Aus dem Institut für Klinische Chemie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Vorstand: Prof. Dr. med. M. Vogeser

Onkologische Biomarker in der frühzeitigen Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Irene Ertl
aus Dachau

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Klaus Friese Priv. Doz. Dr. med. Hans-Joachim Stemmler
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Petra Stieber
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	04.03.2010

Gewidmet meinen Eltern

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG 1

2 DAS MAMMAKARZINOM 5

2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren 5

2.1.1 Inzidenz und Mortalität 5
2.1.2 Risikofaktoren 6

2.2 Diagnostik 6

2.2.1 Früherkennung 6
2.2.2 Diagnostik bei symptomatischen Patienten 7
2.2.3 Diagnostik bei gesicherter Erkrankung 7

2.3 Pathomorphologie 7

2.3.1 Histologische Klassifikation 7
2.3.2 Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus 9
2.3.3 TNM-Klassifikation und Grading 10

2.4 Prognosefaktoren 12

2.4.1 Klassische Prognosefaktoren 12
2.4.2 Neue Prognosefaktoren 13

2.5 Therapieverfahren 13

2.5.1 Operative Verfahren 14
2.5.2 Radiotherapie 16
2.5.3 Adjuvante systemische Therapie 18

2.6 Nachsorge 21
2.7 Metastasierung und Rezidiv 22

2.7.1 Lokoregionäres Rezidiv 22
2.7.2 Fernmetastasierung 23

2.8 Tumormarker beim Mammakarzinom 24

2.8.1 Tumormarker 24
2.8.2 Einsatzgebiete 27

3 MATERIAL UND METHODEN 30

3.1 Prospektive Beobachtungsstudie 30
3.2 Gesamtkollektiv 30
3.3 Subkollektiv 33
3.4 Tumormarkerbestimmung 36

3.4.1 Blutproben 36
3.4.2 CA 15-3 36
3.4.3 CEA 37
3.4.4 CA 125 37
3.4.5 CYFRA 21-1 38
3.4.6 HER-2/neu shed antigen (HER-2/neu im Serum, sHER-2) 38
3.4.7 LDH 38
3.4.8 CRP 39

3.5 Interpretation der Tumormarker 39
3.5.1 Basiswerte 39
3.5.2 Tumormarkeranstieg 39
3.6 Statistik 40
4 ERGEBNISSE – GESAMTKOLLEKTIV 42
4.1 Vergleich Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen 42
4.1.1 Pathomorphologie 42
4.1.2 Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus 43
4.2 Tumormarker 45
4.2.1 CA 15-3 45
4.2.2 CEA 51
4.2.3 Kombination von CA 15-3 und CEA 56
4.3 Vergleich Patientinnen mit und ohne Anstieg von CEA oder CA 15-3 59
4.3.1 Metastasenanzahl und -lokalisation 60
4.3.2 Pathomorphologie 61
4.3.3 Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus 62
5 ERGEBNISSE – SUBKOLLEKTIV 64
5.1 Ausgangssituation 64
5.2 Tumormarker 67
5.2.1 CA 125 67
5.2.2 CYFRA 21-1 73
5.2.3 HER-2/neu shed antigen (HER-2/neu im Serum, sHER-2) 79
5.2.4 LDH 85
5.2.5 CRP 91
5.2.6 Kombination der untersuchten Tumormarker 97
5.2.7 Zusammenfassung 100
5.3 Vergleich Patientinnen mit und ohne Anstieg der evaluierten Tumormarker 102
5.3.1 Metastasenanzahl und -lokalisation 102
5.3.2 Pathomorphologie 103
5.3.3 Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus 104
6 DISKUSSION 106
7 ZUSAMMENFASSUNG 119
LITERATURVERZEICHNIS 121
ABBILDUNGSVERZEICHNIS 135
TABELLENVERZEICHNIS 137
ANHANG 140

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der weiblichen Bevölkerung in Deutschland (RKI, 2008). Die aktuellen Leitlinien zur Nachsorge empfehlen als regelmäßig durchzuführende Maßnahmen die klinische Untersuchung der Patientin und das ärztliche Gespräch. Zusätzlich wird als als einzige apparative Maßnahme lediglich die Mammographie in bestimmten Intervallen durchgeführt. Weitere bildgebende und labormedizinische Befunde sollten nur dann erhoben werden, wenn die Patientin Symptome zeigt (Kreienberg, 2008).

Dieser Ansatz der symptomorientierten Nachsorge hat aus mehreren Gründen die sogenannte konventionelle Nachsorge, die apparative Untersuchungen in regelmäßigen Abständen vorsah, abgelöst. Letztere wurde unter der Annahme durchgeführt, dass mit Hilfe routinemäßiger, apparativer Untersuchungen Metastasen in einem früheren Stadium mit kleiner Tumorlast und somit besseren Heilungschancen gefunden werden können (Schapira, 1991). Allerdings stellte sich heraus, dass diese regelmäßig durchgeführten apparativen Untersuchungen nur einen kleinen Teil der Patientinnen mit Metastasen entdecken. Die Mehrheit dieser Patientinnen entwickelt Symptome und wird entweder in der körperlichen Untersuchung auffällig oder im Intervall zwischen den routinemäßigen Untersuchungen. Mehrere Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass die routinemäßig durchgeführte Nachsorge ineffektiv und zudem sehr teuer ist. Somit sollte sie zu Gunsten einer symptomorientierten Nachsorge aufgegeben werden, zumindest so lange, bis der Nutzen einer intensiveren Nachsorge nachgewiesen ist. (Holli, 1989; Loomer, 1991; Schapira, 1991)

Diese Empfehlung wird bis heute durch zwei prospektive Studien untermauert, die Ende der 1980er Jahre in Italien durchgeführt wurden. In beiden Untersuchungen wurden über 1000 Patientinnen in eine intensive und eine klinische Nachsorgegruppe randomisiert. Bei beiden Gruppen wurde in regelmäßigen Abständen eine klinische Untersuchung und Anamnese durchgeführt. In der Gruppe mit intensiver Nachsorge erfolgten zusätzlich bildgebende Untersuchungen in bestimmten Intervallen, in einer Studie wurden diese durch eine Laboruntersuchung ergänzt. Nach fünf Jahren Follow-up ergab sich in der Studie der GIVIO kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich des Gesamtüberlebens, metastasenfreien Überlebens und der Lebensqualität (GIVIO, 1994). Auch in der zweiten Studie konnte nach fünf Jahren kein Überlebensvorteil durch intensive Nachsorge gefunden werden, obwohl in der Gruppe mit intensiver Nachsorge die Metastasendiagnose signifikant früher gestellt wurde und mehr isolierte Metastasen gefunden wurden (Rosselli Del Turco, 1994).

Diese Ergebnisse wurden in der Langzeitbetrachtung nach 10 Jahren bestätigt, in der sich kein signifikanter Unterschied im Überleben der zwei Gruppen zeigte (Palli, 1999). Auch eine Metaanalyse dieser beiden Studien sowie eine Untersuchung von Collins et al. kamen zu dem Schluss, dass ein Nachsorgeregime, das aus klinischer Untersuchung, Anamnese und Mammographie besteht, genauso effektiv ist wie intensive Protokolle (Collins, 2004; Rojas, 2005).

Rojas et al. merken jedoch in ihrer Metaanalyse an, dass die beiden italienischen Studien schon fast zwei Jahrzehnte zurückliegen und somit deren Aussagekraft heute eventuell eingeschränkt ist. Beispielsweise waren damals einige der heute gängigen Therapien für das metastasierte Mammakarzinom, wie Herceptin® oder neuere Zytostatika, noch nicht verfügbar (Rojas, 2005). Dies stellen auch Peppercorn et al. fest, die zudem darauf hinweisen, dass in den italienischen Studien auch die heute üblichen bildgebenden Verfahren wie die Kernspintomographie oder das PET-CT noch nicht verfügbar waren (Peppercorn, 2005). Daneben betonen die aktuellen Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms in Deutschland, dass eine individualisierte und risikoadaptierte Nachsorge von Nöten wäre, zu der jedoch bis dato noch keine aussagekräftigen Studien existieren (Kreienberg, 2008). Auch das Tumorzentrum München kommt zu dem Schluss, dass sowohl die heutigen Therapiemöglichkeiten als auch die sensitiveren bildgebenden Verfahren das Potential haben, einen Nutzen für die Patientinnen zu erzielen, und neu evaluiert werden sollten (Janni, 2007).

Daneben kamen in keiner der beiden Studien die Tumormarker CEA und CA 15-3 zum Einsatz, die möglicherweise eine sensitivere Diagnostik erlaubt hätten (Duffy, 2006; Peppercorn, 2005). Diese beiden Tumormarker sind dazu in der Lage, Fernmetastasen zu entdecken, während sie für die Diagnostik eines lokoregionären Rezidivs nicht geeignet sind (ASCO, 1996; Duffy, 2006; Harris, 2007; Molina, 2005). Somit könnten sie die Informationen, die die Bildgebung beim Auftreten von Symptomen liefert, früher, billiger und risikoärmer geben (Cheung, 2000; Molina, 1998b). Durch die potenziell frühere Diagnose ist von einem kleineren Tumorvolumen auszugehen, das eventuell mit einem besseren Therapieansprechen verbunden ist (Legha, 1979).
Es gibt drei Studien, die für einen klinischen Nutzen des Einsatzes von Tumormarkern in der Nachsorge sprechen. Kovner et al. randomisierten in einer prospektiven Pilotstudie Patientinnen ohne klinische oder radiologische Hinweise auf eine Metastasierung, aber mit

einem Anstieg des Tumormarkers MCA in zwei Gruppen. Eine Gruppe erhielt Tamoxifen, die andere wurde nicht behandelt. Nach einem Jahr lag die Rezidivrate in der behandelten Gruppe signifikant niedriger (0% vs. 24,1%). Allerdings konnte dieser Unterschied nach fünf Jahren Follow-up nicht mehr bestätigt werden. (Kovner, 1994; Merimsky, 1997)

Auch Jäger et al. untersuchten in einer prospektiven Pilotstudie, ob eine frühzeitige Behandlung auf der Basis eines Tumormarkeranstiegs das rezidivfreie Überleben positiv beeinflusst. Bei einem Markeranstieg, der nicht bildgebend bestätigt werden konnte, erfolgte die Randomisierung der Patienten in zwei Gruppen, wobei eine Gruppe mit Medroxyprogesteronacetat behandelt wurde und die andere nicht. Nach einem Jahr lag das rezidivfreie Überleben in der behandelten Gruppe deutlich höher (71% vs. 25%). Jäger schlussfolgerte daraus, dass eine frühzeitige Behandlung zum Zeitpunkt des Tumormarkeranstiegs dazu beitragen kann, zumindest das symptomfreie Überleben zu verlängern. (Jäger, 1994a; Krämer, 1997)

Daneben führten Nicolini et al. eine retrospektive Studie durch, in der eine Gruppe von 36 Patienten auf Basis eines Anstiegs der Tumormarker CEA, CA 15-3 oder TPA behandelt wurde. Eine zweite Gruppe von 32 Patienten, die ebenfalls einen Tumormarkeranstieg zeigten, wurde erst bei radiologischer Bestätigung der Progression therapiert. Die früh behandelte Patientengruppe zeigte nach sieben Jahren eine signifikant höhere Überlebensrate (41,7% vs. 18,8% ab Mastektomie). Zudem war in dieser Gruppe auch die Zeitspanne bis zur radiologischen Bestätigung der Metastasierung signifikant länger. Somit könnte laut Nicolini eine frühzeitige, tumormarkergesteuerte Behandlung sowohl die Progression der Erkrankung zur klinisch erkennbaren Metastasierung als auch das Gesamtüberleben positiv beeinflussen. (Nicolini, 2003)

Obwohl diese Studien an kleinen Fallzahlen durchgeführt wurden und eine Bestätigung der Ergebnisse in einer großen, prospektiven Studie wünschenswert wäre, liefern sie doch einen Anhaltspunkt dafür, dass Brustkrebspatientinnen von einer Tumormarkerbestimmung in der Nachsorge profitieren können.

Eine Grundvoraussetzung für den Einsatz von Tumormarkern in der Nachsorge ist jedoch, dass sie eine hohe diagnostische Sicherheit bieten, d.h. dass es möglichst wenige falsch-positive Befunde gibt (hohe Spezifität) und gleichzeitig möglichst viele Patientinnen mit Fernmetastasen entdeckt werden (hohe Sensitivität). Im Rahmen der derzeitig vorherrschenden, grenzwertabhängigen Form der Tumormarkerinterpretation ist aber sowohl

die Sensitivität als auch die Spezifität von Tumormarkern noch immer zu gering, um diese effizient einsetzen zu können (ASCO, 1996; Harris, 2007).

Diese Arbeit soll daher dazu beitragen, einige offene Punkte beim Einsatz von Tumormarkern in der frühzeitigen Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom zu klären. Wesentliches Ziel ist es, eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität von Tumormarkern zu verbinden, um den Patientinnen eine möglichst große diagnostische Sicherheit bieten zu können. Grundlage hierfür stellt eine grenzwertunabhängige Beurteilung der evaluierten Tumormarker im Verlauf dar.

Im Einzelnen ergeben sich daraus die folgenden Fragestellungen:

- Welche Spezifität lässt sich für die evaluierten Tumormarker durch eine kinetikbasierte Interpretation erzielen?
- Welche Sensitivität kann unter diesen Voraussetzungen mit den etablierten Markern CEA und CA 15-3 erreicht werden?
- Welcher der Tumormarker CA 125, CYFRA 21-1, HER-2/neu shed antigen, LDH und CRP eignet sich neben CEA und CA 15-3 zur frühzeitigen Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom?
- Gibt es Markerkombinationen, die die Sensitivität erhöhen, ohne die Spezifität negativ zu beeinflussen?
- In welchen Lokalisationen und in welcher Ausdehnung können Fernmetastasen mit Hilfe von Tumormarkern gefunden werden?
- Unterscheiden sich die pathomorphologischen Eigenschaften des Primärtumors zwischen Patientinnen mit und ohne Tumormarkeranstieg zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung?

2 DAS MAMMAKARZINOM

2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

2.1.1 Inzidenz und Mortalität

Die weltweit häufigste maligne Erkrankung der Frau ist mit einem Anteil von 23% an allen Malignomen das Mammakarzinom. Jährlich treten über eine Million Neuerkrankungen auf. (Parkin, 2005)

Allein in Deutschland erkranken jährlich über 57.000 Frauen an Brustkrebs. Somit leidet etwa jede zehnte deutsche Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 63 Jahren liegt. Der prozentuale Anteil an den geschätzten Krebsneuerkrankungen in Deutschland betrug im Jahr 2004 27,8% (RKI, 2008, Abbildung 1).

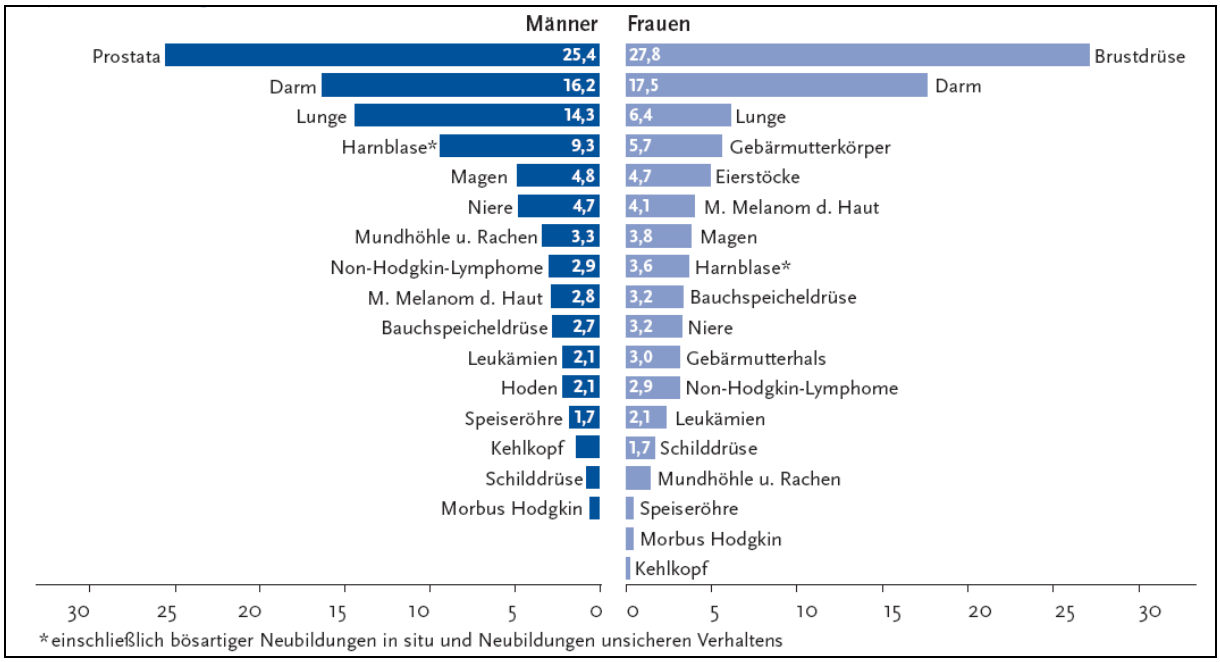

Abbildung 1: Prozentualer Anteil des Mammakarzinoms an der Zahl der geschätzten Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2004 (RKI, 2008).

Bezüglich der Mortalität ist das Mammakarzinom in Deutschland die häufigste Krebstodesursache der weiblichen Bevölkerung. Im Jahr 2002 verstarben 17.780 Frauen an Brustkrebs, was einem Anteil von 17,8 % an den Krebssterbefällen entspricht (RKI, 2008).

Während die Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland seit 1980 zunimmt, ist die Mortalitätsrate seit Mitte der 1990er Jahre leicht rückläufig (RKI, 2008).

Im Gegensatz dazu ist Brustkrebs beim Mann eine Seltenheit, wobei in den westlichen Ländern das Verhältnis erkrankter Männer zu erkrankten Frauen bei circa 1:100 liegt. Die Erkrankung tritt durchschnittlich 10 Jahre später als bei der Frau auf. (Ärzteblatt, 2002)

2.1.2 Risikofaktoren (Janni, 2007)

Das Lebenszeitrisiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, ist für die weibliche Bevölkerung mit 10% allgemein hoch.
Durch die Zugehörigkeit zu bestimmten Risikogruppen steigt es weiter an. Besonders hervorzuheben sind dabei Frauen mit familiärer Belastung. Dies gilt insbesondere, wenn eine Mutation des BRCA1-Gens vorliegt, die bei ca. 0,5% der weiblichen Bevölkerung auftritt. Insgesamt sind genetische Veränderungen für 5-10% aller Mammakarzinome verantwortlich.
Weitere wichtige Risikogruppen sind Frauen im höheren Lebensalter und Frauen, die bereits an einer benignen Erkrankung der Brust oder an Präkanzerosen leiden.
Eine Zusammenfassung gesicherter Risikofaktoren bei Brustkrebs ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Gesicherte Risikofaktoren beim Mammakarzinom (Armstrong, 2000).

Risikofaktor	**Relatives Risiko**
Alter (≥50 vs. ≤50 Jahre)	6,5
Familiäre Belastung	
Verwandtschaft ersten Grades	1,4 – 13,6
Verwandtschaft zweiten Grades	1,5 – 1,8
Alter bei Menarche (<12 vs. ≥ 14 Jahre)	1,2 – 1,5
Alter bei Menopause (≥55 vs. <55 Jahre)	1,5 – 2,0
Alter bei erster Lebendgeburt (>30 vs. <20 Jahre)	1,3 – 2,2
Gutartige Erkrankung der Brust	
Biopsie (jeder Histologiebefund)	1,5 – 1,8
Atypische Hyperplasie	4,0 – 4,4
Hormonersatztherapie	1,0 – 1,5

2.2 Diagnostik

2.2.1 Früherkennung (Janni, 2007)

Die wesentlichen Elemente der Mammakarzinomdiagnostik im Rahmen der Krebsfrüherkennung sind Selbstuntersuchung der Brust, ärztliche Tastuntersuchung und die Mammographie. Die Tastuntersuchung von Brust und Lymphabflussgebieten sind Bestandteil des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms für Frauen ab 30 Jahren, die Screening-

Mammographie im Intervall von zwei Jahren wurde für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr in Deutschland im Jahr 2004 gesetzlich verankert.
Dabei ist lediglich für die Mammographie als Einzelmethode eine Senkung der Mortalität – und damit der Nutzen – bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr nachgewiesen.

2.2.2 Diagnostik bei symptomatischen Patienten (Kreienberg, 2008; Janni, 2007)

Bei jeder suspekten Brustveränderung ist eine klinische Untersuchung, eine Mammographie sowie eine Mammasonographie durchzuführen.
Die Mammographie sollte bei jeder Patientin sowohl im kraniokaudalen, als auch im schräg/obliquen Strahlengang durchgeführt werden. Wichtige mammographische Hinweise auf ein Karzinom sind Mikroverkalkungen und Verdichtungen (Schulz-Wendtland, 2004).
Die Mammasonographie sollte als komplementäres Verfahren durchgeführt werden, da sie es ermöglicht, 10-40% der mammographisch okkulten Karzinome zu entdecken. Dabei steigt ihre Sensitivität mit zunehmender Dichte des Drüsenkörpers an, so dass die Sonographie vor allem bei prämenopausalen Frauen eine wichtige Rolle spielt.
Bei Verdacht auf multizentrische Tumoren kann die Kernspintomographie als ergänzendes diagnostisches Verfahren hilfreich sein.
Letztlich muss die Dignität einer verdächtigen Mammaläsion immer mittels Biopsie geklärt werden.

