

Zbl Arbeitsmed 2021 · 71:44–48

<https://doi.org/10.1007/s40664-020-00413-7>

Eingegangen: 21. Juni 2020

Angenommen: 4. Oktober 2020

Online publiziert: 5. November 2020

© Der/die Autor(en) 2020



K. Passek · M. H. Bendels · D. Ohlendorf · G. M. Oremek

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Der Tumormarker Sialinsäure

Die vorliegende Übersicht über den Tumormarker Sialinsäure wird im Rahmen der Serie „Tumormarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert [4, 51, 53]. Diese basiert auf Grundlagen der „Recommendation European Group on Tumor Markers“, der „S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“, den „Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines“, des „Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 des Robert Koch-Instituts (ICD-10 C00-C14)“, der „Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments“ und des „Rates über In-vitro-Diagnostika“ sowie der Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ [4, 12, 16, 36, 41, 52, 53].

Mundhöhlenkarzinome

Mundhöhlenkarzinome betreffen die vorderen zwei Drittel der Zunge (40%), den Mundboden (33%), die Wangenschleimhaut, das Trigonum retromolare, den harten Gaumen sowie die Gingiva und sind histologisch zu 90% Plattenepithelkarzinome [14, 15, 22, 36].

Diese können de novo oder aus prä-malignen Dysplasien, wie Leukoplakien, Erythroplakien oder einer Kombination beider, hervorgehen [22, 23, 36].

Die Karzinogenese ist ein mehrstufiger Prozess, bestehend aus Überexpression von Onkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen [17–19, 22, 24, 35, 36]. So wurde das p53-Tumorsuppressorgen als wichtiger Einflussfaktor bei der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen bei Rauchern identifiziert [12,

21]. Die Präsenz des Humanen Papillomavirus (HPV), welcher das p16-Onkoprotein exprimiert, hat insbesondere bei jungen Nichtrauchern mit diesem Krankheitsbild eine hohe Relevanz und ist mit einer besseren 3-Jahres-Überlebensrate vergesellschaftet [11, 22, 36, 52].

Die histologische Untergruppe des verrukösen Typs besitzt eine bessere Prognose, die des basaloiden eine schlechtere [36].

Weitere Einteilungen können anhand des Grades der Verhornung, der nukleären Polymorphismen, der zellulären Atypien und der mitotischen Aktivität vorgenommen werden. Außerdem werden auch die Tumordicke, die extrakapsuläre Ausbreitung und die Lymphknotenmetastasen in der Klassifikation berücksichtigt [22, 30, 36, 53]. Zudem wird zwischen einer guten, einer moderaten und einer schlechten Differenzierung unterschieden [22, 36].

Ein extrakapsuläres Wachstum in den Lymphknoten des Halses ist mit einem erhöhten Risiko eines lokoregionären Rezidivs, Fernmetastasen und einem eingeschränkten Überleben assoziiert [36].

Andere maligne Tumoren dieses Bereichs können vom Bindegewebe, den kleinen Speicheldrüsen, dem lymphatischen Gewebe oder von Melanozyten ausgehen. Es kann sich allerdings auch um Metastasen, adenoidzystische Karzinome, Sarkome oder Adenokarzinome handeln [14, 22, 39].

Das Mundhöhlenkarzinom stellt eine der häufigsten Krebserkrankungen, besonders in Entwicklungsländern, aber auch in den Industrienationen dar und war 2016 die sechst häufigste Krebsart [5, 14, 22, 38, 51]. Weltweit beträgt die Inzidenz 405.000 Fälle pro Jahr mit den höchsten Erkrankungsraten in Sri Lan-

ka, Indien, Pakistan, Bangladesch und Frankreich [14, 15, 40, 49]. Die jährliche Inzidenz in der Europäischen Union beträgt 66.650 Fälle pro Jahr. Die Amerikanische Krebsgesellschaft geht von 42.440 neuen Fällen von Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen mit 8390 Todesfällen im Jahr 2014 aus [14, 38]. Das Mundhöhlenkarzinom betrifft häufiger das männliche Geschlecht und tritt üblicherweise nach der fünften Lebensdekade auf [14].

