden. Bei den Patienten mit Lungenkarzinomen wurde durch den Beta-2-Mikroglobulinverlauf Tumorprogression ebenfalls in nur 30% der Fälle angezeigt.

Es ist bekannt, daß mit zunehmendem Alter höhere Serumkonzentrationen des Beta-2-Mikroglobulin gefunden werden (9, 12). Da die untersuchten Krebspatienten vorwiegend der älteren Bevölkerungsgruppe angehören, ist es sicherlich nicht leicht, gerade solche Erhöhungen der Beta-2-Mikroglobulinkonzentration zu differenzieren, die tatsächlich tumorbedingt sind und nicht durch andere Umstände verursacht wurden. Eine Untersuchung von Adami et al. (12) konnte diese Vermutung bei einem Kollektiv von Mammakarzinompatienten und gleichaltrigen Kontrollpersonen bestätigen. Erschwerend auf die Interpretation der Verläufe des β -2-M wirkt sich auch aus, daß die richtig positiven Indikationen des Markers keine direkte Korrelation mit dem malignen Wachstum zeigen. Die Verlaufsbeobachtung des CEA dagegen ermöglichte nicht nur bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen, sondern auch bei Patienten mit Bronchial- oder Mammakarzinomen eine Früherkennung von Rezidivierung und Metastasierung. Besonders Metastasierung in Leber und Knochen waren bei der CEA-Verlaufsbestimmung eindeutig erkennbar (13, 14). Tumorprogression konnte mit 95% Sicherheit durch ansteigende CEA-Konzentrationen oder beständig erhöhte CEA-Werte über 2,0 μ g/l bei allen Patientengruppen diagnostiziert werden. Die Berechnung der Anstiegsrate des CEA aus dem CEA-Verlauf erwies sich zudem als wichtiger Parameter zur Differenzierung des Rückfalls (13, 15, 16). Im Gegensatz dazu findet man bei Verlaufsuntersuchungen des Beta-2-Mikroglobulins selten eine beständige Tendenz. Diese Fluktuationen des Beta-2-Mikroglobulins zusammen mit dem hohen Prozentsatz falsch negativer Indikationen und dem niederen Verhältnis richtig positiver zu falsch positiven Indikationen machen klar, daß Beta-2-Mikroglobulin nicht direkt tumorassoziiert ist und folglich die Funktion eines Tumormarkers nicht erfüllen kann.

Danksagung

Wir danken Fr. S. Glock für kompetente technische Mitarbeit.

Tab. 3: Korrelation des Verlaufs der Konzentrationen des Beta-2-Mikroglobulin (β -2-M) und des CEA mit dem klinischen Verlauf der Tumorerkrankung bei 51 Patienten mit Bronchialkarzinomen, die strahlentherapiert wurden.

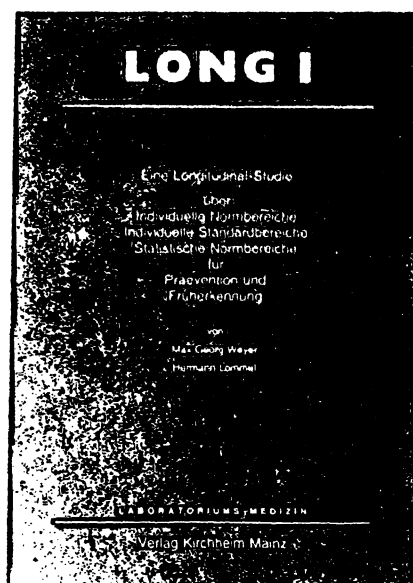
Verlauf der Tumormarker	Klinischer Verlauf der Tumorerkrankung		Falsche Indikationen			
	Progression	Remission	neg.		pos.	
β -2-M CEA			β -2-M CEA	β -2-M CEA	β -2-M CEA	β -2-M CEA
↑+ ↑+	13	0	0	0	0	0
↑+ ↓-	1	1	0	1	1	0
↓- ↓-	1	8	1	1	0	0
↓- ↑+	27	0	27	0	0	0
Total	42	9	28	2	1	0

↑+ bedeutet: Ständig erhöhte Konzentration des Tumormarkers oder Anstieg desselben in den Bereich von $\geq 2,4$ mg/l (Beta-2-Mikroglobulin) oder $\geq 2,0$ μ g/l (CEA).