2.2.3 Diagnostik bei gesicherter Erkrankung (Kreienberg, 2008)

Alle Patientinnen mit einem Mammakarzinom sollten bezüglich der Tumorausbreitung vollständig klinisch untersucht werden. Des Weiteren sollte eine Einteilung nach dem TNM-System der UICC erfolgen und eine Mammographie der Gegenseite durchgeführt werden.
Zur Festlegung der Ausgangssituation wird, insbesondere vor Einleitung einer systemischen Primärtherapie, die Abklärung einer metastatischen Ausbreitung der Erkrankung mittels Röntgen-Thorax, Lebersonographie, Skelettszintigraphie und Blutbilduntersuchung empfohlen.

2.3 Pathomorphologie

2.3.1 Histologische Klassifikation (Böcker, 2004; Janni, 2007)

Das Mammakarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor des Brustdrüsenparenchyms, das eine heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen bildet. 50% der Karzinome entstehen im äußeren oberen Quadranten der Brustdrüse, je 10% in den restlichen Quadranten und 20% im

Mammillenbereich. Die histologische Klassifikation erfolgt gemäß der Einteilung der WHO (WHO, 2003) und wird im folgenden näher beschrieben.

2.3.1.1 Carcinoma in situ

Das Carcinoma in situ ist charakterisiert durch neoplastische Proliferationen von malignen epithelialen Zellen innerhalb der duktal-lobulären Drüsenschläuche. Gemeinsames Merkmal aller In-situ-Karzinome ist die intakte Basalmembran und somit der fehlende Nachweis einer Stromainvasion. Die Diagnose eines Carcinoma in situ wird auf Grund verbesserter Früherkennungsmaßnahmen zunehmend häufiger gestellt, in Ländern mit Screening-Programmen macht sie 15-20% aller durch die Programme erfassten Läsionen aus.
Die In-situ-Karzinome lassen sich nochmals unterscheiden in das duktale Carcinoma in situ, das etwa 95% dieser Karzinome ausmacht, und die lobuläre Neoplasie, die einen Anteil von etwa 5% an allen In-situ-Karzinomen hat. Während die lobuläre Neoplasie mit einem erhöhten Risiko, an einem invasiven Karzinom zu erkranken, verbunden ist, stellt das duktale Carcinoma in situ selbst eine präkanzeröse Läsion dar.

2.3.1.2 Invasive Karzinome

Den weitaus größten Anteil an den invasiven Mammakarzinomen hat mit 40-75% das invasiv duktale Karzinom, gefolgt vom invasiv lobulären Karzinom mit 5-15%. Daneben existieren zahlreiche weitere Formen mit einer wesentlich geringeren Häufigkeit.

Invasiv duktales Karzinom

Die Gruppe der invasiv duktalen Karzinome weist keine speziellen histologischen Merkmale auf und wird somit als „nicht weiter spezifizierbar“ (NOS = not otherwise specified) bezeichnet. Die Tumorzellen bilden unterschiedlich breite, kohäsiv wachsende Komplexe mit unterschiedlicher glandulärer Differenzierung.
Eine Untergruppe stellen die invasiv duktalen Karzinome mit intraduktaler Komponente dar. Hierbei stellt ein hoher DCIS-Anteil des Karzinoms, der über die Grenzen des invasiven Karzinoms hinausreicht, bei einer brusterhaltenden Therapie einen Risikofaktor für ein Lokalrezidiv dar.

Invasiv lobuläres Karzinom

Das invasiv lobuläre Karzinom zeichnet sich durch die Proliferation non-kohäsiver Zellen aus. Diese liegen entweder in einer Reihe hintereinander und bilden das sog. Gänsemarschmuster oder finden sich einzeln verstreut. Ein typisches Merkmal des invasiv lobulären Karzinoms ist der Verlust der E-Cadherin-Expression. Zudem ist es in der Regel mit einer lobulären Neoplasie assoziiert.

2.3.2 Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus

2.3.2.1 Hormonrezeptorstatus

Hormone wie Östrogen und Progesteron wirken über zelluläre Hormonrezeptoren wachstumsstimulierend. Da das Vorhandensein des Östrogen-, oder Progesteronrezeptors eine wichtige Rolle für die Therapieentscheidung beim Mammakarzinom spielt, wird beim invasiven Mammakarzinom heute grundsätzlich der Gehalt an Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) bestimmt (Goldhirsch, 2003). Dies wird in der Regel am Paraffinmaterial des Primärtumors immunhistochemisch durchgeführt. Als Ergebnis wird der Prozentsatz der positiven Tumorzellkerne für den jeweiligen Rezeptor angegeben. Derzeit ist jedoch noch nicht klar, ab welchem prozentualen Wert von einem sicheren Ansprechen auf eine endokrine Therapie auszugehen ist. Im Moment wird die Grenze bei mindestens 10% positiver Zellkerne gezogen. Bei einem Prozentsatz von 0% ist der Tumor als hormonunsensibel, bei Werten größer 0% und kleiner 10% als fraglich hormonsensibel einzustufen. (Janni, 2007)

In Deutschland ist es üblich, zusätzlich den immunreaktiven Score (IRS) nach Remmele und Stegner (Remmele, 1987) anzugeben. Dabei werden die Werte für die Färbeintensität (keine bis starke Färbereaktion, Score 0 bis 3) mit dem Prozentsatz positiver Zellen (keine bis mehr als 80% der Zellkerne positiv, Score 0 bis 4) multipliziert, so dass sich ein Scorewert zwischen 0 und 12 ergibt.

2.3.2.2 HER-2/neu-Gewebestatus (Janni, 2007)

Das HER-2/neu-Onkogen befindet sich auf Chromosom 17 und codiert einen transmembranären Wachstumsfaktorrezeptor vom Tyrosinkinase-Typ.

Bei ca. 25% der invasiven Mammakarzinome liegt eine Überexpression dieses Onkoproteins vor, die meist auf eine Amplifikation des HER-2/neu-Gens zurückzuführen ist. Die Bestimmung des HER-2/neu-Gewebestatus gewann an Bedeutung, als der humanisierte Antikörper Trastuzumab (Herceptin®), dessen Zielmolekül das HER-2/neu-Onkoprotein ist, für die Therapie des metastasierten Mammakarzinom und im Jahr 2006 auch in der adjuvanten Situation zugelassen wurde. Hiermit ist es möglich, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die von einer Therapie mit Trastuzumab profitieren können. Die Bedeutung der HER-2/neu-Überexpression als Prädiktor für das Ansprechen konventioneller adjuvanter Therapien ist noch nicht abschließend geklärt.

Die Bestimmung des HER-2/neu-Gewebestatus erfolgt in der Regel mittels immun-histochemischer Tests (IH), die eine Proteinüberexpression nachweisen. Bei negativem (0/1+)

oder stark positivem (3+) Reaktionsausfall ist die immunhistochemische Testung ausreichend, bei schwach positivem (2+) Reaktionsausfall sollte zusätzlich eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt werden, um die Frage der Genamplifikation zu klären.

2.3.3 TNM-Klassifikation und Grading

Die Klassifikation des Mammakarzinoms erfolgt gemäß dem von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) eingeführten TNM-System (siehe Tabelle 2). Dieses beschreibt die anatomische Ausdehnung eines Tumors, wobei die lokale Ausbreitung des Primärtumors (T), die regionäre Lymphknotenmetastasierung (N) und die hämatogene Fernmetastasierung (M) berücksichtigt werden. Des Weiteren wird die klinische oder prätherapeutische Einteilung (cTNM) von der pathologischen oder posttherapeutischen Einteilung (pTNM) unterschieden.
Entsprechend der TNM-Klassifikation kann eine pT- Klassifikation nur durchgeführt werden, wenn die Resektionsränder tumorfrei (R0) oder nur mikroskopisch (R1) befallen sind.
Um eine pN-Klassifikation vornehmen zu können, müssen mindestens die unteren axillären Lymphknoten (Level I) entfernt werden, wobei sechs oder mehr Lymphknoten nachgewiesen werden müssen. Für eine Level II-Untersuchung werden mindestens 10 Lymphknoten gefordert. Basiert die Klassifikation allein auf der Untersuchung eines Sentinellymphknotens, muss dies durch den Zusatz (sn) gekennzeichnet werden. (UICC, 2002)

Tabelle 2: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms nach UICC (UICC, 2002).

pT – Primärtumor	
pT X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT 0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pTis (DCIS)	duktales Carcinoma in situ
pTis (LCIS)	lobuläres Carcinoma in situ
pTis (Paget)	Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor
pT 1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
pT 1mic	Mikroinvasion ≤ 0,1 cm in größter Ausdehnung
pT 1a	> 0,1 cm und ≤ 0,5 cm in größter Ausdehung
pT 1b	> 0,5 cm und ≤ 1 cm in größter Ausdehnung
p T1c	> 1 cm und ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
pT 2	Tumor > 2 cm und ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
pT 3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
pT 4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT 4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT 4b	mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT 4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT 4d	entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
pN – Regionäre Lymphknoten	
pN X	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN 0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN 1mi	Mikrometastase (> 0,2 mm und ≤ 2 mm in max. Ausdehnung)
pN 1	pN 1a oder pN 1b oder pN 1c
pN 1a	Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine > 2 mm in max. Ausdehnung.
pN 1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.
pN 1c	Metastasen in 1-3 ipsilateralen Lymphknoten und ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.
pN 2	pN 2a oder pN 2b
pN 2a	Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine > 2 mm in max. Ausdehnung.
pN 2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne
pN 3	pN 3a oder pN 3b oder pN 3c
pN 3a	Metastase(n) in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine > 2 cm in max. Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN 3b	Metastase(n) in klinisch erkennbarem(en) Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von ≥ 1 axillären Lymphknotenmetastase; oder Metastasen in > 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Sentinellymphknoten-Dissektion, aber nicht klinisch erkennbar.
pN 3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.
pM – Fernmetastasen	
pM X	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM 0	keine Fernmetastasen
pM 1	Fernmetastasen

Entsprechend der TNM-Klassifikation erfolgt die Einteilung des Mammakarzinoms in fünf Stadien, die in Tabelle 3 dargestellt werden.

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC (UICC, 2002).

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Gemäß der WHO erfolgt das histologische Grading der invasiven Mammakarzinome entsprechend dem Vorschlag von Bloom und Richardson in der Modifikation nach Elston und Ellis (Elston, 1991). Demnach unterscheidet man gut differenzierte Tumore (G1) mit geringem Malignitätsgrad, mäßig differenzierte Tumore (G2) mit mäßigem Malignitätsgrad und schlecht differenzierte Tumore (G3) mit hohem Malignitätsgrad. Die in diese Bewertung einfließenden Kriterien sind Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate. (Janni, 2007)

2.4 Prognosefaktoren

Unter Prognosefaktoren versteht man bestimmte Eigenschaften des Tumors zum Zeitpunkt der Primärtherapie, die es erlauben, den weiteren Krankheitsverlauf und somit das individuelle Rezidiv- und Sterberisiko möglichst genau vorherzusagen. Davon abzugrenzen sind die sogenannten prädiktiven Faktoren, die es ermöglichen, das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie abzuschätzen.

2.4.1 Klassische Prognosefaktoren (Harbeck, 2002)

Es gibt nur wenige Prognosefaktoren, die eine gesicherte klinische Relevanz besitzen und somit bei allen Mammakarzinompatientinnen bestimmt werden sollten.

Der *axilläre Lymphknotenstatus* ist der aussagekräftigste prognostische Faktor. Hierbei korreliert sowohl die Tatsache, ob überhaupt ein Befall der Lymphknoten vorliegt, als auch

die Anzahl der befallenen Lymphknoten mit dem Rezidivrisiko. Auch die *Tumorgröße* zählt zu den gesicherten Prognosefaktoren, wobei Tumoren, die kleiner als 1 cm sind, mit einer sehr guten Prognose einhergehen. Von den morphologischen Kriterien haben sowohl der *histologische Typ* als auch das *Grading* des Tumors prognostische Aussagekraft. Dabei sind einige seltene histologische Subtypen wie das tubuläre oder das muzinöse Karzinom mit einer guten Prognose verbunden. Des Weiteren gehen sehr gut differenzierte (G1) Karzinome mit einer wesentlich besseren Prognose einher als schlecht differenzierte (G3). Zudem besitzt auch das *Alter* der Patientin prognostischen Wert, wobei sehr junge Patientinnen (<35 Jahre) eine schlechte Prognose haben. Was den prognostischen Wert des *Steroidhormonrezeptor-Status* betrifft, ist dieser stark zeitabhängig. Initial haben rezeptorpositive Patientinnen eine wesentlich bessere Prognose als rezeptornegative Patientinnen, diese gleicht sich jedoch im Laufe der Zeit an. Daneben besitzt der Steroidhormonrezeptor-Status eine wesentliche prädiktive Aussagekraft bezüglich des Ansprechens auf eine Hormontherapie. Die prognostische Aussagekraft des *HER-2/neu-Onkoproteins* ist noch nicht abschließend geklärt, allerdings hat es eine wesentliche prädiktive Bedeutung bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie mit Trastuzumab.

2.4.2 Neue Prognosefaktoren (Harbeck, 2002; Janni, 2007)

Neben den gesicherten, „klassischen“ Prognosefaktoren werden weit über 100 zusätzliche Faktoren für den klinischen Einsatz diskutiert, die sich mit morphologischen, zellkinetischen, biochemischen und genetischen Aspekten beschäftigen. Hierbei ist jedoch nur bei wenigen Faktoren der klinische Nutzen durch entsprechende Studien nachgewiesen.

Der Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp *uPA* und sein Inhibitor *PAI-1* spielen eine wesentliche Rolle für die Invasions- und Metastasierungsfähigkeit von Tumorzellen. Eine hohe Konzentration von uPA und/oder PAI-1 korreliert mit einer schlechten Prognose. Auch der *immunzytochemische Nachweis disseminierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark* scheint mit einer schlechten Prognose einherzugehen, wird aber noch nicht zum routinemäßigen Einsatz empfohlen.

Die klinische Bedeutung weiterer neuer Prognosefaktoren wie z. B. tumorassoziierter Proteolysefaktoren (z.B. Kathepsine, Matrixmetalloproteinasen) oder zellkinetischer Parameter (z.B. S-Phase, Ploidie, Ki-67, MIB1, PCNA) ist noch nicht hinreichend geklärt.

2.5 Therapieverfahren

Ziel der Therapie beim nicht fortgeschrittenen, primären Mammakarzinom ist die Heilung der Patientin. Wesentlicher Bestandteil dieser Therapie ist die komplette Tumorexstirpation. Diese

wird, in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, durch eine Strahlenbehandlung und eine adjuvante systemische Chemo- und/oder Hormontherapie ergänzt. Im Folgenden wird ein Überblick über die verschiedenen Therapiemodalitäten gegeben.

2.5.1 Operative Verfahren (Kreienberg, 2008; Janni, 2007)

Die Behandlung des primären Mammakarzinoms basiert auf der operativen Entfernung des Tumors. Dabei hängt das gewählte Operationsverfahren sowohl vom histopathologischen Befund als auch vom Wunsch der Patientin ab. Prinzipiell stehen zwei Operationsmethoden zur Verfügung, nämlich die brusterhaltende Therapie und die modifiziert radikale Mastektomie.

2.5.1.1 Brusterhaltende Therapie (BET)

Etwa 70% der Patientinnen kommen für die brusterhaltende Therapie, die mittlerweile das Standardoperationsverfahren ist, in Betracht. Ziel hierbei ist es, die Brust der Patientin mit möglichst intaktem Erscheinungsbild und möglichst normaler Konsistenz zu erhalten, wobei die lokale Tumorkontrolle und somit die Heilungschance nicht gefährdet werden darf. Daher wird bei der brusterhaltenden Behandlung in der Regel der Tumor durch Tumorektomie, Segmentresektion oder Quadrantenresektion entfernt. Zusätzlich erfolgt eine Bestrahlung des Restgewebes der Brust und eine axilläre Lymphonodektomie oder Sentinel-Lymphknotenentfernung.
Wenn bestimmte klinische und histologische Parameter berücksichtigt werden, ist das Überleben bei brusterhaltender Therapie in Kombination mit nachfolgender Bestrahlung mindestens gleichwertig zur alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (EBCTCG, 1995; Fisher, 2002; Veronesi, 2002; Wald, 1995; Weaver, 2000).
In Tabelle 4 werden die Indikationen und Kontraindikationen für die brusterhaltende Therapie dargestellt.

Tabelle 4: Indikationen und Kontraindikationen der brusterhaltenden Therapie.

Indikationen	Kontraindikationen
lokal begrenzte, nicht invasive Karzinome	ungünstige Relation von Tumorgröße zu Brust-volumen
invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen	inkomplette Tumorentfernung auch nach (evtl. mehrmaliger) Nachresektion
invasive Karzinome mit intraduktaler Begleit-komponente, wenn die Resektionsränder im Gesunden verlaufen	Kontraindikationen einer Bestrahlung (z.B. Wunsch der Patientin/technisch nicht möglich)
	inflammatorisches Karzinom
	multizentrisches Karzinom

2.5.1.2 Modifiziert radikale Mastektomie (MRM)

Die modifiziert radikale Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn eine brusterhaltende Therapie nicht möglich ist. Dies ist bei ca. 30% der Patientinnen der Fall. Hierbei wird der gesamte Brustdrüsenkörper sowie die Pektoralisfaszie entfernt, die Pektoralismuskulatur hingegen bleibt erhalten. Da die Entfernung der gesamten Brust eine schwere psychische Belastung für viele Frauen darstellt, müssen diese umfassend über die Möglichkeiten einer Wiederherstellung der Brust durch plastisch-rekonstruktive Verfahren informiert werden. Eine Wiederherstellung der Brust kann sofort oder im Intervall durchgeführt werden.

Tabelle 5 liefert eine Übersicht über Indikationen zur modifziert radikalen Mastektomie.

Tabelle 5: Indikationen zur modifiziert radikalen Mastektomie.

Indikationen
diffuse ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ
ausgedehntes assoziiertes intraduktales Karzinom > 4-5 cm
multizentrisches Karzinom entsprechend der Definition nach Faverly (Faverly, 1994)
inkomplette Tumorentfernung, auch nach Nachexzision
inflammatorisches Karzinom
keine Nachbestrahlung möglich/Ablehnung der Nachbestrahlung durch die Patientin
Wunsch der aufgeklärten Patientin

2.5.1.3 Operative Therapie der Axilla

Die Entfernung der axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom dient zum einen der Tumorklassifikation und Prognoseabschätzung, zum anderen aber auch der lokalen Tumorkontrolle.

Die klassische axilläre Lymphonodektomie umfasst eine Ausräumung der Lymphknoten von Level I und II, wobei mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden sollten. Diese Therapie ist jedoch mit einer erheblichen postoperativen Morbidität im Schulter-Arm-Bereich verbunden. Ca. 40% der Patientinnen leiden unter Lymphödemen, chronischen Schmerzsyndromen, Dysästhesien und Bewegungseinschränkungen des betroffenen Armes.

Daher wird mittlerweile unter der Voraussetzung einer geeigneten Patientenselektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung die Sentinel-Lymphknotenentfernung als bevorzugtes Verfahren zum axillären Staging eingesetzt. Diese stellt ein minimal-invasives Operationsverfahren dar, mit dessen Hilfe sich die postoperative Morbidität deutlich verringern lässt, ohne die Staginggenauigkeit und die lokale Tumorkontrolle einzuschränken. Man beschränkt sich hierbei auf die Entnahme eines (oder weniger) sog. Wächterlymphknoten, das heißt derjenigen Lymphknoten, die als erste das Mammakarzinom drainieren und somit die höchste Wahrscheinlichkeit für einen Tumorbefall aufweisen.

Falls es klinisch oder sonografisch befallene Lymphknoten gibt oder ein positiver Sentinel-Lymphknoten vorliegt, gilt weiterhin die axilläre Lymphonodektomie der Lymphknoten von Level I und II als Verfahren der Wahl.

2.5.2 Radiotherapie (Kreienberg, 2008)

Die Ziele der Strahlentherapie beim primären Mammakarzinom sind zum einen eine verbesserte lokale Tumorkontrolle, wodurch das Lokalrezidivrisiko nachweislich gesenkt wird, und zum anderen die Verhinderung einer sekundären Fernmetastasierung als Folge eines Rezidivs. Beides trägt zur Erhöhung der Überlebenschance bei.

Bei einer brusterhaltenden Operation ist die Nachbestrahlung bei allen Karzinomen indiziert. Dadurch wird das Risiko eines Lokalrezidivs von 30-40% ohne Bestrahlung auf 5-10% reduziert (EBCTCG, 1995; EBCTCG, 2000). Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung besteht in der gesamten verbliebenen Brust einschließlich der angrenzenden Thoraxwand. Die eingesetzte Dosis beträgt 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy). Eine weitere Senkung der Rezidivrate, besonders bei Frauen mit hohem Risiko, kann durch eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) erzielt werden.