Im Jahr 2013 erkrankten in Deutschland 4532 Frauen und 12.992 Männer an Kopf-Hals-Tumoren, wobei das mittlere Erkrankungsalter für Frauen 66,2 Jahre und für Männer 63,8 Jahre betrug und 1698 Frauen und 5494 Männer verstarben [22, 52]. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug für das weibliche Geschlecht 15.450 und für das männliche 41.650 Fälle [52]. In Deutschland blieb die altersstandardisierte Inzidenz der Kopf-Hals-Tumoren bei Männern nach einem Anstieg in den 1980er Jahren zuletzt über lange Zeit stabil, während sie bei den Frauen langfristig gesehen deutlich zugenommen hat [52]. Im Vergleich zum Ergebnis für die gesamte Europäische Union liegt die Inzidenz in Deutschland, vor allem bei den Männern, etwas höher, in Großbritannien, den Niederlanden, Schweden und Finnland deutlich darunter, wobei die höchsten Erkrankungs- und Sterberaten in Osteuropa zu finden sind [52].

Über 95% der Mundhöhlenkarzinome präsentieren sich als nicht heilende Ulzera oder tumoröse Raumforderungen [22, 36]. Läsionen eines frühen Stadiums erscheinen als flache verfärbte Areale (Leukoplakie oder Erythroplakie), die eines späten Stadiums können eine Infiltration benachbarter Strukturen aufweisen, was zu wackelnden Zähnen, Kieferklemme, beeinträchtigter Sensibilität,

fortgeleiteter Otagie, Dysphagie, Dysarthrie, Gewichtsverlust, Hautfisteln, Anämie, Kachexie und Raumforderungen am Hals führen kann [14, 15, 36].

Die jährliche Entartungsrate einer Leukoplakie beträgt 1 %, wobei Risikofaktoren für eine maligne Degeneration Dysplasien, das weibliche Geschlecht, eine Verhärtung der Leukoplakie, die Lokalisation auf der Zunge oder im Mundboden, eine Größe von mehr als 2 cm und ein nichthomogener Typ sind [14, 15].

Die 2-Jahres Überlebensrate beträgt etwa 85 % für Stadium I, 70 % für Stadium II, 50 % für Stadium III und 40 % für Stadium IV, die 5-Jahres Überlebensrate betrug in einer Studie 63 % [10, 14, 15, 23, 25, 27, 36].

Als Kanzerogene gelten hier insbesondere Alkohol und Tabak mit den darin erhaltenden polyzyklischen Hydrokarbonen und Nitrosaminen, wobei ein synergistischer Effekt besteht [10, 14, 15, 23, 25, 27, 36]. Das Risiko kann durch Nikotinkarenz reduziert werden, erreicht aber niemals das eines Nichtrauchers [14]. Das Erkrankungsrisiko steigt deutlich an, wenn die Dauer des Nikotinabusus 20 Jahre überschreitet und mehr als 20 Zigaretten pro Tag konsumiert werden [15]. Auch Kautabak, Schnupftabak und Betelkauen sind mit einer verstärkten Karzinogenese assoziiert, wobei davon auszugehen ist, dass etwa 10–20 % der Weltpopulation Betel kauen [10, 15, 23, 37].

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Betel-Zubereitungen Stoffe enthalten, die genotoxisch, zytotoxisch und zellproliferationsstimulierend sind [23].

In den letzten 15 Jahren kam es zu einer sinkenden Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms, welche dem reduzierten Tabakgebrauch zugeschrieben wird [14, 15].

Als weitere Risikofaktoren werden eine geringe Mundhygiene, Holzstaubexposition, Viren, Bestrahlung, familiäre und genetische Prädispositionen, Soor, Gebrauch von Mundwasser, Syphilis, Mangelernährung, der Konsum von rotem, verarbeitetem oder gesalzenem Fleisch und Mate beschrieben [7, 14, 17, 20–23]. Diskutiert werden außerdem Kuchen oder Desserts, Butter, Eier,

Suppen, Käse, Pasta, Reis, Polenta, Hirse und Vollkornbrot [8].