↓- bedeutet: Ständige Konzentration des Tumormarkers oder Abfall desselben in den Bereich von $\leq 2,4$ mg/l (Beta-2-Mikroglobulin) oder $\leq 2,0$ μ g/l (CEA).

Schrifttum:

1. MACH, J. P., JAEGER, P. H., BERTHOLT, M. M., RUEGSEGG, C. H., LOOSLI, R. M., PETTAVEL, J.: Detection of recurrence of large bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *Lancet* 2, 535–540 (1974).
2. MACKAY, A. M., PATEL, S., CARTER, S., STEVENS, U., LAURENCE, D. J. R., COOPER, E. H., NEVILLE, A. M.: Role of serial CEA assays in detection of recurrent and metastatic colorectal carcinomas. *Brit. Med. J.* 4, 382–385 (1974).
3. HOLYOKE, E. D., CHU, T. M., MURPHY, G. P.: CEA a monitor of gastrointestinal malignancy. *Cancer* 35, 830–836 (1975).
4. STAAB, H. J., ANDERER, F. A., STUMPF, E., FISCHER, R.: Carcinoembryonales Antigen (CEA): klinische Wertung der Rezidivierungs- und Metastasierungsprognosen mittels CEA-Verlaufsanalyse bei Patienten mit Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes. *Dtsch. Med. Wschr.* 102, 1083–1086 (1977).
5. STAAB, H. J., ANDERER, F. A., STUMPF, E., FISCHER, R.: Rezidivprognosen bei Patienten mit Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes auf der Basis von Carcinoembryonalem Antigen (CEA) und seinen zirkulierenden Immunkomplexen. *Klin. Wschr.* 58, 125–133 (1980).
6. ABELEV, G. I., TSVETKOV, T. I., BIRYNLINA, T. I.: Assessment of the use of highly sensitive methods determining alpha-fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular and teratoblastoma. *Bull. exp. Biol. Med.* 4, 75–83 (1971).
7. LEHMANN, F. G., LEHMANN, D.: Alpha 1-Fetoprotein in malignen Tumoren. *Klin. Wschr.* 52, 222–232 (1974).
8. COOPER, E. H., BUNNING, R., ILLINGSWORTH, S., SPATI, B., CHILD, J. A.: Serial measurement of β -2-microglobulin, acute phase reactant proteins and the ESR in non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Biomedicine* 29, 154–158 (1978).
9. TEASDALE, C., MANDER, A. M., FIFIELD, R., KEYSER, J. W., NEWCOMBE, R. G., HUGHES, L. E.: Serum β -2-microglobulin in controls and cancer patients. *Clin. Chim. Acta* 78, 135–143 (1977).



In einer Zeit, in der durch die Methodenvielfalt in der Laboratoriumsmedizin die Vergleichbarkeit analytischer Resultate immer schwieriger zu sein scheint, zeigt diese Studie, daß elementare Begriffe wie das Individuum und die Blutentnahme unter Standardbedingungen bei der bisherigen Normalwertermittlung nicht berücksichtigt wurden. Das Buch stellt den historischen Hintergrund für die Forderung individueller Normbereiche dar, legt mit 187 Abbildungen und 177 Tabellen die Notwendigkeit der Bestimmung individueller Normbereiche offen und dokumentiert, daß die bisherigen Schlußfolgerungen aus der Gauss-Verteilung nicht zutreffen. Besonders die tabellarische Darstellung der individuellen Normbereiche von 125 gesunden Probanden rechtfertigt die Notwendigkeit derartiger Untersuchungen. Das vorliegende Buch stellt damit die erste Veröffentlichung über individuelle Normbereiche im europäischen Raum dar und ist in hervorragender Weise geeignet, dem in Praxis und Klinik tätigen Arzt einen Überblick über den derzeitigen Stand von Forschung und Praxis individueller Normbereiche zu geben.