Auch nach einer Mastektomie trägt die Radiotherapie zur Senkung des Lokalrezidivrisikos bei. Bei Risikopatientinnen kann die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um bis zu 10% erhöht werden (Katz, 2001a; Katz 2001b; Recht, 2001). Indikationen zur Nachbestrahlung sind hierbei eine nicht ausreichende Resektion im Gesunden (R1 oder R2), ein axillärer Lymphknotenbefall mit mehr als 3 positiven Lymphknoten und Karzinome mit einer Größe von mindestens 5 cm (pT3 oder pT4).

2.5.3 Adjuvante systemische Therapie

Die adjuvante systemische Hormon- und Chemotherapie ist mittlerweile ein fester Bestandteil der Therapie des primären, nicht metastasierten Mammakarzinoms. Große Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group heben die Bedeutung der adjuvanten Therapie zur Verhinderung von Rezidiven und Todesfällen hervor (EBCTCG, 2005).

Die Indikation zur adjuvanten Systemtherapie sollte ausgehend vom individuellen Metastasierungsrisiko der betroffenen Patientin gestellt werden. Entsprechend den Empfehlungen der Konsensus-Konferenzen von St. Gallen aus den Jahren 2005 und 2007 (Goldhirsch, 2005; Goldhirsch, 2007) unterscheidet man drei Risikogruppen, die zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen führen und in Tabelle 6 dargestellt sind.

Tabelle 6: Risikogruppen und Therapieempfehlungen (nach: Goldhirsch, 2007).

<table>
<tr><th>„Low risk“
(niedriges Risiko)</th><th>„Intermediate risk“
(mittleres/normales Risiko)</th><th>„High risk“
(hohes Risiko)</th></tr>
<tr><td>nodal-negativ und <u>alle</u> folgenden Kriterien:
pT ≤ 2 cm
G 1
keine Gefäßinvasion
(frgl.) hormonsensibel
HER2 negativ
Alter ≥ 35 Jahre</td><td>nodal-negativ und <u>mind.</u> eines der folgenden Kriterien:
pT > 2 cm
G 2-3
peritumorale Gefäßinvasion
nicht hormonsensibel
HER2 positiv
Alter < 35 Jahre
oder:
nodal-positiv (1-3 LK-Metastasen) und
(frgl.) hormosensibel und
HER2 negativ</td><td>nodal-positiv (1-3 LK-Metastasen) und
nicht hormonsensibel oder
HER2 positiv
oder:
nodal-positiv (≥ 4 LK-Metastasen)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Allgemeine Therapieempfehlung</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Endokrine Therapie oder keine Therapie</td><td><u>sicher hormonsensibel:</u>
endokrine Therapie oder Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie
<u>fraglich hormonsensibel:</u>
Chemotherapie, evtl. gefolgt von endokriner Therapie</td><td><u>sicher (und frgl.) hormonsensibel:</u>
Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>nicht hormonsensibel (ER- und PR-):</u> Chemotherapie
<u>HER2 positiv (ICH 3+ oder FISH positiv):</u> Trastuzumab</td></tr>
</table>

2.5.3.1 Endokrine Therapie (Kreienberg, 2008; Janni, 2007)

Eine adjuvante endokrine Therapie ist grundsätzlich bei allen Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus indiziert, wobei der Menopausenstatus und eine eventuell durchzuführende Chemotherapie keine Rolle spielen. Bei zusätzlich durchgeführter Chemotherapie sollte die antihormonelle Therapie im Anschluss daran begonnen werden.

Bei postmenopausalen Patientinnen bestand die Standardtherapie lange in einer Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen über fünf Jahre, da diese sowohl das Risiko für Rückfälle als auch die Anzahl der Todesfälle signifikant reduziert (EBCTCG, 2005). Da jedoch bei postmenopausalen Frauen die modernen Aromatasehemmer diesem Medikament überlegen sind, sollte die Tamoxifentherapie durch diese ergänzt oder ersetzt werden.

Bei prämenopausalen, hormonsensiblen Patientinnen stellt neben der endokrinen Therapie und der Chemotherapie die Ovarialsuppression eine wirksame adjuvante Behandlungsmethode dar. Diese kann zum einen reversibel mittels GnRH-Analoga, zum anderen irreversibel mittels beidseitiger Adnexektomie oder Radiomenolyse erzielt werden. Derzeit wird für diese Patientinnengruppe als Standardtherapie die Kombination von Chemo- und endokriner Therapie empfohlen. Falls eine Chemotherapie nicht durchgeführt werden kann, stellt die Ovarialsuppression in Kombination mit der endokrinen Therapie eine Alternative dar.

2.5.3.2 Chemotherapie (Kreienberg, 2008)

Ebenso wie für die endokrine Therapie wurde auch für die adjuvante Chemotherapie ein Effekt auf das Rezidiv- und Sterberisiko durch die EBCTCG belegt. Die positive Wirkung ist bei Frauen unter 50 Jahren am stärksten, konnte jedoch auch bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden (EBCTCG, 1998; EBCTCG, 2005).

Als generelle Indikation für eine adjuvante Chemotherapie gilt ein negativer Hormonrezeptorstatus. Weitere Kriterien sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Als Standardschema wird derzeit eine anthrazyklinhaltige Dreierkombination eingesetzt, bei Frauen mit positivem Lymphknotenbefall empfiehlt sich der Einsatz eines taxanhaltigen Schemas. Eine Auswahl derzeit gebräuchlicher Chemotherapieschemata ist in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Auswahl derzeit gebräuchlicher Chemotherapieschemata (Janni, 2007).

Schema	Medikamente	Zyklen
Schemata der ersten Wahl		
FEC bzw. FAC	5-Fluorouracil Epirubicin bzw. Doxorubicin Cyclophosphamid	6 Zyklen
FEC-DOC	5-Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid danach: Docetaxel	3 Zyklen 3 Zyklen
TAC	Docetaxel Doxorubicin Cyclophosphamid	6 Zyklen
AC/T bzw. EC/T	Doxorubicin bzw. Epirubicin Cyclophosphamid danach: Paclitaxel	4 Zyklen 4 Zyklen
Schemata der zweiten Wahl		
EC bzw. AC	Epirubicin bzw. Doxorubicin Cyclophosphamid	4 Zyklen
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	6 Zyklen
EC/CMF bzw. E/CMF bzw. A/CMF	Epirubicin und Cyclophosphamid danach: CMF	4 Zyklen 3 Zyklen

Neben dem Einsatz der Chemotherapie in der adjuvanten Situation kann diese auch im Rahmen einer primär systemischen Therapie angewendet werden. Hierbei ist sie die Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder primär inoperablem Mammakarzinom. Ziel der Behandlung ist es, die Operabilität des Tumors zu erreichen bzw. bei Patientinnen, die eine Mastektomie benötigen, aber eine brusterhaltende Therapie wünschen, diese zu ermöglichen.

Daneben kann auch die endokrine Therapie als primär systemische Therapie zur Anwendung kommen. Hierfür kommen vor allem postmenopausale Frauen mit positivem Hormonrezeptorstatus, bei denen Chemotherapie und/oder Operation kontraindiziert sind, in Frage.

2.5.3.3 Trastuzumab (Herceptin®) (Baselga, 2006; Janni, 2007; Kreienberg, 2008)

Der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) in Kombination mit Chemotherapie in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms hat sich seit längerem bewährt. In mehreren großen klinischen Studien wurde daraufhin die Verwendung von Trastuzumab, ebenfalls in Kombination mit verschiedenen Chemotherapieschemata, in der adjuvanten Therapie HER-2/neu-positiver Patientinnen erprobt (Joensuu, 2006; Romond, 2005; Slamon, 2006; Smith, 2007). Auch wenn Langzeitergebnisse noch ausstehen und Fragen bezüglich des optimalen Regimes und der idealen Behandlungsdauer noch offen sind, zeigen bisherige Ergebnisse dieser Studien eine hochsignifikante Reduktion des Rezidivrisikos. Des Weiteren wurde bei einjähriger Trastuzumabgabe auch eine signfikante Senkung des Mortalitätsrisikos festgestellt. Daher wird mittlerweile für HER-2/neu-positive Patientinnen eine einjährige adjuvante Therapie mit Trastuzumab simultan zu einer taxan- oder sequentiell zu einer anthrazyklinhaltigen adjuvanten Chemotherapie empfohlen. Voraussetzung hierfür ist zum einen eine qualitätsgesicherte Bestimmung des HER-2/neu-Status und zum anderen eine adäquate linksventrikuläre Herzfunktion, deren Überwachung auch während der Therapie erfolgen muss.

2.6 Nachsorge

Inhalt der Nachsorge, die sich an die Primärtherapie des Mammakarzinoms anschließt, ist die Früherkennung und Behandlung von Therapiefolgen, kontralateralen Karzinomen, lokoregionären Rezidiven, Fernmetastasen und Zweittumoren, sowie die Steuerung der adjuvanten Therapie, die psychotherapeutische Betreuung und die sozialmedizinische Überwachung der Patientin. Die Nachsorge ist mindestens über einen Zeitraum von 10 Jahren durchzuführen.

Bei symptomfreien Patientinnen besteht die Nachsorge aus ausführlicher ärztlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung, ergänzt durch die Selbstuntersuchung der Patientin. Daneben können besondere Untersuchungen aufgrund der Gabe bestimmter Medikamente wie Tamoxifen nötig werden. Die Patientin sollte motiviert werden, bei jeder Veränderung oder neu aufgetretenen Symptomen sofort ihren Arzt aufzusuchen. (Janni, 2007)

Bei asymptomatischen Patientinnen erfolgt keine routinemäßige Suche nach Fernmetastasen. Derzeit gibt es noch keine prospektiven, randomisierten Studien zum Nutzen einer risikoadaptierten Nachsorge oder zur Integration neuer bildgebender (z. B. PET-CT) und diagnostischer (z. B. Untersuchung auf zirkulierende Tumorzellen) Verfahren in die Nachsorge. Daher sind Laboruntersuchungen und apparative bildgebende Diagnostik – mit

Ausnahme der Mammographie – nur bei klinischem oder anamnestischen Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung einzusetzen. Somit wird auch der Einsatz von Tumormarkern zur Entdeckung von Metastasen aktuell nicht empfohlen. (Kreienberg, 2008)
Einen Überblick über die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Nachsorgeempfehlungen Mammakarzinom (nach: Janni, 2007).

Klinische Nachsorge			
Jahre nach Primärtherapie	1 - 2	3 - 5	6 – 10
Anamnese, körperliche Untersuchung, Aufklärung/Information	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Selbstuntersuchung	monatlich		
Laboruntersuchungen/Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (außer Mammographie)	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen		
Mammographie (ggf. mit Sonographie bei unklarem Mammographiebefund/dichtem Drüsenkörper und zur Axilladarstellung)			
Jahre nach Primärtherapie	1 - 3	4 und weitere Jahre	
Brusterhaltende Operation			
befallene Brust	halbjährlich	jährlich	
kontralaterale Brust	jährlich		
Mastektomie			
kontralaterale Brust	jährlich		

2.7 Metastasierung und Rezidiv (Janni, 2007; Kreienberg, 2008)

2.7.1 Lokoregionäres Rezidiv

Unter einem lokoregionären Rezidiv versteht man ein erneutes Auftreten des Mammakarzinoms im Bereich der ipsilateralen Brust, der ipsilateralen Thoraxwand einschließlich der darüberliegenden Haut, der regionalen Lymphknoten von Axilla, Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße.
Nach einer brusterhaltenden Therapie und Bestrahlung treten lokoregionäre Rezidive mit einer Häufigkeit von 5-10% in den ersten 10 Jahren auf, nach Mastektomie kommt es in 2-20% der Fälle zum Rezidiv im Bereich der Thoraxwand. (Haffty, 1991)
Tritt ein lokoregionäres Rezidiv auf, gelten weiterhin die primären Prognosefaktoren. Es gibt jedoch einen Unterschied zwischen frühen Rezidiven (<2 Jahre nach Primärdiagnose) und späten Rezidiven (>2 Jahre nach Primärdiagnose). Frühe Rezidive sind mit einer schlechteren

Heilungsrate und einer höheren Zweitrezidiv- und Fernmetastasierungsrate verbunden als späte.
Der überwiegende Anteil der lokoregionären Rezidive kann mit kurativer Zielsetzung behandelt werden. Wesentliche Bestandteile der Therapie sind die komplette operative Tumorexzision und die Radiotherapie (siehe Abschnitt 2.5.1 und 2.5.2).

2.7.2 Fernmetastasierung

Nach wie vor gilt das metastasierte Mammakarzinom als unheilbare Erkrankung, wobei dennoch in einzelnen Fällen komplette Remissionen erreicht werden können. Fernmetastasen treten am häufigsten im Bereich des Skeletts auf, gefolgt von Lunge und Leber (Kath, 1998). Die günstigste Prognose kann bei solitär auftretenden Fernmetastasen, die Knochen und/oder die Haut betreffen, erwartet werden.
Im Bereich des Skeletts ist die häufigste Lokalisation die Wirbelsäule, gefolgt von proximalem Femur, Becken und Rippen. Die Basisuntersuchung zur Abschätzung des metastatischen Befalls ist die Skelettszinitgraphie, die durch weitere bildgebende Verfahren wie Röntgen, CT und MRT ergänzt werden kann, um instabile Bereiche zu erkennen. Um Lungenmetastasen zu erkennen, ist die Röntgenuntersuchung des Thorax die zunächst verwendete Basisuntersuchung, die für spezielle Fragestellungen durch zusätzliche Verfahren wie die Spiral-CT erweitert wird. Im Bereich der Leber sollte zunächst eine Sonographie durchgeführt werden, die bei differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten durch eine CT- oder MRT-Untersuchung ergänzt wird.
Das therapeutische Vorgehen beim Vorliegen von Fernmetastasen muss individualisiert und krankheitsadaptiert erfolgen. Es sollte sich an den Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, ihrem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität und Lokalisation der Metastasen, der Art der Vorbehandlung, sowie am Hormonrezeptor-, HER-2/neu- und Menopausenstatus orientieren.
Allerdings sollte bei jeder Patientin der Einsatz einer systemischen Therapie erwogen werden. Grundsätzlich ist die Hormontherapie bei positivem Rezeptorstatus als Erstlinientherapie einzusetzen, da sie mit einer geringeren Toxizität als die Chemotherapie verbunden ist.
Eine zytostatische Behandlung sollte immer an die individuelle Situation der Patientin angepasst werden. Hierbei ist die Monotherapie der Polychemotherapie vorzuziehen, da das Überleben nicht signifikant negativ beeinflusst wird, aber die Toxizität geringer ist.
Eine weitere Therapieoption für HER-2/neu-positive Patientinnen ist die Behandlung mit Trastuzumab (Herceptin®), das sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit verlängert.

Vor allem bei lokal begrenzter Metastasierung und bei generalisierter Metastasierung, bei der eine lokale Symptomatik im Vordergrund steht, haben lokale Therapieverfahren (Operation und Strahlentherapie) einen wichtigen Stellenwert neben der systemischen medikamentösen Therapie.
Das oberste Ziel der Behandlung in der metastasierten Situation muss der Vorteil für die Patientin sein. Daher ist es immer wichtig zu berücksichtigen, dass ein ausgewogenes Verhältnis zwischen dem Nutzen der Therapie und der Belastung der Patientin durch die Therapie besteht.

2.8 Tumormarker beim Mammakarzinom

Unter einem Tumormarker versteht man ein im Blut oder einer anderen Körperflüssigkeit zirkulierendes Makromolekül, dessen Auftreten mit einer malignen Erkrankung assoziiert ist. Zumeist handelt es sich um Proteine mit einem Kohlenhydrat- oder Lipidanteil. Ein Tumormarker im eigentlichen Sinn wäre bei Gesunden und Patienten, die an gutartigen Erkrankungen leiden, nicht nachzuweisen (Spezifität 100%), beim Tumorkranken hingegen immer (Sensitivität 100%). Ein solcher idealer Marker konnte bisher weder beim Mammakarzinom noch bei einer anderen malignen Erkrankung gefunden werden. (Stieber, 2008)

2.8.1 Tumormarker

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgt die Evaluation von CA 15-3 und CEA, deren Einsatz beim Mammakarzinom weit verbreitet ist, sowie einiger weiterer Marker, die im Folgenden vorgestellt werden.

2.8.1.1 CA 15-3 (Fateh-Moghadam, 1993; Lamerz, 2005; Sauer, 2001)

CA 15-3 ist ein im Serum zirkulierendes, hochmolekulares Kohlenhydrat-Antigen mit einem Molekulargewicht von 300 kD, das durch seine Reaktivität mit den beiden monoklonalen Antikörpern DF3 und 115D8 definiert wird. Es gehört zur Familie der Milchfettkügelchen-Muzine. Diese stellen die Gruppe der MUC 1-Gen-Marker dar, zu der neben CA 15-3, dem ersten MUC 1 Gen-Marker, einige weitere Marker wie MCA (Mucin-like Cancer associated Antigen), CA549, CA 27.29, CA M26 und CA M29 gehören. Die Sensitivität und Spezifität dieser Marker ist vergleichbar mit CA 15-3, daher sollten sie nicht zusammen verwendet werden.
Hauptindikation zur Bestimmung von CA 15-3 ist die Therapie- und Verlaufskontrolle beim Mammakarzinom. Auch bei anderen malignen Erkrankungen, vor allem Ovarial-, Zervix- und

Endometriumkarzinomen, finden sich in fortgeschrittenen Stadien erhöhte Werte. Daneben treten erhöhte CA 15-3 Werte bei einigen benignen Erkrankungen wie der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz oder Leber- und Pankreaserkrankungen auf.

2.8.1.2 CEA (Fateh-Moghadam, 1993; Nollau, 2005)

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) ist ein Glykoprotein, das einen Kohlenhydratanteil von 50% und sechs gesicherte Epitope aufweist. Das Molekulargewicht beträgt ca. 180 kD. CEA gehört zur Gruppe der carcinofetalen Antigene, die hauptsächlich während der Fetal- und Embryonalzeit exprimiert werden.
Beim gesunden Erwachsenen kommt CEA in geringen Mengen im Darm-, Pankreas- und Lebergewebe sowie in geringer Konzentration auch im Serum vor. In hohen Konzentrationen liegt CEA vor allem beim kolorektalen Adenokarzinom vor, so dass seine Hauptindikation im Erkennen einer Tumorprogredienz im postoperativen Verlauf des kolorektalen Karzinoms liegt. Auch bei anderen Karzinomen, beispielsweise Magen-, Pankreas-, Bronchial- und Ovarialkarzinom, können erhöhte Serumkonzentrationen vorliegen. Beim Mammakarzinom spielt CEA als ergänzender Marker zu CA 15-3 in Therapie- und Verlaufskontrolle eine Rolle (Sauer, 2001). CEA kann auch bei benignen Erkrankungen, vor allem des Darms, in erhöhten Konzentrationen vorkommen, allerdings sind die Werte konstant erhöht und steigen nicht, wie es bei malignen Erkrankungen meist der Fall ist, kontinuierlich an. Daneben liegt CEA bei Rauchern in erhöhten Konzentrationen vor.

2.8.1.3 CA 125 (Fateh-Moghadam, 1993)

Cancer Antigen 125 (CA 125) ist neben CA 19-9 und CA 15-3 einer der Hybridom-definierten Tumormarker. Es ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 200 kD. CA 125 ist ein Differenzierungsantigen, das im Fetalgewebe von Zölomepithelderivaten, in serösen Ovarialkarzinom-Zelllinien und in serösen Adenokarzinomen zu finden ist.
Die Bestimmung von CA 125 ist vor allem zur Ergänzung der Diagnostik, sowie zur Therapie- und Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms indiziert. Des Weiteren kann es beim Pankreaskarzinom als zweiter Marker nach CA 19-9 verwendet werden. Erhöhte Werte finden sich auch beim Mamma- und Bronchialkarzinom sowie bei verschiedenen benignen Erkrankungen, v.a. im gynäkologischen und gastrointestinalen Bereich.

2.8.1.4 CYFRA 21-1 (Barak, 2004; Stieber, 2005)

Der Tumormarkertest CYFRA 21-1 misst ein Fragment des Zytokeratins 19 mit einem Molekulargewicht von 30 kD. Zytokeratine sind zelluläre Stützproteine. Bisher wurden mehr

als 20 davon mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern identifiziert, wobei die Zytokeratine 8, 18 und 19 in normalen Epithelzellen am häufigsten vorkommen. Im Gegensatz zu den unlöslichen Zytokeratinen sind ihre Fragmente serumlöslich. Zytokeratine sind nicht organspezifisch, daher können alle soliden Tumorerkrankungen zu einer Erhöhung ihrer Serumkonzentration führen.

CYFRA 21-1 besitzt einen klinischen Stellenwert vor allem beim Lungenkarzinom, insbesondere den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Daneben kommt es hauptsächlich zur Rezidivdiagnostik und Therapieeffizienzkontrolle bei epithelialen Tumoren, zu denen auch das Mammakarzinom zählt, in Frage.