Studien haben gezeigt, dass ein geringer Obst- und Gemüsekonsum für ein gesteigertes Risiko eines Krebsprogresses prädisponiert [8]. Der häufige Genuss von Obst und Gemüse, insbesondere Karotten, frische Tomaten und grüner Paprika, ist mit einem erniedrigten Risiko eines Mundhöhlen- oder Pharynxkarzinoms assoziiert [23]. Diskutiert wird außerdem ein protektiver Effekt von Fisch, Gemüse, Olivenöl, Brot, Getreide, Hülsenfrüchten, Proteinen, Fett, frischem Fleisch, Hühnchen, Leber, Shrimps, Hummer und Ballaststoffen [8].

Eine gute Evidenz für eine Senkung des Karzinomrisikos besteht für die Vitamine A, C und E sowie für Karotenoid, Kalium und Selen, wobei Studien zusätzlich gezeigt haben, dass eine Remission oder Regression von Leukoplakien durch die Anwendung von Beta-Carotin in Kombination mit Vitamin A oder alleine erzielt werden kann [8].

Auch einige Erkrankungen, welche meist durch eine Beeinträchtigung des Immunsystems charakterisiert sind, wie AIDS, Xeroderma pigmentosum, Fanconi-Anämie, Ataxia teleangiectasia oder Patienten nach einer Transplantation, gehen gehäuft mit Mundhöhlenkarzinomen einher [14].

Aus arbeitsmedizinischer Sicht gelten UV-Strahlung, Schwefeldioxid, Asbest, Arsen Pestizide, Aerosole von starken anorganischen Säuren und brennendem Erdöl als Risikofaktoren, die zur Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen beitragen können [8, 47]. Die Exposition gegenüber Gummiprodukten, Metall- und Holzstäuben kann die Entwicklung eines Speicheldrüsenkarzinoms begünstigen [8, 48, 49].

Biochemie von Sialinsäuren

Die relativ starken Sialinsäuren (vom Griechischen „sialos“: Speichel) existieren in der Natur in vielen verschiedenen molekularen Formen und finden sich bei höheren Tierarten [28, 34, 37, 42, 43]. Die höchsten Konzentrationen treten in Plasmamembranen (65–70 % der Sialinsäuren) und zu einem niedrigen Anteil

im glatten endoplasmatischen Retikulum auf [8, 9, 34, 37]. Sialinsäuren spielen wichtige Rollen in vielen physiologischen und pathologischen Prozessen, z.B. zelluläre Wiedererkennung und Kommunikation, Zellzusammenschluss und -entwicklung, Kontrolle der Lebenszeit von Zuckerkonjugaten im Organismus, Vermittlung bakterieller und viraler Infektionen, Tumorwachstum und Metastasierung, in der Immunologie, in der Biologie des Mikrobioms, Reproduktions- und in der Neurobiologie [8, 13, 15, 26, 33, 34, 37, 42, 43].

Sialinsäuren sind essenzielle Bestandteile von vielen Glykoproteinen, -peptiden und -lipiden [8, 15, 33, 37, 42, 43]. Diese ubiquitäre Verbreitung in Glykokonjugaten verschiedenen Ursprungs zeigt, dass eine Vielzahl von biologischen Funktionen mit diesem Zucker assoziiert sind [3, 7, 10, 15, 33, 42, 43].

Die Synthese, der Abbau und die Bindung der Sialinsäuren an die Oligosaccharidkette von Proteinen und Lipiden finden in der Leber statt [45]. Sialinsäuren liegen im menschlichen Körper entweder an Proteinen bzw. an Lipiden gebunden oder in freier Form vor [42, 43].

Insbesondere sind Sialinsäuren an der Bindung von Influenza A und C, *Vibrio cholerae*, *Clostridium botulinum* sowie *Helicobacter pylori* an die menschliche Zelle beteiligt [37]. Zudem spielen sie eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, da sie im Endothel als Liganden für Leukozyten dienen und somit beteiligt sind an Inflammation, Lymphozytenrezirkulation, Blutgerinnung, Arteriosklerose und Reperfusionsverletzungen [15, 31, 37, 44, 50]. Das Gehirn stellt das Organ mit den höchsten Konzentrationen an Sialinsäuren im menschlichen Körper dar, hauptsächlich in Form von sialinierten Glycolipiden, den Gangliosiden [31, 37]. Hier greifen sie entscheidend in die Regulation der Myelinstabilität und in die Inhibition einer neuronalen Regeneration nach einer Verletzung ein [15, 37]. Außerdem fungieren sie als Bestandteile vom luteinisierenden und follikelstimulierenden Hormon sowie vom humanen Choriongonadotropin und sind in der Niere in der glomerulären Basalmembran zu finden, wobei bei der *Mini-*

mal-change-Glomerulonephritis ein Verlust dieser Moleküle zu verzeichnen ist [37].