LONG I,

1. Auflage 1981, 487 Seiten, 187 Abbildungen, 177 Tabellen aus mehr als 42 000 Analysen an Soldaten, 45,- DM incl. MWSt. zuzgl. Versandkosten, Verlag Kirchheim, D-6500 Mainz, Postfach 25/24,

Bitte ausschneiden und einsenden

Lab. med. 7-8/82

An den
Verlag Kirchheim + Co. GmbH
Postfach 25/24
D-6500 Mainz

- ☐ Hiermit bestelle ich LONG I, die Longitudinal-Studie über Individuelle Normbereiche, Individuelle Standardbereiche, Statistische Normbereiche für Prävention und Früherkennung von M. G. Weyer und H. Lommel.

Ort und Datum

Stempel und Unterschrift

10. DAVER, A., WAFFLIART, J., BEN BOUALI, A., MINIER, J. F., LARRA, F., AGERUP, B. Beta-2-microglobulin and carcinoembryonic antigen in intestinal cancers - a correlation with stage of disease. In: Clinical application of carcinoembryonic antigen assay. Excerpta Medica 439, 460 - 465 (1977).
11. DAVER, A., BEN BOUALI, A., BERTRAMS, G., LARRA, F. B2-Microglobulin (B2-micro) and carcinoembryonic antigen (CEA) in intestinal cancers - a correlation with stage of disease. In: Carcino-Embryonic Proteins, Vol. II, ed F. G. Lehmann, pp 611 - 616 Elsevier/North-Holland Biomedical Press (1979).
12. ADAMI, H. O., HÄLLGREN, R., LUNDQUIST, G. Serum B2-Microglobulin in women with breast cancer and in age-matched, non hospitalized controls. Clin Chim Acta 93, 43 - 49 (1979).
13. STAAB, H. J., ANDERER, F. A., STUMPF, E., FISCHER, R.: Slope analysis of the postoperative CEA time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. Amer. J. Surg. 136, 322 - 327 (1978).
14. AUER, I. O., MUNCH, L., EPPING, J., SCHMID, L.: Die klinische Aussagekraft der Plasmakonzentration des karzino-embryonalen Antigens (CEA) bei der Erstdiagnose von Malignomen des Verdauungstraktes. Z. Gastroenterologie 15, 491 - 503 (1977).
15. AHLEMANN, L. M., STAAB, H. J., KOCH, H. L., ANDERER, F. A.: Carcino-embryonic antigen (CEA) measurements as an aid to management of patients with lung cancer treated by radiotherapy. Oncodev. Biol. Med. 1, 143 - 150 (1980).
16. STAAB, H. J., AHLEMANN, L. M., KOCH, H. L., ANDERER, F. A.: Serial carcinoembryonic antigen (CEA) determinations in the management of patients with breast cancer. Oncodev. Biol. Med. 1, 151 - 160 (1980).

Anschriften der Verfasser:

Dr. Dr. Hans-Jürgen Staab
Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft
Spemannstraße 37 - 39
D-7400 Tübingen

Prof. Dr. F. Alfred Anderer
Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft
Spemannstraße 37 - 39
D-7400 Tübingen

Dr. Lutz Michael Ahlemann
Medizinisches Strahleninstitut der Universität Tübingen
D-7400 Tübingen

Dr. Klaus Hiesche
Pharmacia Diagnostica AB
Uppsala, Schweden

Prof. Dr. Rainer Fischer
Chirurgische Klinik Bad Cannstatt
Theodor-Heide-Straße 90
D-7000 Stuttgart 50