2.8.1.5 HER-2/neu shed antigen (HER-2/neu im Serum, sHER-2) (Sauer, 2001; Lüftner, 2003)

Das HER-2/neu shed antigen ist ein im Serum zirkulierendes Antigen. Es entspricht der extrazellulären Domäne des HER-2/neu-Onkoproteins, die durch Metalloproteinasen abgespalten wird.

Das HER-2/neu shed antigen ist sowohl bei Gesunden, als auch bei Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren im Serum nachweisbar. Dabei besteht – durch Einführung des bereits erwähnten monoklonalen Antikörpers Trastuzumab – beim Mammakarzinom ein besonderes Interesse bezüglich der Aussagekraft dieses Markers. Die Bestimmung des HER-2/neu shed antigen beim Mammakarzinom kann prognostische und prädiktive Informationen liefern. Daneben scheint es sich zur frühzeitigen Entdeckung von Metastasen und zur Therapiekontrolle beim metastasierten Mammakarzinom zu eignen. Ob der Nutzen der Serumbestimmung vom HER-2/neu Status des Primärtumors abhängt, ist noch nicht abschließend geklärt.

2.8.1.6 LDH (Thomas, 2005)

Die Lactat-Dehydrogenase (LDH) ist eine NAD^+-Oxidoreduktase, die die Oxidation von Lactat zu Pyruvat katalysiert. Sie ist in allen Körperzellen vorhanden und wird daher bereits bei geringen Organschäden und vielen pathologischen Prozessen ins Serum freigesetzt. Die Differenzierung der LDH im Serum nach den Aktivitätsanteilen ihrer fünf Isoenzyme ermöglicht eine weitgehend organbezogene Diagnostik.

Die wesentlichen Indikationen zur Bestimmung der LDH sind die Spätdiagnostik des Herzinfarkts (>36 h nach Ereignis), verschiedene hepatologische Erkrankungen, die Differentialdiagnostik des Ikterus, sowie das Monitoring bestimmter maligner Erkrankungen

wie Lymphome, Leukämien und Keimzelltumoren. Daneben ist die LDH generell bei 30% der malignen Erkrankungen erhöht und daher auch beim Mammakarzinom von Interesse.

2.8.1.7 CRP (Whicher, 2005)

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, dessen Anstieg im Plasma durch inflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 stimuliert wird.
Erhöhte CRP-Konzentrationen im Serum weisen meist auf das Vorliegen einer akuten oder chronischen Entzündung hin. Sie können jedoch auch durch Autoimmun- oder Immunkomplex-Erkrankungen und Gewebsnekrosen hervorgerufen werden. Auch bei malignen Tumoren ist häufig eine CRP-Erhöhung zu beobachten, die auf der Freisetzung von Zytokinen aus dem Tumorgewebe, aus eingewanderten Makrophagen oder aus einer bestehenden Gewebsnekrose basiert. Weiterhin können erhöhte CRP-Konzentrationen bei einer malignen Erkrankung auf eine Metastasierung hinweisen (Weinstein, 1984).

2.8.2 Einsatzgebiete

Zum Einsatz von Tumormarkern beim Mammakarzinom wurden Leitlinien von verschiedenen Institutionen verfasst. Während beispielsweise die American Society of Clinical Oncology (ASCO) bis dato den routinemäßigen Einsatz von Tumormarkern nicht empfiehlt (ASCO, 1996; Harris, 2007), kommt die European Group on Tumor Markers (EGTM) zu dem Schluss, dass Tumormarker für bestimmte Fragestellungen beim Mammakarzinom sinnvoll verwendet werden können (Molina, 2005). Am weitesten verbreitet ist hierbei der Einsatz der MUC 1-Gen-Marker, v.a. von CA 15-3. Da eine Kombination mehrerer derartiger Marker keine zusätzlichen Informationen liefert (Bieglmayer, 1991; Dnistrian, 1991; Price, 1998), sollte ein MUC 1-Gen-Marker zusammen mit CEA verwendet werden, da dieser Marker ergänzende Informationen geben kann.

2.8.2.1 Screening und Diagnose

Wegen ihrer geringen Tumor- und Organspezifität sowie geringen Sensitivität eignen sich Tumormarker nicht zum Screening oder zur Primärdiagnose beim Mammakarzinom (Duffy, 2006; Molina, 2005; Sauer, 2001). Die Sensitivität liegt bei der Primärdiagnose zwischen 15% und 35% (Dnistrian, 1991; Gion, 1991; Molina, 1998a; Vizcarra, 1996), ist jedoch abhängig vom Tumorstadium. So liegen beispielsweise erhöhte CA 15-3 Konzentrationen im Stadium I bei ca. 10% der Patientinnen vor, im Stadium IV bei 75% (Duffy, 2006). Hohe Konzentrationen von CEA oder CA 15-3 zum Zeitpunkt der Primärdiagnose können auf das Vorliegen von Metastasen hinweisen und sollten zu intensiven Staginguntersuchungen führen,

niedrige Konzentrationen schließen jedoch das Vorliegen von Metastasen nicht aus (Molina, 2005; Sauer, 2001).

2.8.2.2 Prognose

Sowohl die Konzentration von CA 15-3 als auch die von CEA im Serum steht im Zusammenhang mit der Tumormasse, wobei bei größeren Tumoren und positivem Lymphknotenstatus signifikant höhere Werte auftreten (Devine, 1995; Gion, 1991; Molina, 2003). In einigen größeren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die präoperativen CEA- und CA 15-3-Werte unabhängige prognostische Faktoren beim Mammakarzinom darstellen (Duffy, 2004; Ebeling, 1999; Molina, 2003). Daher empfiehlt die EGTM diese zusätzlich zu den etablierten Prognosefaktoren zu bestimmen, auch wenn ihre Relevanz bisher weder für das Gesamt- noch für das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen nachgewiesen ist (Molina, 2005).

2.8.2.3 Rezidivdiagnostik in der Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge wird die Messung von CEA und CA 15-3 häufig durchgeführt, um Metastasen früh zu entdecken. Hierbei gilt, ebenso wie bei der Therapiekontrolle, dass generell die Erfassung der Tumormarkerkinetik von Bedeutung ist und nicht die Betrachtung von Einzelwerten. Nur die Auswertung der Tumormarker im Verlauf erlaubt eine frühzeitige Erfassung von Veränderungen des Tumorverhaltens, beispielsweise im Sinne einer Metastasierung (Fateh-Moghadam, 1993; Jäger, 1995).
Während für die Diagnostik eines lokoregionären Rezidivs Tumormarker eine untergeordnete Rolle spielen und die klinische Untersuchung und Mammographie im Vordergrund stehen (Guadagni, 2001; Kokko, 2002; Molina, 1995), ermöglicht die Verwendung von CA 15-3 die frühzeitige Diagnostik von Fernmetastasen bei 40-55% der Patienten. Durch die zusätzliche Verwendung von CEA lässt sich die Sensitivität um weitere 5-25% steigern. (Molina, 2005) Die Sensitivität hängt jedoch sowohl vom verwendeten Grenzwert, als auch von der Lokalisation der Fernmetastasen ab (Guadagni, 2001; Molina, 1995; Safi, 1991). Ob durch die frühzeitige Metastasendiagnose mit Hilfe von Tumormarkern die Überlebenszeit verlängert wird, ist noch nicht abschließend geklärt.

2.8.2.4 Therapiekontrolle

Die Kontrolle der Therapieeffizienz in der metastasierten Situation mit Hilfe von CA 15-3 und CEA ist deren häufigste Anwendung beim Mammakarzinom. Klassischerweise erfolgt das Abschätzen der Therapieeffizienz mit Hilfe der Kriterien der UICC. Zahlreiche Studien haben

gezeigt, dass auch Tumormarkerkonzentrationen gut mit dem Ansprechen auf eine Therapie korrelieren (Kurebayashi, 2004; Lässig, 2007; Robertson, 1991; Robertson, 1999; Van Dalen, 1996). Gegenüber den klassischen UICC-Kriterien haben sie den Vorteil, dass sie eine sensitivere, objektivere und auch kostengünstigere Methode zur Effizienzabschätzung darstellen. Zudem stellen Tumormarker bei Patientinnen, deren Krankheitsverlauf nicht mit Hilfe der UICC-Kriterien beurteilbar ist, die einzige Möglichkeit zur Effizienzkontrolle dar. (Cheung, 2000; Duffy, 1999)

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Prospektive Beobachtungsstudie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Mammakarzinompatientinnen untersucht, die zwischen Juli 1997 und August 2007 an einer prospektiven Beobachtungsstudie am Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern teilnahmen.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die vollständige Resektion des Primärtumors, der Abschluss – falls erfolgt – der adjuvanten Strahlen- und/oder Chemotherapie und dass weder klinische noch bildgebende Hinweise auf eine Metastasierung (NED = no evidence of disease) zum Zeitpunkt des Studienbeginns vorlagen.

Während der Laufzeit der Studie wurde im Abstand von sechs Wochen, in der Regel durch den Hausarzt der Patientin, eine Blutprobe genommen. Diese wurde per Post an das Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern gesendet, wo die Tumormarker CEA und CA 15-3 im Serum bestimmt wurden.

Ziel der regelmäßigen Bestimmung von CEA und CA 15-3 war die frühzeitige Diagnostik von Fernmetastasen durch Interpretation der Tumormarkerwerte im Verlauf (zur Interpretation siehe Abschnitt 3.5).

Bei Auftreten eines klinischen oder laborchemischen Verdachts wurde das Vorliegen einer Fernmetastasierung durch bildgebende Verfahren bestätigt bzw. ausgeschlossen, ansonsten wurde im Rahmen der Studie keine bildgebende Untersuchung durchgeführt.

3.2 Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden 582 Patientinnen, die im oben genannten Zeitraum an der Studie teilnahmen, betrachtet.

88 Patientinnen wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Bei drei Patientinnen lag der Verdacht auf eine Metastasierung vor, der jedoch bis August 2007 nicht bildgebend bestätigt werden konnte. 15 Patientinnen entwickelten während des Studienzeitraums ein Zweitkarzinom, dessen jeweilige Lokalisation in Tabelle 9 dargestellt ist. Weitere 70 Patientinnen beendeten die Studie während der krankheitsfreien Beobachtungsphase aus den in Tabelle 10 aufgeführten Gründen.

Tabelle 9: Zweitkarzinome (n=15).

Lokalisation	Anzahl Patientinnen	
	n	(%)
Kolorektales Karzinom	5	(33,3)
Ovarialkarzinom	3	(20)
Magenkarzinom	1	(6,7)
Bronchialkarzinom	1	(6,7)
Clitoriskarzinom	1	(6,7)
Chronisch lymphatische Leukämie	1	(6,7)
Akute myeloische Leukämie	1	(6,7)
Nierenkarzinom	1	(6,7)
Sonstiges	1	(6,7)

Tabelle 10: Gründe für Studienende in Beobachtungsphase (n=70).

Grund	Anzahl Patientinnen	
	n	(%)
Ohne Angabe von Gründen	19	(27,1)
Probleme bei der Blutentnahme	14	(20,0)
Psychische Belastung durch die Studie	13	(18,6)
Gesundheitliche Gründe	8	(11,4)
Enttäuschung nach Entwicklung von Lokalrezidiv/kontralateralem Karzinom	3	(4,3)
Keine Unterstützung durch Hausarzt	3	(4,3)
Tod (nicht tumorbedingt)	2	(2,9)
Sonstiges	8	(11,4)

Somit wurden 494 Patientinnen in die Auswertung aufgenommen.

Das mittlere Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung betrug 50,9 Jahre (Median 51,5), wobei die jüngste Patientin 28 und die älteste 76 Jahre alt war.

Die Gesamtnachbeobachtungszeit betrug im Median 3,7 Jahre, wobei die Patientinnen im Median 0,9 Jahre nach Abschluss der Primärtherapie (Operation, Strahlen- und/oder Chemotherapie) in die Studie aufgenommen wurden.

35 Patientinnen litten neben dem ipsilateralen Mammakarzinom zusätzlich an einem kontralateralen Mammakarzinom, 10 (28,6%) davon zum Zeitpunkt der Primärdiagnose, 12 (34,3%) vor und 13 (37,1%) nach Studienbeginn. Zudem entwickelten 36 Patientinnen ein Lokalrezidiv, 22 (61,1%) vor und 14 (38,9%) nach Studienbeginn.

Bei 448 Patientinnen war die pT-Klassifikation des Primärtumors bekannt. Am häufigsten traten hierbei pT1- und pT2-Tumoren auf, von denen 245 (54,7%) bzw. 163 (36,4%) Patientinnen betroffen waren. Zudem litten 22 (4,9%) Patientinnen an einem pT3-Tumor. Am seltensten waren In-situ-Karzinome und pT4-Tumoren mit jeweils 9 (2,0%) Patientinnen vertreten.

Der Lymphknotenstatus konnte bei 447 Patientinnen erhoben werden. Hierbei wiesen die meisten Patientinnen (246 bzw. 55,0%) keinen Lymphknotenbefall auf (pN0). 171 (38,3%) Patientinnen zeigten einen pN1-, 25 (5,6%) Patientinnen einen pN2- und 5 (1,1%) Patientinnen einen pN3-Befall.

Informationen bezüglich der Stadieneinteilung gemäß UICC waren bei 446 Patientinnen vorhanden. Am häufigsten waren Stadium I und II vertreten, und zwar mit 160 (32,7%) bzw. 221 (45,2%) betroffenen Patientinnen. 56 (11,5%) Patientinnen wurden in Stadium III eingeordnet, 9 (1,8%) Patientinnen in Stadium 0. Bei 43 (8,8%) Patientinnen wurde auf Grund einer neoadjuvanten Therapie keine Stadieneinteilung durchgeführt.

Das histopathologische Grading lag bei 459 Patientinnen vor. Mit 233 (50,8%) betroffenen Patientinnen zeigten die meisten einen mäßig differenzierten (G2) Tumor. 180 (39,2%) Patientinnen hatten einen schlecht (G3) und 46 (10,0%) einen gut differenzierten (G1) Tumor.

Die Bestimmung des Östrogenrezeptorgehalts erfolgte bei 476 Patientinnen. 337 (70,8%) wiesen einen positiven, 139 (29,2%) Patientinnen einen negativen Östrogenrezeptorstatus auf.

Der Progesteronrezeptorgehalt wurde bei 473 Patientinnen bestimmt. Hiervon wiesen 314 (66,4%) einen positiven und 159 (33,6%) einen negativen Progesteronrezeptorstatus auf. Eine Aussage über die Kombination der beiden Rezeptoren konnte bei 475 Patientinnen getroffen werden. Hierbei wies mit 367 (77,3%) betroffenen Patientinnen die Mehrzahl mindestens einen positiven Hormonrezeptor auf. 108 (22,7%) Patientinnen zeigten sowohl einen negativen Östrogen- als auch einen negativen Progesteronrezeptorstatus.

Der HER-2/neu-Gewebestatus war bei 280 Patientinnen bekannt. Ein positiver Gewebestatus lag bei 62 (22,1%) der Patientinnen vor, während 218 (77,9%) Patientinnen einen negativen HER-2/neu-Gewebestatus aufwiesen. Ein positiver Gewebestatus war gekennzeichnet durch dreifach positive immunhistochemische Testung oder eine positive Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, ein negativer Gewebestatus durch negative oder einfach positive immunhistochemische Testung oder eine negative Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.

Bei 468 Patientinnen lagen Informationen über den Menopausenstatus vor. Mit 241 (51,5%) betroffenen Patientinnen waren die meisten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

postmenopausal. 205 (43,8%) Patientinnen waren prämenopausal und 22 (4,7%) Patientinnnen in der Menopause.
Eine Übersicht über die wichtigsten krankheitsrelevanten Eigenschaften der Patientinnen im Gesamtkollektiv liefert Tabelle 11.

3.3 Subkollektiv

Das Subkollektiv setzt sich aus 95 Patientinnen des Gesamtkollektivs zusammen. Bei diesen wurden zusätzlich retrospektiv die Tumormarker CA 125, CYFRA 21-1, HER-2/neu shed antigen, LDH und CRP bestimmt. Damit sollte untersucht werden, ob mit Hilfe dieser zusätzlichen Marker der Anteil an Patientinnen, die zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung nicht durch einen Tumormarkeranstieg entdeckt werden, reduziert werden kann.
Daher wurden 47 Patientinnen, die im Rahmen der Studie bis August 2007 Fernmetastasen (bildgebend bestätigt) entwickelten, in das Subkollektiv aufgenommen. Zusätzlich wurde eine Gruppe von vergleichbarer Größe aus 48 Patientinnen ohne Hinweis auf Metastasierung (NED) eingeschlossen. Somit besteht das Subkollektiv aus 48 metastasenfreien Patientinnen und 47 Patientinnen mit Fernmetastasen.
Um in diese Auswertung aufgenommen zu werden, mussten bei den metastasenfreien Patientinnen mindestens 10 Serumproben zur Nachbestimmung der oben genannten Marker zur Verfügung stehen. Bei den Patientinnen mit Fernmetastasen musste sowohl vor, als auch zum Zeitpunkt der Metastasierung mindestens eine Serumprobe vorhanden sein. Darüber hinaus fand bei den Patientinnen mit Fernmetastasen keine Selektion statt. Die im Vergleich zum Gesamtkollektiv geringere Patientenzahl ergibt sich daraus, dass die Messungen im Subkollektiv zu einem definierten Zeitpunkt stattfanden und danach keine Patientinnen mit neu aufgetretenen Fernmetastasen mehr aufgenommen werden konnten.
Im Subkollektiv war das mittlere Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose 51,5 Jahre (Median 52,7), wobei die jüngste Patientin 30 und die älteste 75 Jahre alt war.
Bei 82 Patientinnen konnte die pT-Kategorie bestimmt werden. Am häufigsten waren mit 40 (48,8%) Patientinnen das Tumorstadium pT1 und mit 29 (35,4%) Patientinnen das Tumorstadium pT2 vertreten. 8 (9,8%) Patientinnen hatten einen pT3-Tumor. 4 (4,9%) Patientinnen litten an einem Tumor des Stadiums pT4, 1 (1,2%) Patientin an einem in-situ-Karzinom.
Der Lymphknotenstatus konnte bei 84 Patientinnen erhoben werden. Die meisten Patientinnen (42 bzw. 50,0%) wiesen einen pN1-Befall auf. Bei 35 (41,7%) Patientinnen war kein

Lymphknoten befallen (pN0). 6 (7,1%) Patientinnen zeigten einen pN2- und 1 (1,2%) Patientin einen pN3-Befall der Lymphknoten.

Bei 82 Patientinnen konnte eine Stadieneinteilung gemäß UICC durchgeführt werden. Am häufigsten war das Stadium II mit 43 (46,7%) Patientinnen vertreten, gefolgt vom Stadium I mit 22 (23,9%) Patientinnen. In das Stadium III wurden 16 (17,4%) Patientinnen eingruppiert. Eine (1,1%) Patientin befand sich im UICC-Stadium 0. 10 (10,9%) Patientinnen wurden auf Grund einer neoadjuvanten Therapie nicht in die UICC-Stadieneinteilung aufgenommen.

Das histopathologische Grading lag bei 86 Patientinnen vor. Am häufigsten waren mäßig (G2) und schlecht (G3) differenzierte Tumoren mit 42 (48,8%) bzw. 38 (44,2%) Patientinnen vertreten. 6 (7,0%) Patientinnen litten an einem gut (G1) differenzierten Tumor.

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorgehalts erfolgte bei 91 Patientinnen. 64 (70,3%) Patientinnen hatten einen positiven, 27 (29,7%) Patientinnen einen negativen Östrogenrezeptorstatus. 60 (65,9%) Patientinnen wiesen einen positiven und 31 (34,1%) Patientinnen einen negativen Progesteronrezeptorstatus auf. Was die Kombination der beiden Rezeptoren betrifft, so wies die Mehrzahl der Patientinnen (72 bzw. 79,1%) mindestens einen positiven Hormonrezeptor auf. 19 (20,9%) Patientinnen zeigten sowohl einen negativen Östrogen- als auch einen negativen Progesteronrezeptorstatus.

Der HER-2/neu-Gewebestatus war bei 61 Patientinnen bekannt. 11 (18,0%) Patientinnen hatten einen positiven Gewebestatus. 50 (82,0%) Patientinnen zeigten einen negativen HER-2/neu-Gewebestatus. Die Kriterien für einen positiven bzw. negativen Gewebestatus entsprechen denen im Gesamtkollektiv (siehe Abschnitt 3.2)

Bei 93 Patientinnen lagen Informationen bezüglich des Menopausenstatus vor. Die meisten Patientinnen (50 bzw. 53,8%) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Postmenopause. 39 (41,9%) Patientinnen waren prämenopausal und 4 (4,3%) Patientinnen in der Menopause.

Einen Überblick über die wichtigsten krankheitsrelevanten Eigenschaften der Patientinnen im Subkollektiv gibt Tabelle 11.

Auf Grund der oben beschriebenen Zielsetzung ist der Anteil an Patientinnen mit Fernmetastasen im Subkollektiv größer als im Gesamtkollektiv. Daher sind die pathomorphologischen Eigenschaften im Subkollektiv anders verteilt als im Gesamtkollektiv.