Viele verschiedene Gene und Enzyme kontrollieren den Ana- und Katabolismus dieser Zucker [37, 51].

Die Neuraminsäure – das *Muttermolekül* der Familie – besitzt die Summenformel $C_9H_{17}NO_8$ [8, 34, 37].

Die N-Acetylneuraminsäure ist hierbei am weitesten verbreitet und endständiger Bestandteil von Glykolipiden und -proteinen u. a. der Zellmembran [13, 26, 34, 37].

Studien an Mensch und Tier haben gezeigt, dass Glykoproteine und selbst Erythrozyten, welche mit Sialinidase behandelt wurden, rasch abgebaut werden: Am Beispiel der Erythrozyten verkürzt sich die Lebensdauer von 120 Tagen auf wenige Stunden, ähnlich verhält es sich mit Thrombozyten [30, 33, 37, 45]. Dieser Sachverhalt wird auch als Ansatzpunkt für die Tumorthherapie diskutiert [46].

Studien haben gezeigt, dass sich N-Azetyl-Neuraminsäure als Biomarker zur Prognose und zur Bewertung des Schweregrads einer rheumatoiden Arthritis eignet [38]. Während einer Hepatitis können sowohl Konzentrationserhöhungen als auch -erniedrigungen auftreten [20, 42, 43].

Konzentrationserhöhungen finden sich im Serum bei Mamma- (63%), gastroenterologischen (65%), pulmonalen (79%) und ovariellen (94%) Neoplasien sowie bei Leukämien (86%), Lymphomen (87%), Melanomen (84%), Sarkomen (97%) und Hodgkin-Lymphomen (91%), allerdings auch bei benignen Erkrankungen, wie akuten Entzündungen, Hypothyreose oder Hyperemesis gravidarum [8, 13, 15, 26–29, 31, 42–44].

Während einer malignen Transformation nimmt die Konzentration der Sialinsäuren auf der Zelloberfläche zu und die Moleküle werden teilweise in die Zirkulation abgegeben [8, 13, 29, 33].

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich Sialinsäure im Speichel als Biomarker zur Diagnostik von Ovarialkarzinomen eignen kann [1, 2, 4, 6].

Besonders bei Mundhöhlenkarzinomen und auch schon bei prämaligen Läsionen werden sowohl im Serum als auch im Speichel signifikant erhöhte Sia-

linkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Personen detektiert [8, 17, 30, 46, 51]. Hier können sie zur Diagnostik, zum Monitoring und zur prognostischen Abschätzung verwendet werden, wobei sich Speichel aufgrund der einfachen Gewinnung gut zum Screening eignet [8, 13, 14, 20, 28, 32, 51]. Durch die Untersuchung des Speichels ist eine frühe Diagnosestellung möglich, welche mit einer besseren Überlebensrate assoziiert ist [13, 32, 51].

Der Referenzbereich variiert je nach Studie zwischen 0,01707 und 40,37 mg/dl im Speichel und zwischen 0,6512 und 85 mg/dl im Serum, wobei die herstellereigenen Werte verwendet werden sollten, der Nachweis erfolgt spektralphotometrisch nach Extraktion der Sialo-Lipid-Fraktion des Serums oder Plasmas mit organischem Lösungsmittel und Fällung mit Phosphorwolframsäure [8, 13, 13, 20, 26, 27, 29, 31, 44, 51].

Eine interessante Rolle spielt die Sialinsäure auch beim Karbohydrat-defizienten Transferrin, welches auch als Sialinsäure-defizientes Transferrin bezeichnet wird und im Rahmen der Diagnostik des Alkoholabusus eine Anwendung findet [14].