Tabelle 11: Gesamtkollektiv und Subkollektiv – Überblick.

Eigenschaft		Gesamtkollektiv		Subkollektiv	
		n	(%)	n	(%)
Patientinnen		494		95	
pT					
	pTis	9	(2,0)	1	(1,2)
	pT1	245	(54,7)	40	(48,8)
	pT2	163	(36,4)	29	(35,4)
	pT3	22	(4,9)	8	(9,8)
	pT4	9	(2,0)	4	(4,9)
	unbekannt	46		13	
pN					
	pN0	246	(55,0)	35	(41,7)
	pN1	171	(38,3)	42	(50,0)
	pN2	25	(5,6)	6	(7,1)
	pN3	5	(1,1)	1	(1,2)
	unbekannt	47		11	
UICC-Stadium					
	0	9	(1,8)	1	(1,1)
	I	160	(32,7)	22	(23,9)
	II	221	(45,2)	43	(46,7)
	III	56	(11,5)	16	(17,4)
	neoadjuvante Therapie	43	(8,8)	10	(10,9)
	unbekannt	5		3	
Grading					
	1	46	(10,0)	6	(7,0)
	2	233	(50,8)	42	(48,8)
	3	180	(39,2)	38	(44,2)
	unbekannt	35		9	
Hormonrezeptorstatus					
ER	ER+	337	(70,8)	64	(70,3)
	ER-	139	(29,2)	27	(29,7)
	unbekannt	18		4	
PR	PR+	314	(66,4)	60	(65,9)
	PR-	159	(33,6)	31	(34,1)
	unbekannt	21		4	
ER/PR	ER+ und/oder PR+	367	(77,3)	72	(79,1)
	ER- und PR-	108	(22,7)	19	(20,9)
	unbekannt	19		4	
HER-2/neu-Gewebestatus					
	positiv (IH+++ oder FISH+)	62	(22,1)	11	(18,0)
	negativ (IH-/+ oder FISH-)	218	(77,9)	50	(82,0)
	unbekannt	214		34	
Menopausenstatus					
	prämenopausal	205	(43,8)	39	(41,9)
	in Menopause	22	(4,7)	4	(4,3)
	postmenopausal	241	(51,5)	50	(53,8)
	unbekannt	26		2	

3.4 Tumormarkerbestimmung

3.4.1 Blutproben

Die Bestimmung der Tumormarkerwerte erfolgte im Serum, wobei insgesamt 17783 Proben untersucht wurden.
Dabei wurden die Werte der Marker CEA und CA 15-3 direkt nach Zentrifugation bzw. nach Eintreffen des Serums im Institut gemessen (Gesamtkollektiv). Die Restproben wurden bei -80°C aufbewahrt.
In 1011 dieser Restproben wurden später die Werte der Marker CA 125, CYFRA 21-1, HER-2/neu shed antigen, LDH und CRP bestimmt (Subkollektiv).
Im Durchschnitt wurden im Gesamtkollektiv 36 Proben pro Patientin untersucht, im Subkollektiv 11 Proben pro Patientin.

3.4.2 CA 15-3

Zur Bestimmung von CA 15-3, das durch die monoklonalen Antikörper 115D8 und DF3 definiert ist, wurden zwei unterschiedliche Tests verwendet. Während der Testumstellung wurden bei den von der Umstellung betroffenen Patientinnen mindestens zwei Werte parallel mit beiden Methoden gemessen.
Zunächst erfolgte die Bestimmung mittels des ES CA 15-3 Tests der Firma Boehringer. Dies ist ein Einschritt-Sandwich-EnzymImmunoAssay (EIA) auf Streptavidin-Basis. Dabei werden die Patientenprobe, die Standardkontrolle und ein biotinylierter, monoklonaler Antikörper in einem mit Streptavidin beschichteten Röhrchen inkubiert. Das Antigen bildet zusammen mit dem Antikörper einen Komplex. Nun werden die Röhrchen gewaschen und mit einem zweiten, monoklonalen Antikörper inkubiert. Anschließend wird gepuffertes Substrat bzw. Chromogenreagenz zu jedem Röhrchen hinzugefügt und so die Enzymreaktion gestartet. Ist das Antigen vorhanden, wird dies durch das Erscheinen von grüner Farbe während der Enzymreaktion signalisiert. Die Intensität der Farbe korreliert mit der Menge an CA 15-3 Antigen und wird mit einem Spektrophotometer bei 405 nm (Referenzfilter 495 nm) gemessen.
Nach einer Umstellungsphase, in der beide Tests verwendet wurden, erfolgte die Messung der CA 15-3-Werte mit dem CA 15-3 Elecsys Test der Firma Roche.
Bei dem Test der Firma Roche handelt es sich um einen automatisierten ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay (ECLIA).

Hierbei erfolgt zunächst die Inkubation der Probe mit einem biotinylierten, monoklonalen Antikörper sowie einem mit Ruthenium-Komplex markierten, monoklonalen Antikörper, welche beide spezifisch für den zu bestimmenden Marker sind. Die Probe und die beiden Antikörper bilden einen Sandwichkomplex. Nun werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel zugegeben, so dass bei der zweiten Inkubation der Komplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden wird. Dann wird das Reaktionsgemisch in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Anschließend werden die ungebundenen Substanzen abgewaschen. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

3.4.3 CEA

Die Bestimmung von CEA erfolgte mittels eines automatisierten AxSYM CEA Assays, der auf dem Prinzip des Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA) beruht.
Hierbei werden zunächst die Probe und die mit Anti-CEA beschichteten Mikropartikel in eine Vertiefung des Reaktionseinsatzes pipettiert. Das in der Probe enthaltene CEA und die mit Anti-CEA beschichteten Mikropartikel bilden während der Inkubation des Gemisches einen Antigen-Antikörper-Komplex. Dann wird ein Teil des Reaktionsgemisches auf die Matrixzelle überführt, wobei die Mikropartikel irreversibel an die Glasfibermatrix gebunden werden. Die Matrixzelle wird gewaschen, um ungebundenes Material zu entfernen. Im nächsten Schritt wird ein Konjugat aus Anti-CEA und alkalischer Phosphatase auf die Matrixzelle pipettiert, das an den Antigen-Antikörper-Komplex bindet. Die Matrixzelle wird nun erneut gewaschen, um ungebundenes Material zu entfernen. Nun wird das Substrat 4-Methylumbelliferyl-Phosphat auf die Matrixzelle gegeben und die Bildungsrate des Fluoreszenzsignals mit Hilfe eines optischen Messsystems für MEIA gemessen.

3.4.4 CA 125

Die Messung von CA 125 wurde mit dem CA 125 Elecsys Test der Firma Roche durchgeführt. Das Testprinzip dieses automatisierten ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssays (ECLIA) wurde in Abschnitt 3.4.2 näher beschrieben.
Die Messwerte für CA 125 basieren auf dem Einsatz des monoklonalen Antikörpers OC 125. Als Festphase-Antikörper dient der monoklonale Antikörper M 11.

3.4.5 CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 wurde mit Hilfe des CYFRA 21-1 Elecsys Test der Firma Roche bestimmt. Auch dieser Test stellt einen ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay (ECLIA) dar, dessen Prinzip im Abschnitt 3.4.2 erläutert wurde.
Der CYFRA 21-1 Test misst mit Hilfe der Antikörper KS 19.1 und BM 19.21 ein Fragment des Cytokeratins 19.

3.4.6 HER-2/neu shed antigen (HER-2/neu im Serum, sHER-2)

Das HER-2/neu shed antigen wurde mit Hilfe des ADVIA Centaur Tests bestimmt. Es handelt sich hierbei um einen vollautomatischen Zweischritt-Sandwich-Immunoassay nach dem direkten Chemilumineszenz-Verfahren.
Das Lite-Reagenz besteht aus dem mit Acridiniumester markierten, monoklonalen Maus-Antikörper TA-1, das Fluorescein-Konjugat-Reagenz aus dem mit Fluorescein markierten monoklonalem Maus-Antikörper NB-3. Diese beiden Antikörper wirken spezifisch auf die eindeutigen Epitope auf der extrazellulären Domäne von HER-2/neu. Die Festphase besteht aus gereinigtem monoklonalen Anti-Fluorescein-Capture-Antikörper der Maus, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist.
Die Probe wird gleichzeitig mit dem Lite-Reagenz und dem Fluorescein-Konjugat-Reagenz 5,5 Minuten lang inkubiert. Danach wird die Festphase hinzugefügt. Es erfolgt eine Inkubation der Mischung für weitere 2,75 Minuten. Dann wird der gebildete Immunkomplex mit Wasser gewaschen, bevor die Chemilumineszenz-Reaktion gestartet wird.

3.4.7 LDH

LDH wurde gemäß den Empfehlungen der International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) mit Hilfe des LDH Tests der Firma Roche bestimmt. Es handelt sich hierbei um einen UV-Test.
Zunächst wird der Puffer N-Methylglucamin sowie Lithiumlactat zur Probe hinzugefügt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe des Coenzyms NAD gestartet.
LDH katalysiert die Oxidation von Lactat zu Pyruvat bei gleichzeitiger Reduktion von NAD zu NADH. Die Bildungsgeschwindigkeit von NADH ist dabei direkt proportional zur katalytischen LDH-Aktivität der Probe und wird durch Messung der Extinktionszunahme bei 340 nm bestimmt.

3.4.8 CRP

Die Messung des C-reaktiven Proteins erfolgte mit dem Roche CRPLX Test. Dieser immunturbidimetrische Test basiert auf dem Prinzip des immunologischen Agglutinationstests mit Reaktionsverstärkung durch Latex.
Dabei wird einer Probe zunächst TRIS-Puffer (Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer) beigegeben. Daraufhin erfolgt die Zugabe von Latexpartikeln, die mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichtet sind, wodurch die Reaktion gestartet wird. CRP reagiert spezifisch mit den Anti-CRP-Antikörpern an den Latexpartikeln, so dass sich Antigen-Antikörper-Komplexe bilden. Nach der Agglutination erfolgt die Messung dieser Komplexe mittels Turbidimetrie.

3.5 Interpretation der Tumormarker

3.5.1 Basiswerte

Die Interpretation der Tumormarkerwerte erfolgte ausgehend von den individuellen Basiswerten der einzelnen Patientin.
Die prospektiv erhobenen Basiswerte (CEA und CA 15-3) wurden definiert als Mittelwert der ersten drei gemessenen Markerkonzentrationen. Eine Ausnahme lag vor, wenn es zwischen der ersten und zweiten oder der zweiten und dritten Wertebestimmung zu einer 100%igen Zunahme der Markerkonzentration kam. Dann wurde der erste bzw. der Mittelwert aus erstem und zweitem Wert als Basiswert verwendet. Im Falle eines Methodenwechsels, wie er bei CA 15-3 bei langjährigen Patientinnen vorliegen konnte, wurden die Basiswerte mit dem neuen Test erneut bestimmt.
Bei den retrospektiv zu bestimmenden Basiswerten (CA 125, CYFRA 21-1, HER-2/neu shed antigen, LDH und CRP) wurde jeweils nur der erste nachbestimmte Wert als Basiswert verwendet.

3.5.2 Tumormarkeranstieg

Prinzipiell kann ein Tumormarkeranstieg nur unter der Voraussetzung interpretiert werden, dass für den jeweiligen Marker bekannte, benigne Einflussfaktoren, die eine Erhöhung der Markerkonzentration verursachen können, ausgeschlossen wurden. Tabelle 12 gibt eine Übersicht über wichtige auszuschließende Einflussfaktoren auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Marker.

Tabelle 12: Einflussfaktoren auf die Markerkonzentration.

Marker	Einflussfaktoren
alle	Niereninsuffiizienz, akuter Leberschaden, akute Exsikkose
CA 15-3	Schwangerschaft
CEA	Beginn/Ende Nikotinabusus
CA 125	zyklusabhängige Schwankungen, Erguss jeglicher Genese (Aszites, Pleura-/Perikarderguss)
CYFRA 21-1	Beginn/Umstellung einer Bisphosphonattherapie
sHER-2	-
LDH	schwere Muskelläsion jeglicher Genese (z.B. körperliche Belastung, Myokardinfarkt)
CRP	akute bakterielle Infektion

Daneben muss bei jedem Tumormarkeranstieg bedacht werden, dass auch maligne Zweiterkrankungen zu einer Erhöhung der Tumormarkerkonzentrationen führen können. Hierbei kann es beispielsweise durch ein kolorektales Karzinom zu einem isolierten CEA-Anstieg oder durch ein Ovarialkarzinom zu einem isolierten CA 125-Anstieg kommen.

Ein Anstieg der Tumormarkerkonzentration wurde definiert als eine Erhöhung des Wertes um mindestens 100%, ausgehend vom Basiswert der Patientin. Zudem muss der Anstieg in der nächsten Messung reproduzierbar sein, d.h. es muss ein weiterer Anstieg des Wertes oder ein Abfall um maximal 25% vorliegen.
In der retrospektiven Auswertung (Subkollektiv) konnte die Reproduzierbarkeit nicht evaluiert werden, wenn der Anstieg am letzten vorhandenen Abnahmedatum stattfand. Entsprach dieses Datum dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung, wurde auch ein einmaliger Anstieg als richtig-positiv bewertet. Zudem wurde im Subkollektiv ein Anstieg nur dann als richtig-positiv bewertet, wenn er zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung noch bestand.

3.6 Statistik

Zur Datenverarbeitung und zur Berechnung der mathematischen Größen wurde das Programm SAS (V 9.1., SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet.

Die Sensitivität eines Tumormarkers wurde festgelegt als Anteil der Patientinnen mit Fernmetastasen und Tumormarkeranstieg an allen Patientinnen mit Fernmetastasen.

Die Spezifität eines Tumormarkers wurde festgelegt als Anteil der krankheitsfreien Patientinnen ohne Markeranstieg an allen krankheitsfreien Patientinnen.
Um das Ausmaß der individuellen Impräzision der einzelnen Marker feststellen zu können, wurde für die krankheitsfreien Patientinnen jeweils der mittlere biologische Variationskoeffizient (bVK) berechnet. Dafür wurden für jede Patientin, bei der mindestens 4 Werte eines Markers vorhanden waren, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) aller Werte des jeweiligen Markers berechnet. Der biologische Variationskoeffizient einer Patientin ergibt sich als Quotient aus Mittelwert und Standardabweichung (MW/SD). Aus den biologischen Variationskoeffizienten der einzelnen Patientinnen wurde dann der mittlere biologische Variationskoeffizient des jeweiligen Markers gebildet.
Zusätzlich werden als Vergleichswerte im Folgenden die analytischen Variationskoeffizienten (aVK) der einzelnen Marker angegeben, die mit Hilfe eines institutseigenen, humanen Serumpools im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern bestimmt wurden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Tumormarker – analytische Variationskoeffizienten (aVK).

Marker	**aVK (%)**
CA 15-3	5,0
CEA	6,8
CA 125	4,5
CYFRA 21-1	3,9
sHER-2	7,0
LDH	2,0
CRP	1,5

Die Werteverteilung eines Tumormarkers wurde mittels Bestimmung des Medians, der 5. und 95. Perzentile sowie des Wertebereichs angegeben.
Die grafische Darstellung erfolgte mit Hilfe von Dot-Plots.

Zur Überprüfung der Signifikanz von Zusammenhängen wurden der Chi^2-Test und bei kleinen Fallzahlen der Fisher-Exakt-Test verwendet.
Der Vergleich von Werteverteilungen erfolgte bei gepaarter Beobachtung mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen, bei unabhängigen Proben mit Hilfe des U-Tests von Wilcoxon, Mann und Whitney.
Ergebnisse wurden als signifikant erachtet, wenn ein p-Wert kleiner 0,05 vorlag.

4 ERGEBNISSE – GESAMTKOLLEKTIV

4.1 Vergleich Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen

Von den 494 Patientinnen im Gesamtkollektiv blieben 433 (87,7%) Patientinnen während der gesamten Studiendauer ohne Hinweis auf Metastasen (NED). 61 (12,3%) Patientinnen entwickelten Fernmetastasen (FM) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Gesamtkollektiv – Häufigkeit von Fernmetastasen (FM).

	n	**(%)**		**n**	**(%)**
Gesamtkollektiv	494	(100)	FM	61	(12,3)
			NED	433	(87,7)

4.1.1 Pathomorphologie

Vergleicht man die Verteilung der Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen auf die verschiedenen UICC-Stadien, so zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,002), wobei bei den metastasierten Patientinnen höhere Stadien häufiger vertreten waren.

Bezüglich des histopathologischen Gradings des Primärtumors zeigten die metastasierten Patientinnen tendenziell öfter schlecht differenzierte Tumoren als die metastasenfreien Patientinnen, es wurde jedoch keine Signifikanz erreicht (p=0,06).

Tabelle 15 liefert einen detaillierten Überblick über die pathomorphologischen Eigenschaften des Primärtumors der metastasenfreien Patientinnen und der Patientinnen mit Fernmetastasen im Gesamtkollektiv.

Tabelle 15: Überblick Pathomorphologie – metastasenfreie Patientinnen (NED) und Patientinnen mit Fernmetastasen (FM).

Eigenschaft	NED		FM		p-Wert
	n	(%)	n	(%)	
Patientinnen	433		61		
UICC-Stadium					
0	9	(2,1)	0		0,002
I	151	(35,1)	9	(15,3)	
II	191	(44,4)	30	(50,9)	
III	42	(9,8)	14	(23,7)	
neoadjuvante Therapie	37	(8,6)	6	(10,2)	
unbekannt	3		2		
Grading					
1	43	(10,8)	3	(5,1)	0,06
2	208	(52,0)	25	(42,4)	
3	149	(37,3)	31	(52,5)	
unbekannt	33		2		

4.1.2 Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus

Sowohl bei den metastasenfreien Patientinnen als auch bei den Patientinnen mit Fernmetastasen wies die Mehrzahl an Frauen einen positiven Hormonrezeptorstatus auf. 323 (77,6%) Patientinnen ohne Hinweis auf Fernmetastasen und 44 (74,6%) Patientinnen mit Fernmetastasen zeigten mindestens einen positiven Hormonrezeptor.

Auch beim HER-2/neu-Gewebestatus zeigten beide Gruppen eine ähnliche Verteilung. Sowohl die Mehrheit der metastasenfreien (191 bzw. 78,6%) als auch die Mehrheit der metastasierten (27 bzw. 73,0%) Patientinnen wies keine HER-2/neu-Überexpression im Gewebe auf (negative oder einfach positive immunhistochemische Testung oder negative Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung).

Somit ergab sich weder bezüglich der Verteilung der Hormonrezeptoren (p=0,6) noch bezüglich des HER-2/neu-Gewebestatus (p=0,4) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen.

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Hormonrezeptoren und des HER-2/neu-Gewebestatus für die Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen im Vergleich.

Tabelle 16: Überblick Hormonrezeptoren und HER-2/neu-Status – metastasenfreie Patientinnen (NED) und Patientinnen mit Fernmetastasen (FM).

Eigenschaft		NED		FM		p-Wert
		n	(%)	n	(%)	
Patientinnen		433		61		
Hormonrezeptorstatus						
ER/PR	ER+ und/oder PR+	323	(77,6)	44	(74,6)	0,6
	ER- und PR-	93	(22,4)	15	(25,4)	
	unbekannt	17		2		
HER-2/neu-Gewebestatus						
	positiv (IH+++ oder FISH+)	52	(21,4)	10	(27,0)	0,4
	negativ (IH-/+ oder FISH-)	191	(78,6)	27	(73,0)	
	unbekannt	190		24		

4.2 Tumormarker

4.2.1 CA 15-3

4.2.1.1 Spezifität

Bei keiner der 433 krankheitsfreien Patientinnen trat ein reproduzierbarer 100%-Anstieg von CA 15-3 auf. Dies entspricht einer Spezifität von CA 15-3 von 100%.
Bei 6 Patientinnen (1,4%) trat ein einmaliger 100%-Anstieg von CA 15-3 auf, der wegen der fehlenden Reproduzierbarkeit nicht als falsch-positiv gewertet wurden.
Der mittlere biologische Variationskoeffizient für CA 15-3 betrug 10,0%. Der maximale biologische Variationskoeffizient der CA 15-3-Werte lag mit 25,8% relativ niedrig (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: CA 15-3 – biologischer Variationskoeffizient.

	n	**MW**	**SD**	**Median**	**75ste Perzentile**	**Bereich**
bVK CA 15-3 (%)	423	10,0	3,0	9,5	11,6	4,7 - 25,8

4.2.1.2 Sensitivität

27 von 61 Patientinnen zeigten ausgehend von ihren individuellen Basiswerten den oben definierten, 100%-Anstieg von CA 15-3 zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung. Dies entspricht einer Sensitivität von 44,3% für den alleinigen Einsatz von CA 15-3 (vgl. Abbildung 2). Das 95%-Konfidenzintervall reicht dabei von 31,6% bis 57,6%.

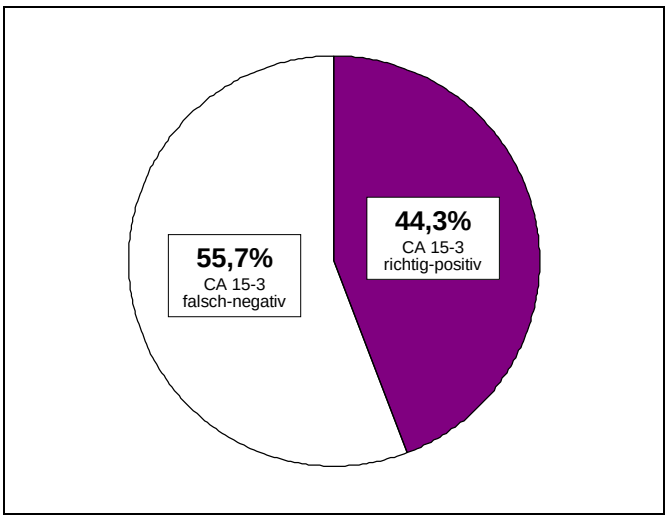

Abbildung 2: CA 15-3 – Sensitivität.

Betrachtet man die Sensitivität von CA 15-3 in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation, so ergibt sich folgendes Bild:

Für Metastasen in nur einer Lokalisation ergab sich eine Sensitivität von 39,5%, für Metastasen in zwei Lokalisationen von 42,9%. Die höchste Sensitivität (100%) trat bei den Patientinnen mit drei und mehr Metastasenlokalisationen auf.

Bei den Patientinnen mit einer Metastasenlokalisation wurde zusätzlich die Sensitivität in Abhängigkeit vom Ort der Metastasierung untersucht. Hierbei zeigte sich mit 63,6% die höchste Sensitivität für Lebermetastasen. Eine Übersicht liefert Tabelle 18.

Tabelle 18: CA 15-3 – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3**	
		n*	**(%)**
1 Lokalisation	43	17	(39,5)
Skelett	12	4	(33,3)
Leber	11	7	(63,6)
Lymphknoten	7	3	(42,9)
Lunge	6	2	(33,3)
Gehirn	3	0	
Pleura	2	1	(50,0)
Sonstiges	2	0	
2 Lokalisationen	14	6	(42,9)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)
Patientinnen gesamt	61	27	(44,3)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg

4.2.1.3 Werteverteilung

Für die Verteilung der Basiswerte von CA 15-3 ergab sich folgendes Bild: Im Vergleich von metastasenfreien Patientinnen, die einen medianen Basiswert von 17,2 U/ml zeigten, und Patientinnen mit Fernmetastasen (Median 18,5 U/ml) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Werte (p=0,2). Auch im Vergleich der metastasierten Patientinnen mit und ohne den oben definierten Anstieg von CA 15-3 ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,8), wobei die Patientinnen mit 100%-Anstieg einen medianen Basiswert von 18,7 U/ml und die Patientinnen ohne 100%-Anstieg einen medianen Basiswert von 18,3 U/ml aufwiesen.

Ein Überblick über die Basiswertverteilung von CA 15-3 ist in Tabelle 19 und Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 19: CA 15-3 – Basiswerte.

Patientinnen		**n**	**CA 15-3 (U/ml)**				**p-Wert**
			5te Perzentile	**Median**	**95ste Perzentile**	**Bereich**	
Gesamtkollektiv		494	7,6	17,4	31,5	4,7 - 60,1	
NED		433	7,6	17,2	31,6	4,7 - 60,1	0,2
FM		61	8,0	18,5	30,1	7,1 - 49,6	
FM	**mit CA 15-3 Anstieg**	27	8,3	18,7	25,7	7,1 - 26,6	0,8
	ohne CA 15-3 Anstieg	34	7,5	18,3	43,7	7,5 - 49,6	

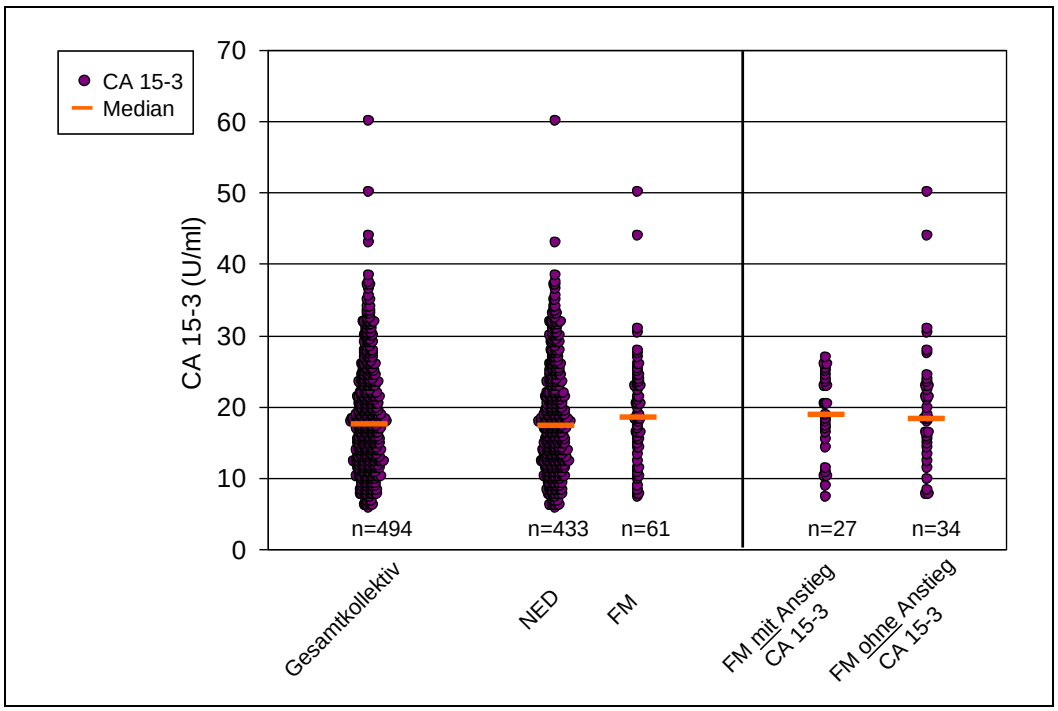

Abbildung 3: CA 15-3 – Basiswerte.

Die Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung im Vergleich zu den Basiswerten lagen bei den Patientinnen mit CA 15-3-Anstieg signifikant höher als die Basiswerte (Median 45,4 U/ml bzw. 18,7 U/ml, p<0,000001). Bei den Patientinnen ohne 100%-Anstieg von CA 15-3 lagen die Werte zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung nur geringfügig, aber dennoch signifikant höher als die Basiswerte (Median 19,7 U/ml bzw. 18,3 U/ml, p=0,03).

Die Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung lagen für die Patientinnen mit 100%-Anstieg mit einem Median von 45,4 U/ml signifikant höher als die Werte der Patientinnen ohne 100%-Anstieg mit einem Median von 19,7 U/ml (p=<0,00001).

Tabelle 20 und Abbildung 4 geben eine Übersicht.

Tabelle 20: CA 15-3 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Patientinnen		n	CA 15-3 (U/ml)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit CA 15-3 Anstieg	**Basiswerte**	27	8,3	18,7	25,7	7,1 - 26,6	<0,000001
	Werte bei FM		21,8	45,4	104,0	19,8 - 134,0	
FM ohne CA 15-3 Anstieg	**Basiswerte**	34	7,5	18,3	43,7	7,5 - 49,6	0,03
	Werte bei FM		7,9	19,7	54,8	7,1 - 57,5	

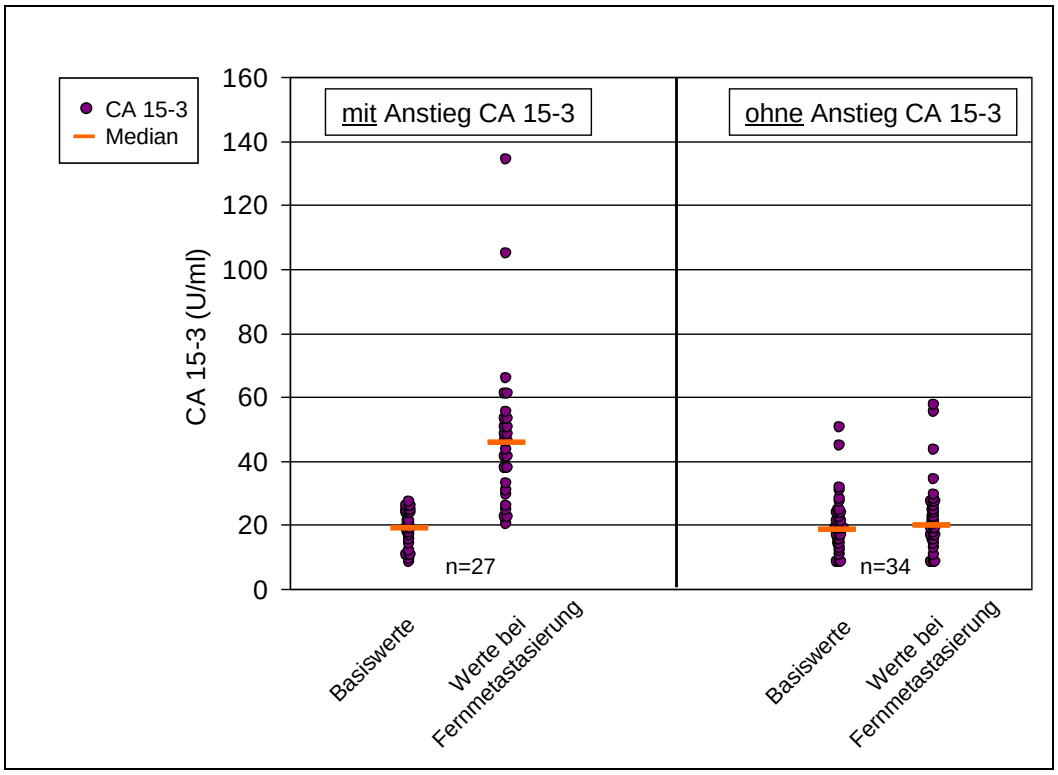

Abbildung 4: CA 15-3 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Betrachtet man die Kinetik von CA 15-3, d.h. die Entwicklung der Markerwerte ausgehend von den Basiswerten bis zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung, so zeigten die metastasierten Patientinnen mit dem definierten Anstieg von CA 15-3 eine Erhöhung ihrer Markerwerte von im Median 117%. Diejenigen Patientinnen, die den 100%-Anstieg von

CA 15-3 zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung nicht erreichten, zeigten eine signifikant niedrigere Veränderung der CA 15-3-Werte von im Median 5% (p<0,00001).
Eine Übersicht geben Tabelle 21 und Abbildung 5.

Tabelle 21: CA 15-3 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Patientinnen	**n**	**CA 15-3-Anstieg (%)**				**p-Wert**
		5te Perzentile	**Median**	**95ste Perzentile**	**Bereich**	
FM mit CA 15-3 Anstieg	27	96	117	345	95 - 617	<0,0001
FM ohne CA 15-3 Anstieg	34	-18	5	65	-29 - 79	

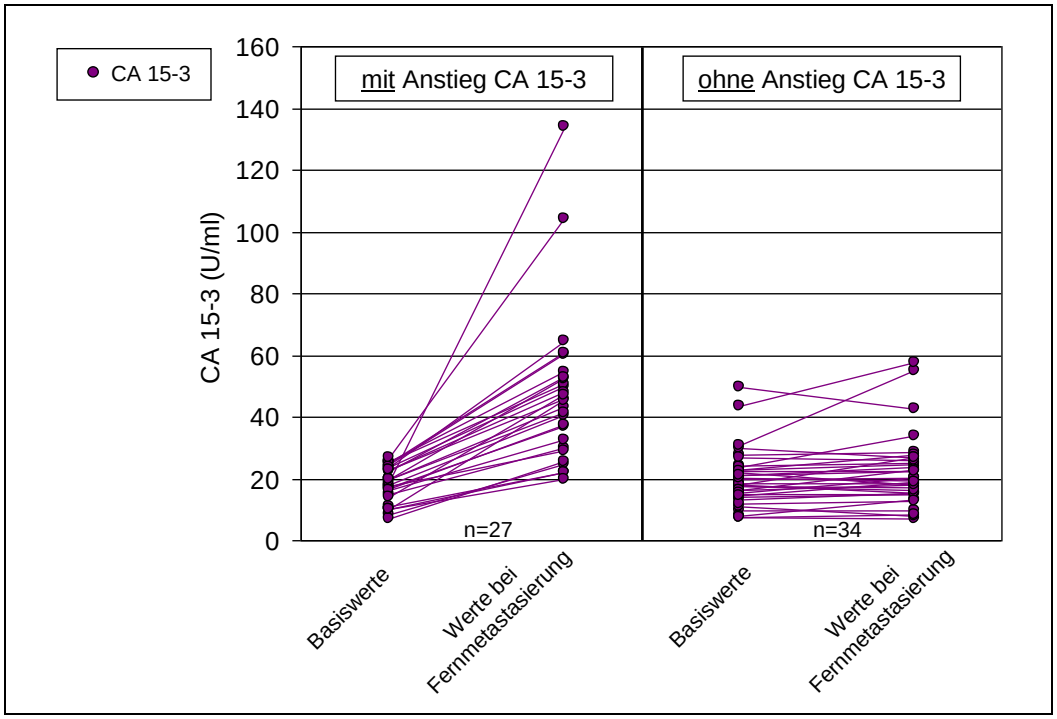

Abbildung 5: CA 15-3 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

4.2.2 CEA

4.2.2.1 Spezifität

Für CEA zeigte keine der 433 krankheitsfreien Patientinnen einen reproduzierbaren 100%-Anstieg. Die Spezifität lag somit bei 100%.
Ein einmaliger 100%-Anstieg trat bei 15 Patientinnen auf (3,5%). Hierdurch wurde jedoch die Spezifität nicht negativ beeinflusst, da das Kriterium der Reproduzierbarkeit nicht erfüllt war.
Der mittlere biologische Variationskoeffizient für CEA betrug 11,1%. Der größte biologische Variationskoeffizient lag bei 57,0% (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: CEA – biologischer Variationskoeffizient.

	n	**MW**	**SD**	**Median**	**75ste Perzentile**	**Bereich**
bVK CEA (%)	423	11,1	9,1	12,1	16,7	0,0 - 57,0

4.2.2.2 Sensitivität

Durch die alleinige Verwendung von CEA auf der Basis der oben definierten Kriterien konnten 11 von 61 Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung entdeckt werden. Dies kommt einer Sensitivität von 18,0% gleich (siehe Abbildung 6).

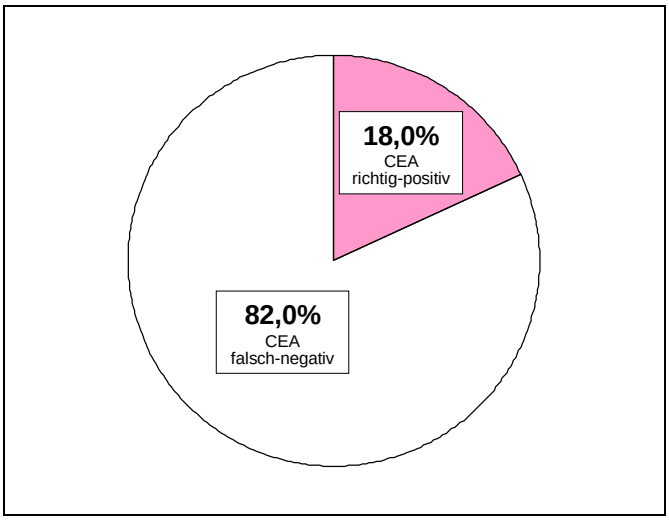

Abbildung 6: CEA – Sensitivität.

Auch für CEA wurde die Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation bestimmt.

Hierbei war die Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation 14,0%, für zwei Metastasenlokalisationen betrug sie 21,4%. Wie bei CA 15-3 wurde auch bei CEA mit 50,0% die höchste Sensitivität für drei und mehr Metastasenlokalisationen erzielt.

Was die Sensitivität in Abhängigkeit vom Ort der Metastasierung betrifft, so war auch bei CEA die Sensitivität für Lebermetastasen mit 45,5% am höchsten. Eine Übersicht der Sensitivität von CEA im Vergleich zu CA 15-3 gibt Tabelle 23.

Tabelle 23: CA 15-3 und CEA – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3**		**CEA**	
		n*	**(%)**	**n***	**(%)**
1 Lokalisation	43	17	(39,5)	6	(14,0)
Skelett	12	4	(33,3)	1	(8,3)
Leber	11	7	(63,6)	5	(45,5)
Lymphknoten	7	3	(42,9)	0	
Lunge	6	2	(33,3)	0	
Gehirn	3	0		0	
Pleura	2	1	(50,0)	0	
Sonstiges	2	0		0	
2 Lokalisationen	14	6	(42,9)	3	(21,4)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	2	(50,0)
Patientinnen gesamt	61	27	(44,3)	11	(18,0)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg

4.2.2.3 Werteverteilung

Betrachtet man die Verteilung der Basiswerte von CEA, so zeigt sich für metastasenfreie Patientinnen und Patientinnen mit Fernmetastasen kein signifikanter Unterschied (medianer Basiswert jeweils 1,1 ng/ml, p=0,2). Im Vergleich der Basiswerte der metastasierten Patientinnen mit 100%-Anstieg von CEA (Median 1,3 ng/ml) und der metastasierten Patientinnen ohne 100%-Anstieg von CEA (Median 1,0 ng/ml) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Wertlagen (p=0,3).

Einen Überblick über die Basiswertverteilung von CEA liefern Tabelle 24 und Abbildung 7.

Tabelle 24: CEA – Basiswerte.

Patientinnen		n	CEA (ng/ml)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
Gesamtkollektiv		494	1,0	1,1	3,4	1,0 - 7,4	
NED		433	1,0	1,1	3,4	1,0 - 7,4	0,2
FM		61	1,0	1,1	2,5	1,0 - 4,0	
FM	**mit CEA- Anstieg**	11	1,0	1,3	2,6	1,0 - 2,6	0,3
	ohne CEA-Anstieg	50	1,0	1,0	2,5	1,0 - 4,0	

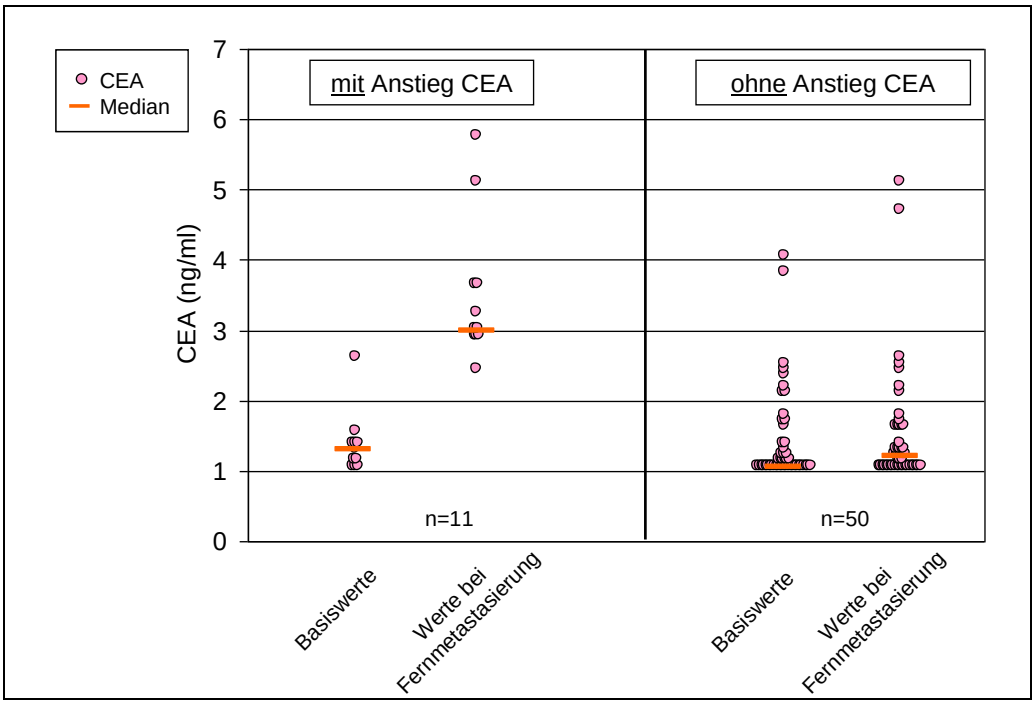

Abbildung 7: CEA – Basiswerte.

Im Vergleich der Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung zu den Basiswerten lagen die Werte bei Fernmetastasierung bei den Patientinnen mit 100%-Anstieg (Median 3,0 ng/ml) signifikant höher als deren Basiswerte (p=0,001). Für die Patientinnen ohne 100%-Anstieg waren die Werte zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung (Median 1,2 ng/ml) weniger, aber dennoch signifikant gegenüber den Basiswerten erhöht (p=0,04).

Für die Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit und ohne 100%-CEA-Anstieg (p<0,00001).

Tabelle 25 sowie Abbildung 8 stellen die Daten im Überblick dar.