Zu erblichen Krankheiten, die den Stoffwechsel der Sialinsäure betreffen, zählen die Sialurie, die lysosomale Speicherkrankheit Salla, die Oligosacharidose/Sialidose, die Galaktosialidose und die erbliche Einschlusskörperchenmyopathie [3, 8, 22, 29, 45].

Indikation von Sialinsäuren

Unter folgenden Bedingungen ist die Indikation der Sialinsäuren-Bestimmung gegeben:

- Differenzialdiagnose, Prognose und Therapiemonitoring von Mundhöhlenkarzinomen,
- Erkennung einer Tumorprogredienz,
- Früherkennung eines Tumorrezidivs oder einer Metastasierung,
- Nachsorge.

Aufgrund geringer Organ- und Tumorspezifität sowie eines geringen positiven prädiktiven Wertes sind Tumormarker zum Screening asymptomatischer Patienten in Check-up-Untersuchungen ge-

Zbl Arbeitsmed 2021 · 71:44–48
<https://doi.org/10.1007/s40664-020-00413-7>
 © Der/die Autor(en) 2020

K. Passek · M. H. Bendels · D. Ohlendorf · G. M. Oremek

Der Tumormarker Sialinsäure

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht zum Tumormarker Sialinsäure wird im Rahmen der Serie „Tumormarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert, die sich mit dem immer häufigeren Gebrauch der Bestimmung von spezifischen Markern bei sog. Manager-Vorsorgen und Check-up-Untersuchungen beschäftigt. Sialinsäure eignet sich grundsätzlich nicht für solche Vorsorgen, sondern ist ein Marker zur Therapie-, Verlaufs- und Rezidivkontrolle von Mundhöhlenkarzinomen. Hier zeigt dieser eine hohe Sensitivität und Spezifität, wobei der Marker aber auf keinen Fall als Screeningparameter zur Frühdiagnostik eingesetzt werden soll.

Schlüsselwörter

Tumormarker · Sialinsäure · Immunologische Methoden · Mundhöhlenkarzinome · Diagnostik · Therapie

The tumor marker sialic acid

Abstract

This review of the tumor marker sialic acid is published in the series “tumor markers” of the *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, which deals with the increasingly frequent use of the determination of specific markers in so-called manager preventive and check-up examinations. Sialic acid is generally not suitable for such precautionary measures, but is a marker for monitoring the therapy, progression and recurrence of oral cancer. It shows a high sensitivity and specificity, but the marker should not be used as a screening parameter for early diagnosis.

Keywords

Tumor marker · Sialic acid · Immunological methods · Oral cancer · Diagnostics · Therapy

nerell ungeeignet [6–8, 10, 13, 16, 20, 28, 32, 42–44, 46, 51, 53].

Ausblick

Werden die unterschiedlichsten Aspekte der arbeitsmedizinischen Vorsorge, wie

sie aktuell im *Zentralblatt für Arbeitsmedizin* publiziert und diskutiert werden, betrachtet, so wird klar, dass Sialinsäure-Bestimmungen keine Berechtigung im Rahmen von iGeL-Leistungen bzw. Managerchecks im Kontext der Arbeitswelt haben, wohl aber im Bereich der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.

Fazit für die Praxis

- Sialinsäure zeigt häufig Rezidive oder Metastasen an, bevor diese überhaupt klinisch oder radiologisch detektierbar sind.
- Korrelation zwischen klinischem Verlauf unter chirurgischer und Zytostatika-Therapie.
- In Primärdiagnostik nicht einsetzbar.
- Die Sialinsäure-Konzentrationsbestimmung beim Verdacht auf Mundhöhlenkarzinom einsetzbar.
- Die Konzentrationen weichen bei vielen verschiedenen Krankheiten vom Referenzwert ab.
- Als Screening-Untersuchung nicht geeignet.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. M. Oremek