Tabelle 25: CEA – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Patientinnen		n	CEA (ng/ml)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit CEA-Anstieg	**Basiswerte**	11	1,0	1,3	2,6	1,0 - 2,6	0,001
	Werte bei FM		2,4	3,0	5,7	2,4 - 5,7	
FM ohne CEA-Anstieg	**Basiswerte**	50	1,0	1,0	2,5	1,0 - 4,0	0,04
	Werte bei FM		1,0	1,2	2,6	1,0 - 5,7	

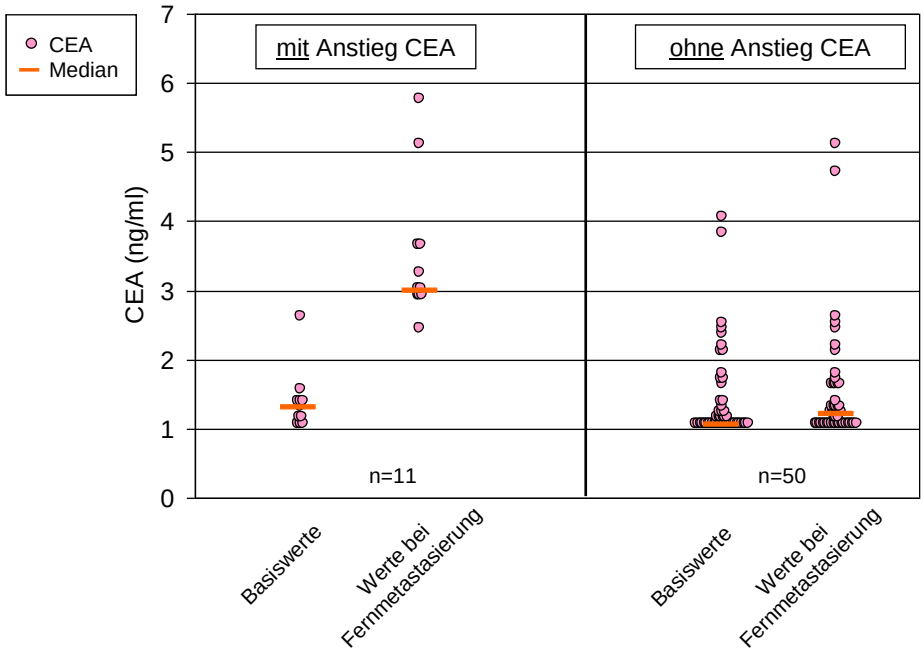

Abbildung 8: CEA – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Bezüglich der Kinetik von CEA zeigten die Patientinnen, die den definierten Anstieg von CEA erreichten, zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung ausgehend von den Basiswerten eine mediane Erhöhung ihrer Werte um 140%. Die Patientinnen ohne 100%-Anstieg von CEA zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung zeigten eine Veränderung der CEA-Werte von im Median 0%. Somit ergab sich bezüglich der Kinetik von CEA ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p<0,00001$).

Tabelle 26 und Abbildung 9 liefern eine Übersicht.

Tabelle 26: CEA – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Patientinnen	n	Anstieg CEA (%)				p-Wert
		5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit CEA-Anstieg	11	107	140	364	107 - 364	<0,00001
FM ohne CEA-Anstieg	50	-24	0	60	-50 - 86	

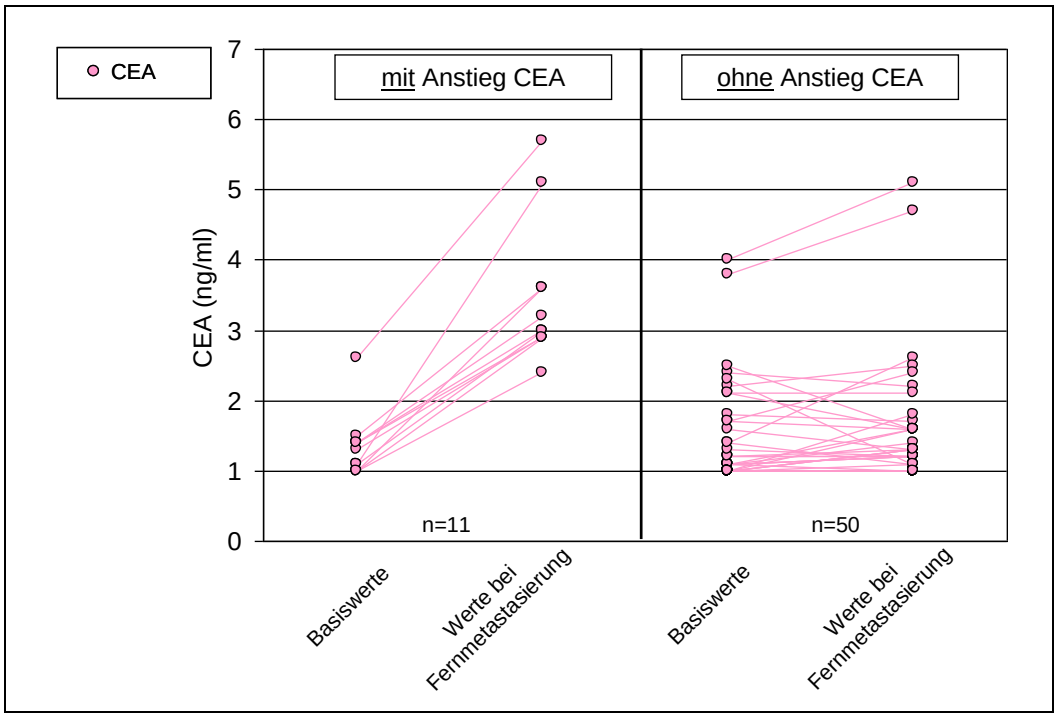

Abbildung 9: CEA – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

4.2.3 Kombination von CA 15-3 und CEA

4.2.3.1 Spezifität

Weder für CA 15-3 noch für CEA lag ein reproduzierbarer 100%-Anstieg bei einer der 433 metastasenfreien Patientinnen vor. Somit betrug die Spezifität insgesamt 100%.
Ausgehend von den Basiswerten traten insgesamt 21 100%-Anstiege bei den metastasenfreien Patientinnen auf, die jedoch in der darauffolgenden Messung nicht bestätigt wurden und daher die Spezifität nicht herabsetzten. Hierbei entfielen 6 Anstiege auf CA 15-3 und 15 Anstiege auf CEA. Somit lagen bei 1,4% der krankheitsfreien Patientinnen einmalige 100%-Anstiege von CA 15-3 und bei 3,5% der krankheitsfreien Patientinnen einmalige 100%-Anstiege von CEA vor (siehe Abbildung 10).

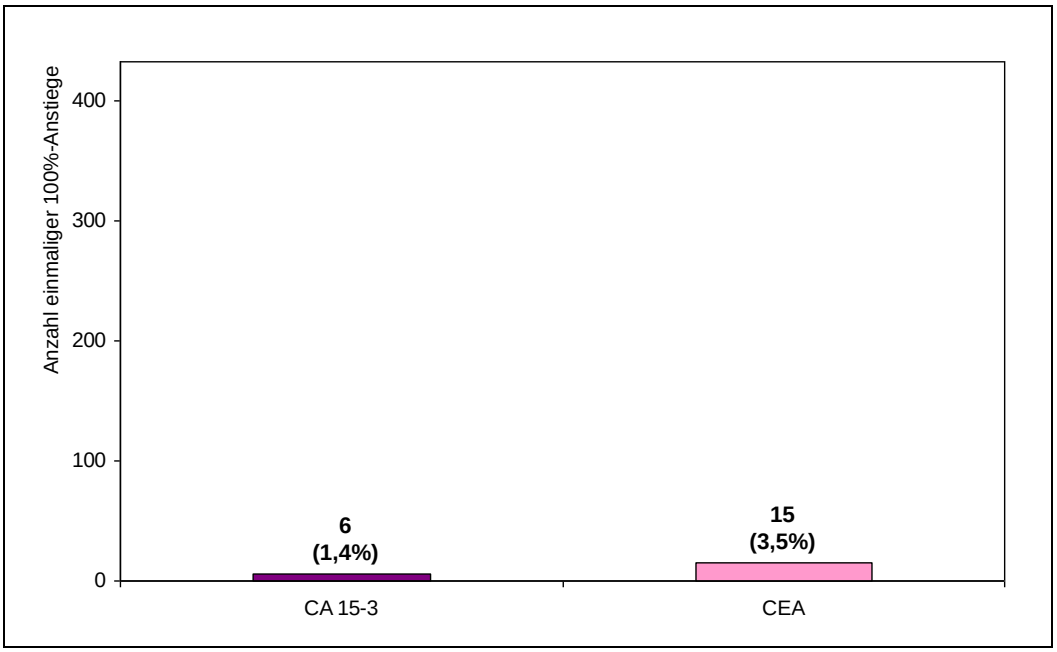

Abbildung 10: Anzahl einmaliger 100%-Anstiege der metastasenfreien Patientinnen (n=433).

4.2.3.2 Sensitivität

Durch den kombinierten Einsatz von CA 15-3 und CEA konnten 35 der 61 Patientinnen mit Fernmetastasen mittels oben definierter Anstiegskriterien identifiziert werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 57,4%. Dabei entfallen 39,3% auf einen Anstieg von CA 15-3 alleine, 4,9% auf einen gemeinsamen Anstieg von CA 15-3 und CEA und 13,1% auf einen alleinigen CEA-Anstieg (siehe Abbildung 11).

Die Sensitivität von CA 15-3 ließ sich also durch die Kombination mit CEA um 13,1% steigern, wobei sich die kombinierte Sensitivität an der Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls der Sensitivität von CA 15-3 alleine befand.

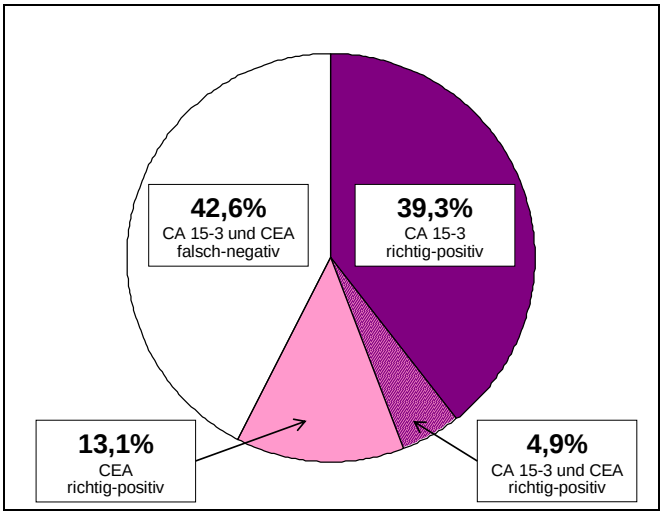

Abbildung 11: Kombination aus CA 15-3 und CEA – Sensitivität.

Betrachtet man die Sensitivität der Markerkombination in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl, so steigert sie sich von 51,2% für Metastasen in einer Lokalisation über 64,3% für Metastasen in zwei Lokalisationen auf 100,0% für Metastasen in drei oder mehr Lokalisationen.

Für den kombinierten Einsatz von CEA und CA 15-3 wurde bezüglich der Metastasen in einer Lokalisation die höchste Sensitivität (100%) für Lebermetastasen erzielt.

Eine Übersicht über Metastasenanzahl und -lokalisation gibt Tabelle 27.

Tabelle 27: Kombination von CA 15-3 und CEA – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und Metastasenlokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3**		**CEA**		**CA 15-3 und/oder CEA**	
		n*	**(%)**	**n***	**(%)**	**n***	**(%)**
1 Lokalisation	43	17	(39,5)	6	(14,0)	22	(51,2)
Skelett	12	4	(33,3)	1	(8,3)	5	(41,7)
Leber	11	7	(63,6)	5	(45,5)	11	(100,0)
Lymphknoten	7	3	(42,9)	0		3	(42,9)
Lunge	6	2	(33,3)	0		2	(33,3)
Gehirn	3	0		0		0	
Pleura	2	1	(50,0)	0		1	(50,0)
Sonstiges	2	0		0		0	
2 Lokalisationen	14	6	(42,9)	3	(21,4)	9	(64,3)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	2	(50,0)	4	(100,0)
Patientinnen gesamt	61	27	(44,3)	11	(18,0)	35	(57,4)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg

4.3 Vergleich Patientinnen mit und ohne Anstieg von CEA oder CA 15-3

61 Patientinnen im Gesamtkollektiv entwickelten Fernmetastasen. 35 (57,4%) dieser Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt der klinisch oder bildgebend manifesten ersten Metastasierung den oben definierten Anstieg eines Tumormarkers (CA 15-3 oder CEA, richtig-positiv). 26 (42,6%) der Patientinnen mit Fernmetastasierung hatten keinen 100%-Anstieg von CEA oder CA 15-3 zum Zeitpunkt der klinischen oder bildgebenden Manifestation (falsch-negativ) (Tabelle 28).

Abbildung 12 zeigt den Tumormarkerverlauf der Patientinnen mit 100%-Anstieg zum Zeitpunkt der Metastasierung. Hierbei ist für jede Patientin der angestiegene Marker dargestellt, wobei bei einer Veränderung beider Marker derjenige ausgewählt wurde, der zuerst anstieg. In Abbildung 13 ist der Tumormarkerverlauf für die falsch-negativen Patientinnen zu sehen. Für jede dieser Patientinnen ist exemplarisch der Verlauf von CA 15-3 dargestellt.

Tabelle 28: Gesamtkollektiv – Häufigkeit richtig-positiver und falsch-negativer Patientinnen.

	n	**(%)**		**n**	**(%)**		**n**	**(%)**
Gesamtkollektiv	494	(100)	FM	61	(12,3)	richtig-positiv	35	(57,4)
						falsch-negativ	26	(42,6)
			NED	433	(87,7)			

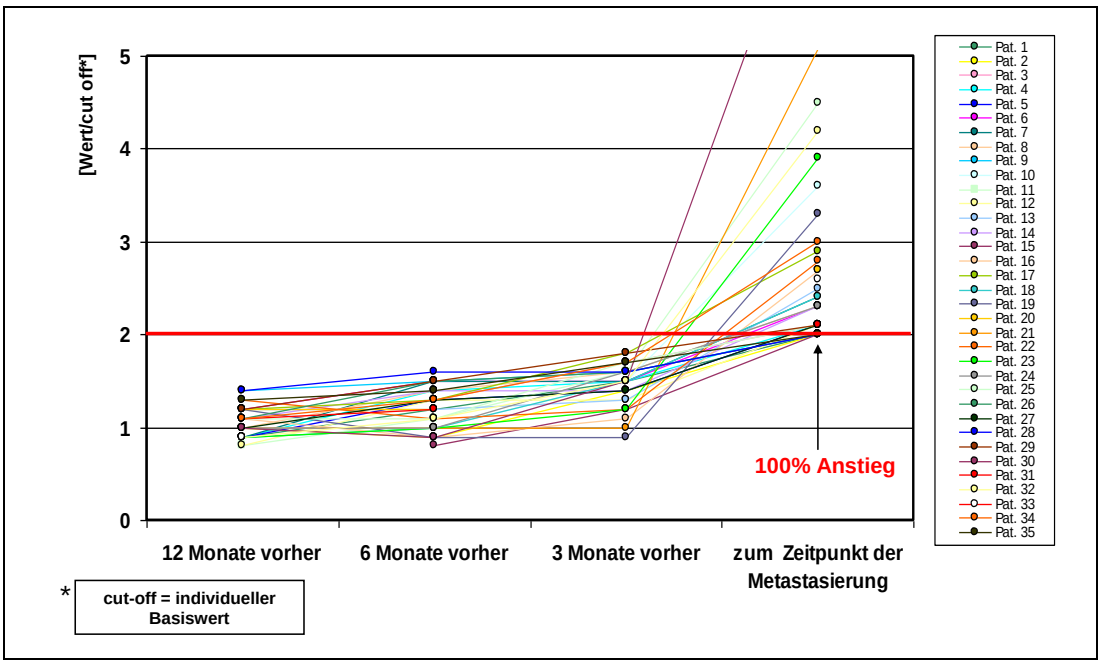

Abbildung 12: Richtig-positive Patientinnen – Verlauf des Markers mit 100%-Anstieg (CA 15-3 oder CEA).

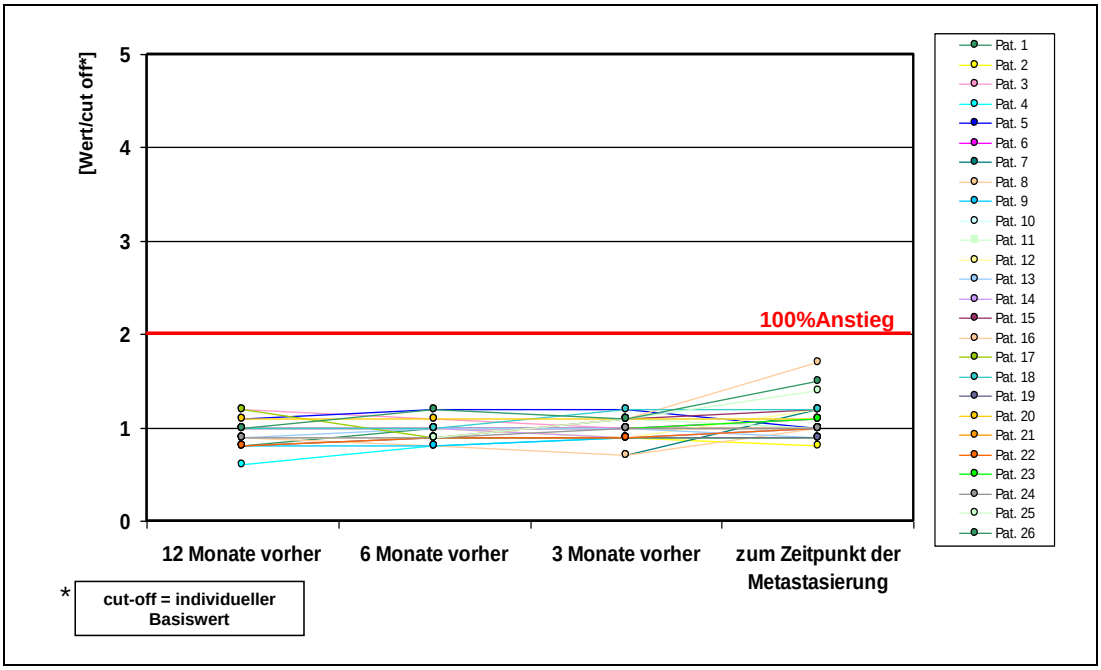

Abbildung 13: Falsch-negative Patientinnen – Verlauf von CA 15-3.

4.3.1 Metastasenanzahl und -lokalisation

Betrachtet man die Anzahl an Metastasen, so ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen (p=0,1).

Bezüglich der Metastasen in nur einer Lokalisation hatten 11 richtig-positive Patientinnen und keine falsch-negative Patientin Lebermetastasen, so dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab (p=0,0002). Drei falsch-negative Patientinnen, jedoch keine richtig-positive Patientin hatten Gehirnmetastasen (p=0,1).

Einen Überblick über die Verteilung der Metastasenanzahl und -lokalisationen von richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen gibt Tabelle 29.

Tabelle 29: Metastasenlokalisation – richtig-positive (n=35) und falsch-negative (n=26) Patientinnen.

Metastasen-lokalisation	**n**	**richtig-positiv**		**falsch-negativ**		**p-Wert**
		n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Patientinnen	61	35	(57,4)	26	(42,6)	
1 Lokalisation						
Leber	11	11	(100,0)	0		0,0002
Skelett	12	5	(41,7)	7	(58,3)	0,5
Lymphknoten	7	3	(42,9)	4	(57,1)	0,7
Lunge	6	2	(33,3)	4	(66,7)	0,4
Gehirn	3	0		3	(100,0)	0,1
Pleura	2	1	(50,0)	1	(50,0)	1,00
andere	2	0		2	(100,0)	0,2
1 Lokalisation	43	22	(51,2)	21	(48,8)	
2 Lokalisationen	14	9	(64,3)	5	(35,7)	0,1
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	0		

4.3.2 Pathomorphologie

Betrachtet man die Verteilung von richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen auf die verschiedenen UICC-Stadien, so konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden (p=0,6).

Auch bezüglich des histopathologischen Gradings des Primärtumors ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen (p=0,9).

Tabelle 30 stellt einen Überblick über die pathomorphologischen Eigenschaften des Primärtumors der richtig-positiven und der falsch-negativen Patientinnen im Vergleich dar.

Tabelle 30: Überblick Pathomorphologie – richtig-positive (n=35) und falsch-negative (n=26) Patientinnen.

Eigenschaft	richtig-positiv		falsch-negativ		p-Wert
	n	(%)	n	(%)	
Patientinnen	35		26		
UICC-Stadium					
0	0		0		0,6
I	4	(11,4)	5	(20,8)	
II	17	(48,6)	13	(54,2)	
III	10	(28,6)	4	(16,7)	
neoadjuvante Therapie	4	(11,4)	2	(8,3)	
unbekannt	0		2		
G					
1	2	(5,7)	1	(4,2)	0,9
2	14	(40,0)	11	(45,8)	
3	19	(54,3)	12	(50,0)	
unbekannt	0		2		

4.3.3 Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus

Bezüglich der Hormonrezeptorexpression ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den richtig-positiven und den falsch-negativen Patientinnen (p=0,4). In der Gruppe der falsch-negativen Patientinnen war jedoch die Kombination aus zwei negativen Hormonrezeptoren mit 32,0% betroffener Patientinnen prozentual häufiger vertreten als in der Gruppe der richtig-positiven Patientinnen, wo sie bei 20,6% der Patientinnen vorlag.