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt
Theodor Stern Kai 7, Haus 9a, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland
gerhard-maximilian.oremek@kgu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Passek, M.H. Bendels, D. Ohlendorf und G.M. Oremek geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz

beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Achalli S, Madi M, Babu SG et al (2017) Sialic acid as a biomarker of oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Indian J Dent Res* 28:395–399
2. Adams OJ, Stanczak MA, von Gunten S et al (2018) Targeting sialic acid–Siglec interactions to reverse immune suppression in cancer. *Glycobiology* 28:640–647
3. Ahn JH, Kim AR, Lee C et al (2019): Type 1 Sialidosis Patient With a Novel Deletion Mutation in the NEU1 Gene: Case Report and Literature Review. *Cerebellum* 18:659–664
4. Akinkugbe AA, Garcia DT, Brickhouse TH (2020) Lifestyle risk factor related disparities in oral cancer examination in the U.S: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health* 20:153. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8247-2>
5. Aldossri M et al (2020) Dentists capacity to mitigate the burden of oral cancers in Ontario, Canada. *J Can Dent Assoc* 86:k1
6. Altay M, Karakoç MA, Çakır N et al (2017) Serum total sialic acid level is elevated in hypothyroid patients as an atherosclerotic risk factor. *J Clin Lab Anal* 31(2):e22034. <https://doi.org/10.1002/jcla.22034>
7. Annunziata I, d’Azzo A (2017) Galactosialidosis: historic aspects and overview of investigated and emerging treatment options. *Expert Opin Orphan Drugs* 5:131–141
8. Arndt T (2013) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Carbohydrate-deficient transferrin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
9. Bhairavi N et al (2016) Sialylation: an avenue to target cancer cells. *Pathol Oncol Res* 22(3):443–447. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-0033-6>
10. Broccolini A, Mirabella M (2015) Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta* 1852:644–650
11. Budnik LT, Adam B, Albin M et al (2018) Diagnosis, monitoring and prevention of exposure-related non-communicable diseases in the living and working environment: DiMoPEX-project is designed to determine the impacts of environmental exposure on human health. *J Occup Med Toxicol* 13:6
12. Bundesärztekammer (2014) Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“. *Dtsch Arztebl* 111:A1583–A1618
13. Chaudhari V, Pradeep GL, Prakash N et al (2016) Estimation of salivary sialic acid in oral premalignancy and oral squamous cell carcinoma. *Contemp Clin Dent* 7:451–456
14. Dadhich M, Prabhu V, Pai VR et al (2014) Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Indian J Cancer* 51:214–218
15. Demir SS, Özcan HÇ, Balat Ö et al (2018) Assessment of total sialic acid levels in patients with hyperemesis gravidarum: a preliminary study. *J Obstet Gynaecol* 38:532–535
16. Duffy MJ, Sturgeon CM, Soletormos G et al (2015) Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. *Clin Chem* 61:809–820
17. Eisenhauer C et al (2017) Migrating pleural plaque in a patient with asbestos induced pleural disease: a case report. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 12:25
18. Ernani V, Saba NF (2015) Oral cavity cancer: risk factors, pathology, and management. *Oncology* 89:187–195
19. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP (2019) Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 31:13–29
20. Farhad Mollashahi L, Honarmand M, Nakhaee A et al (2016): Salivary Sialic Acid Levels in Smokeless Tobacco Users. *Int J High Risk Behav Addict* 5:e27969
21. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127:2893–2917
22. Ferreira CR, Gahl WA (2017) Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2:1–71
23. Fuchs S, Parthier K et al (2017) Fostering needs assessment and access to medical rehabilitation for patients with chronic disease and endangered work ability: protocol of a multilevel evaluation on the effectiveness and efficacy of a CME intervention for general practitioners. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 12:21
24. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL et al (2013) Long-term regional control and survival in patients with “low-risk” early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation: the importance of tumor thickness. *Cancer* 119:1168–1176
25. Gerber A, Jäger M, Groneberg DA (2017) Tumor marker in der Vorsorge? *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon* 67:199–200. <https://doi.org/10.1007/s40664-017-0202-4>
26. Gressner AM, Arndt T (2013) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Springer, Berlin, Heidelberg (Sialinsäure, lipidgebundene)
27. Gruszewska E, Cyliw B, Gudowska M et al (2019) The concentration of total sialic acid in chronic hepatitis B and C. *Ann Clin Biochem* 56:118–122
28. Gudowska M, Gruszewska E, Cyliw B et al (2016) Serum sialic acid concentration and content in ApoB-containing lipoproteins in liver diseases. *Clin Lab* 62:1069–1074
29. Hernández-Arteaga AC, de Jesús Zermeño-Nava J, Martínez-Martínez MU et al (2019) Determination of salivary sialic acid through nanotechnology: a useful biomarker for the screening of breast cancer. *Arch Med Res* 50:105–110
30. Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Schmidt M et al (2016) Klinisch-epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland. *Onkologie* 22:61–78
31. Israr M, Gul C, Rehman AU et al (2018) Relationship of lipids, C-reactive protein and sialic acid in the healthy individuals. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 30:213–216
32. Jacob TV, Ramesh M, Murali S et al (2016) A non-invasive study to estimate and compare salivary sialic acid level as tumor marker in patients with

- pre-cancer and oral cancer. *J Cancer Res Ther* 12:634–639
33. Jancik J, Schauer R (1974) Sialic acid—a determinant of the life-time of rabbit erythrocytes. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 355:395–400
 34. Janicik JM, Schauer R, Andres KH et al (1978) Sequestration of neuraminidase-treated erythrocytes. Studies on its topographic, morphologic and immunologic aspects. *Cell Tissue Res* 186:209–226
 35. Kaur J et al (2018) Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer: a review. *Clin Oral Investig* 22(2):633–640
 36. Kerawala C, Roques T, Jeannon JP et al (2016) Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 130:S83–S89
 37. Krishnan K, Balasundaram S (2017) Evaluation of Total and Lipid Bound Sialic Acid in Serum in Oral Leukoplakia. *J Clin Diagn Res* 11:ZC25–ZC27
 38. Kumar M, Nanavati R, Modi TG et al (2016) Oral cancer: etiology and risk factors: a review. *J Cancer Res Ther* 12:458–463
 39. Lachenmeier DW (2008) Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. *J Occup Med Toxicol* 3:26
 40. Langård S, Lee LJ (2011) Methods to recognize work-related cancer in workplaces, the general population, and by experts in the clinic, a Norwegian experience. *J Occup Med Toxicol* 6:24
 41. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF-Register-Nummer: 07/100OL
 42. Li Q et al (2019) Characterization of cell glycocalyx with mass spectrometry methods. *Cells* 8(8):882
 43. Li W, Liu Y, Zheng X et al (2019) Investigation of the potential use of sialic acid as a biomarker for rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 49:224–231
 44. Liang L, Shen Y, Zhang J et al (2018) Identification of breast cancer through spectroscopic analysis of cell-membrane sialic acid expression. *Anal Chim Acta* 1033:148–155
 45. Martinez NN, Lipke M, Robinson J et al (2019): Sialuria: Ninth Patient Described Has a Novel Mutation in GNE. *JIMD Rep* 44:17–21
 46. Mastrangelo G, Carta A, Arici C, Pavanello S, Porru S (2017) An etiologic prediction model incorporating biomarkers to predict the bladder cancer risk associated with occupational exposure to aromatic amines: a pilot study. *J Occup Med Toxicol* 12:23
 47. Montero PH, Patel SG (2015) Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am* 24:491–508
 48. Pal P, Raychowdhury R, Dolai TK et al (2017) Study of arsenic exposure in oral/oropharyngeal carcinoma in West Bengal. *Int J Occup Med Environ Health* 30:271–279
 49. Powers C, Lampel HP (2015) The rubber manufacturing industry: a case report and review of cutaneous exposure and sequelae. *J Occup Med Toxicol* 10:33
 50. Raval GN et al (2003) Evaluation of serum sialic acid, sialyltransferase and sialoproteins in oral cancer. *Oral Dis* 9(3):119–128
 51. Reutter W, Kottgen E, Bauer C, Gerok W (1982) Biological significance of sialic acids. In: Schauer R (Hrsg) *Sialic acids—chemistry, metabolism and function*. Cell biology monographs, Bd. 10. Springer, Wien, S 263–305
 52. Robert Koch-Institut (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016
 53. Yang G et al (2020) Biological functions and analytical strategies of sialic acids in tumor. *Cells* 9(2):273. <https://doi.org/10.3390/cells9020273>