Auch bei Betrachtung der HER-2/neu-Gewebeexpression war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (p=0,1). Dennoch lag auch der negative HER-2/neu-Gewebestatus bei den falsch-negativen Patientinnen prozentual häufiger vor als bei den richtig-positiven Patientinnen (87,5% bzw. 61,9%).

Einen Überblick über die Verteilung von Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus stellt Tabelle 31 dar.

Tabelle 31: Überblick Hormonrezeptoren und HER-2/neu-Status – richtig-positive (n=35) und falsch-negative (n=26) Patientinnen.

Eigenschaft		richtig-positiv		falsch-negativ		p-Wert
		n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Patientinnen		35		26		
Hormonrezeptorstatus						
ER/PR	ER+ und/oder PR+	27	(79,4)	17	(68,0)	0,4
	ER- und PR-	7	(20,6)	8	(32,0)	
	unbekannt	1		1		
HER-2/neu-Gewebestatus						
	positiv (IH+++ oder FISH+)	8	(38,1)	2	(12,5)	0,1
	negativ (IH-/+ oder FISH-)	13	(61,9)	14	(87,5)	
	unbekannt	14		10		

Bezüglich der Kombination aus zwei negativen Hormonrezeptoren und fehlender HER-2/neu-Gewebeexpression fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen (p=0,02) (siehe Tabelle 32). Hierbei zeigten die falsch-negativen Patientinnen häufiger eine dreifache Negativität (ER-, PR- und HER-2/neu im Gewebe negativ) als die richtig-positiven.

Tabelle 32: Kombination aus Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus – richtig-positive (n=35) und falsch-negative (n=26) Patientinnen.

n (%)		**richtig-positiv**		**falsch-negativ**		**p-Wert**
Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus	ER+ und/oder PR+ und/oder HER2 pos.	31	(96,9)	17	(73,9)	0,02
	ER- und PR- und HER2 neg.	1	(3,1)	6	(26,1)	
unbekannt		3		3		

5 ERGEBNISSE – SUBKOLLEKTIV

5.1 Ausgangssituation

Ziel der Untersuchungen am Subkollektiv war die Steigerung der mit CA 15-3 und CEA erreichbaren Sensitivität durch zusätzliche Bestimmung der Marker CA 125, CYFRA 21-1, HER-2/neu shed antigen, LDH und CRP.

Wie bereits in Abschnitt 3.3 beschrieben, besteht das Subkollektiv aus 48 metastasenfreien (NED) Patientinnen sowie 47 Patientinnen mit Fernmetastasen (FM).

Die 47 Patientinnen mit Fernmetastasen setzen sich zusammen aus 28 Patientinnen, die durch den oben definierten Anstieg von CA 15-3 oder CEA entdeckt wurden (richtig-positiv, 59,6%) sowie aus 19 Patientinnen, die zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung keinen 100%-Anstieg von CA 15-3 oder CEA zeigten (falsch-negativ, 40,4%).

Die Spezifität von CA 15-3 und CEA im Subkollektiv betrug jeweils 100%. Es traten keine einmaligen 100%-Anstiege auf.

Abbildung 14 zeigt die Sensitivität der Tumormarker CA 15-3 und CEA im Subkollektiv, Tabelle 33 die Sensitivität der Markerkombination in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation. Das 95%-Konfidenzintervall für die Sensitivität der Markerkombination reicht von 44,3% bis 73,6%.

Insgesamt spiegelt das Subkollektiv somit bezüglich CA 15-3 und CEA im Wesentlichen die Situation im Gesamtkollektiv wider.

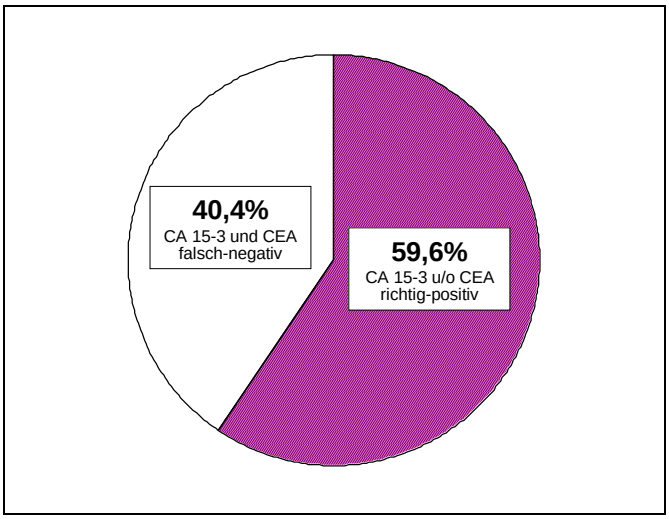

Abbildung 14: Subkollektiv – Sensitivität der Kombination aus CA 15-3 und CEA.

Tabelle 33: Kombination aus CA 15-3 und CEA – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und Metastasenlokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3 und/oder CEA**	
		n*	**(%)**
1 Lokalisation	33	17	(51,5)
Skelett	10	4	(40,0)
Leber	9	9	(100,0)
Lunge	6	2	(33,3)
Lymphknoten	3	1	(33,3)
Gehirn	2	0	
Pleura	2	1	(50,0)
Sonstiges	1	0	
2 Lokalisationen	10	7	(70,0)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)
Patientinnen gesamt	47	28	(59,6)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg

Einen Überblick über die pathomorphologischen Eigenschaften des Subkollektivs liefert Tabelle 34. Die Darstellung erfolgt aufgegliedert nach metastasenfreien Patientinnen und Patientinnen mit Fernmetastasen.

Tabelle 34: Subkollektiv – Pathomorphologische Eigenschaften.

Eigenschaft	NED		FM	
	n	(%)	n	(%)
Patientinnen	48		47	
UICC-Stadium				
0	1	(2,2)	0	
I	15	(32,6)	7	(15,2)
II	18	(39,1)	25	(54,3)
III	6	(13,0)	10	(21,7)
neoadjuvante Therapie	6	(13,0)	4	(8,7)
unbekannt	2		1	
G				
1	4	(10,0)	2	(4,3)
2	24	(60,0)	18	(39,1)
3	12	(30,0)	26	(56,5)
unbekannt	8		1	
ER/PR				
ER+ und/oder PR+	36	(78,3)	36	(80,0)
ER- und PR-	10	(21,7)	9	(20,0)
unbekannt	2		2	
HER-2/neu-Gewebestatus				
positiv(IH+++;FISH+)	3	(9,4)	8	(27,6)
negativ(IH-/+; FISH-)	29	(90,6)	21	(72,4)
unbekannt	16		18	

5.2 Tumormarker

5.2.1 CA 125

5.2.1.1 Spezifität

Keine der 48 metastasenfreien Patientinnen zeigte einen reproduzierbaren 100%-Anstieg ihrer CA 125-Werte. Dies entspricht einer Spezifität von 100%.
Zwei dieser 48 Patientinnen (4,2%) zeigten einen einmaligen, nicht reproduzierbaren 100%-Anstieg, der daher nicht als falsch-positiv gewertet wurde.
Der mittlere biologische Variationskoeffizient für CA 125 betrug 13,6%, der maximale biologische Variationskoeffizient lag mit 88,2% relativ hoch (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: CA 125 – biologischer Variationskoeffizient.

	n	**MW**	**SD**	**Median**	**75ste Perzentile**	**Bereich**
bVK CA 125 (%)	48	13,6	13,1	9,7	15,8	4,8 - 88,2

5.2.1.2 Sensitivität

Zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung zeigten 14 der 47 Patientinnen mit Fernmetastasen einen Anstieg der CA 125-Werte um mindestens 100%. Dies entspricht einer Sensitivität von 29,8% für CA 125 alleine (siehe Abbildung 15).

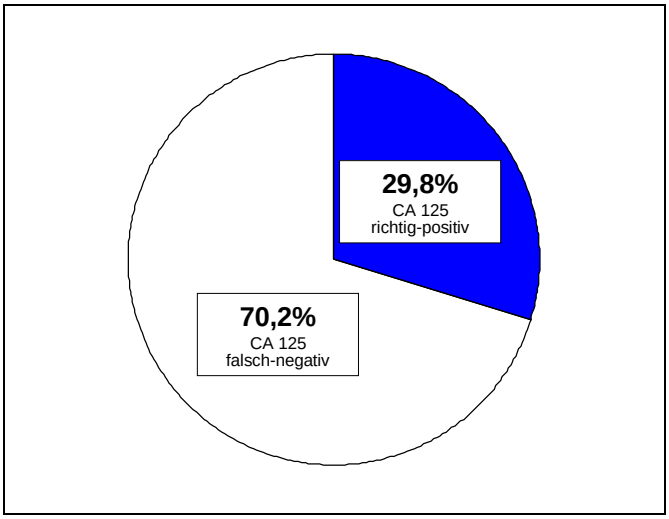

Abbildung 15: CA 125 – Sensitivität.

Betrachtet man die Kombination aus CA 15-3, CEA und CA 125, so befanden sich 7 der 14 Patientinnen mit CA 125-Anstieg unter den bereits durch CA 15-3 und CEA richtig-positiven Patientinnen. Die anderen 7 Patientinnen mit CA 125-Anstieg waren in der Gruppe der mit CEA und CA 15-3 falsch-negativen Patientinnen. Dies entspricht einer Steigerung der durch CEA und CA 15-3 erreichbaren Sensitivität um 14,9% auf insgesamt 74,5% (vgl. Abbildung 16).

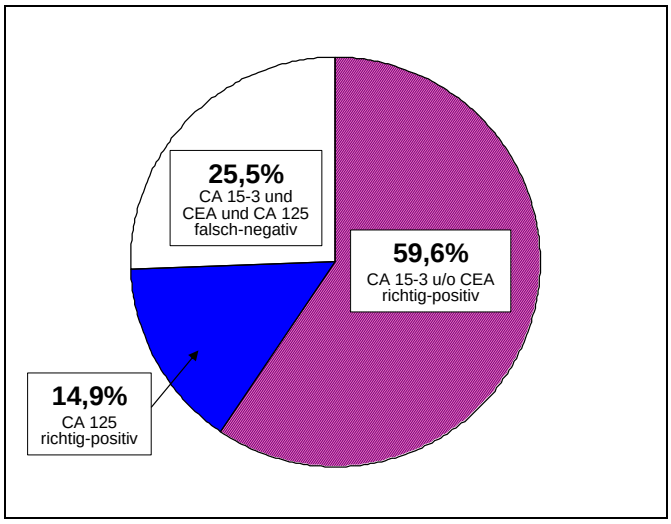

Abbildung 16: CA 125 – Sensitivität in Kombination mit CA 15-3 und CEA.

Für die Sensitivität von CA 125 in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation ergibt sich folgendes Bild:

Die Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation war 21,2% und für Metastasen in zwei Lokalisationen 40,0%. Die höchste Sensitivität lag für Metastasen in drei und mehr Lokalisationen mit 75,0% vor.

Bei den Patientinnen mit Metastasen in einer Lokalisation wurde die Sensitivität getrennt nach dem Ort der Metastasierung betrachtet. Die durch CA 125 gefundenen Patientinnen setzten sich zusammen aus jeweils zwei Patientinnen mit Leber- oder Skelettmetastasen (Sensitivität 22,2% bzw. 20,0%) und je einer Patientin mit Lymphknoten-, Gehirn- und Pleurametastasierung (Sensitivität 33,3% bzw. 50,0% bzw. 50,0%).

Durch die Kombination von CA 15-3 und CEA mit CA 125 ließ sich die Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation auf 66,6% steigern, bedingt durch die zusätzlich entdeckten Patientinnen mit Skelett-, Lymphknoten-, Gehirn- und Pleurametastasen. Des Weiteren ließ sich die Sensitivität für Metastasen in zwei Lokalisationen auf 100,0% steigern.

Eine Übersicht gibt Tabelle 36.

Tabelle 36: CA 125 – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3 u/o CEA**		**CA 125**		**CA 15-3 u/o CEA u/o CA 125**	
		n*	**(%)**	**n***	**(%)**	**n***	**(%)**
1 Lokalisation	33	17	(51,5)	7	(21,2)	22	(66,6)
Skelett	10	4	(40,0)	2	(20,0)	6	(60,0)
Leber	9	9	(100,0)	2	(22,2)	9	(100,0)
Lunge	6	2	(33,3)	0		2	(33,3)
Lymphknoten	3	1	(33,3)	1	(33,3)	2	(66,7)
Gehirn	2	0		1	(50,0)	1	(50,0)
Pleura	2	1	(50,0)	1	(50,0)	2	(100,0)
Sonstiges	1	0		0		0	
2 Lokalisationen	10	7	(70,0)	4	(40,0)	10	(100,0)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	3	(75,0)	4	(100,0)
Patientinnen gesamt	47	28	(59,6)	14	(29,8)	35	(74,5)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg

5.2.1.3 Werteverteilung

Betrachtet man die Verteilung der Basiswerte von CA 125, so lagen diese für die metastasenfreien Patientinnen signifikant niedriger als für die Patientinnen mit Fernmetastasen (Median 14,9 U/ml bzw. 17,1 U/ml, p=0,03). Des Weiteren lagen die Basiswerte der Patientinnen mit 100%-Anstieg von CA 125 mit einem Median von 14,4 U/ml niedriger als die der Patientinnen ohne 100%-Anstieg (Median 17,1 U/ml), es wurde jedoch keine Signifikanz erreicht (p=0,06).

Einen Überblick über die Verteilung der Basiswerte von CA 125 liefern Tabelle 37 und Abbildung 17.

Tabelle 37: CA 125 – Basiswerte.

Patientinnen		n	CA 125 (U/ml)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
Subkollektiv		95	8,4	15,7	39,3	6,3 - 75,0	
NED		48	9,1	14,9	24,5	7,4 - 29,9	0,03
FM		47	8,3	17,1	53,5	6,3 - 75,0	
FM	**mit Anstieg CA 125**	14	6,3	14,4	39,3	6,3 - 39,3	0,06
	ohne Anstieg CA 125	33	9,5	17,7	54,8	6,7 - 75,0	

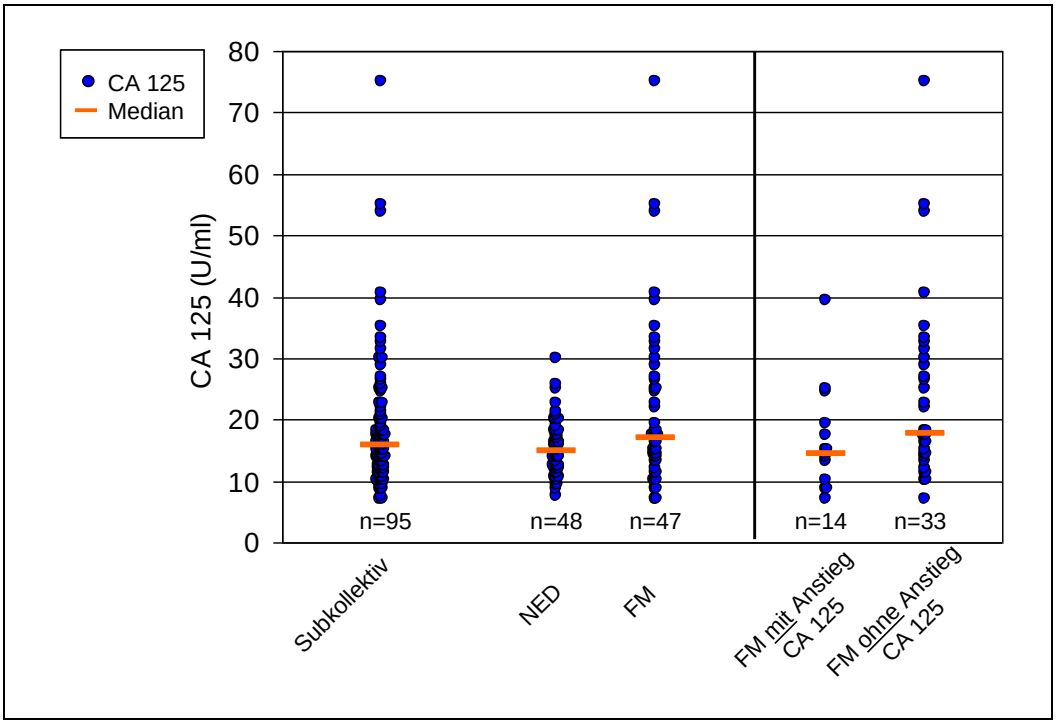

Abbildung 17: CA 125 – Basiswerte.

Vergleicht man die Wertlagen von Basiswerten und Werten zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung, so lagen bei den Patientinnen mit 100%-Anstieg die Werte bei Fernmetastasierung mit einem Median von 49,7 U/ml signifikant höher als deren Basiswerte (p=0,0001). Für die Patientinnen ohne 100%-Anstieg waren die Werte zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung mit einem Median von 20,3 U/ml geringer, aber dennoch signifikant gegenüber den Basiswerten erhöht (p=0,04).

Die Werte bei Fernmetastasierung der Patientinnen mit 100%-Anstieg (Median 49,7 U/ml) lagen signifikant höher als die der Patientinnen, die den 100%-Anstieg zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung nicht erreichten (Median 20,3 U/ml) (p=0,0003).
Eine detaillierte Darstellung liefern Tabelle 38 sowie Abbildung 18.

Tabelle 38: CA 125 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Patientinnen		n	CA 125 (U/ml)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit CA 125-Anstieg	**Basiswerte**	14	6,3	14,4	39,3	6,3 - 39,3	0,0001
	Werte bei FM		17,7	49,7	189,8	17,7 - 189,8	
FM ohne CA 125-Anstieg	**Basiswerte**	33	9,5	17,7	54,8	6,7 - 75,0	0,04
	Werte bei FM		8,7	20,3	63,4	6,8 - 73,1	

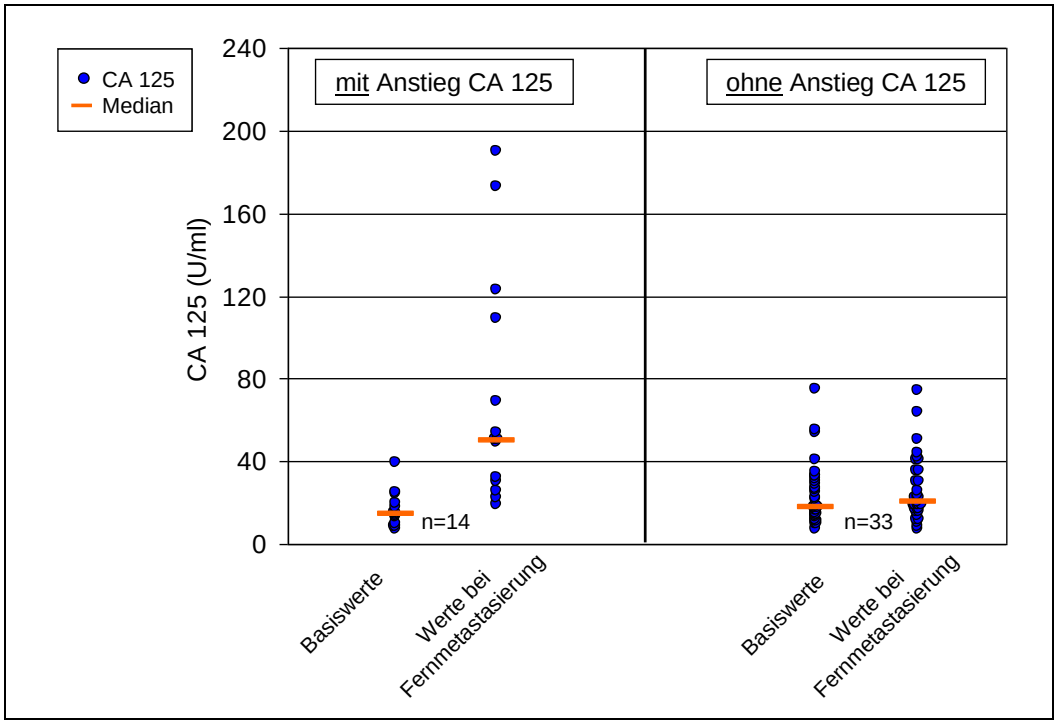

Abbildung 18: CA 125 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Für die Kinetik von CA 125 zeigte sich für die Patientinnen mit CA 125-Anstieg eine mediane Steigerung ihrer Werte um 177%. Bei den Patientinnen ohne 100%-Anstieg lag eine signifikant niedrigere Erhöhung der Werte von im Median 6% vor (p<0,000001).
Eine genaue Übersicht hierzu liefern Tabelle 39 und Abbildung 19.

Tabelle 39: CA 125 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Patientinnen	**n**	**Anstieg CA 125 (%)**				**p-Wert**
		5te Perzentile	**Median**	**95ste Perzentile**	**Bereich**	
FM mit CA 125-Anstieg	14	110	177	1210	110 - 1210	<0,00001
FM ohne CA 125-Anstieg	33	-19	6	50	-21 - 56	

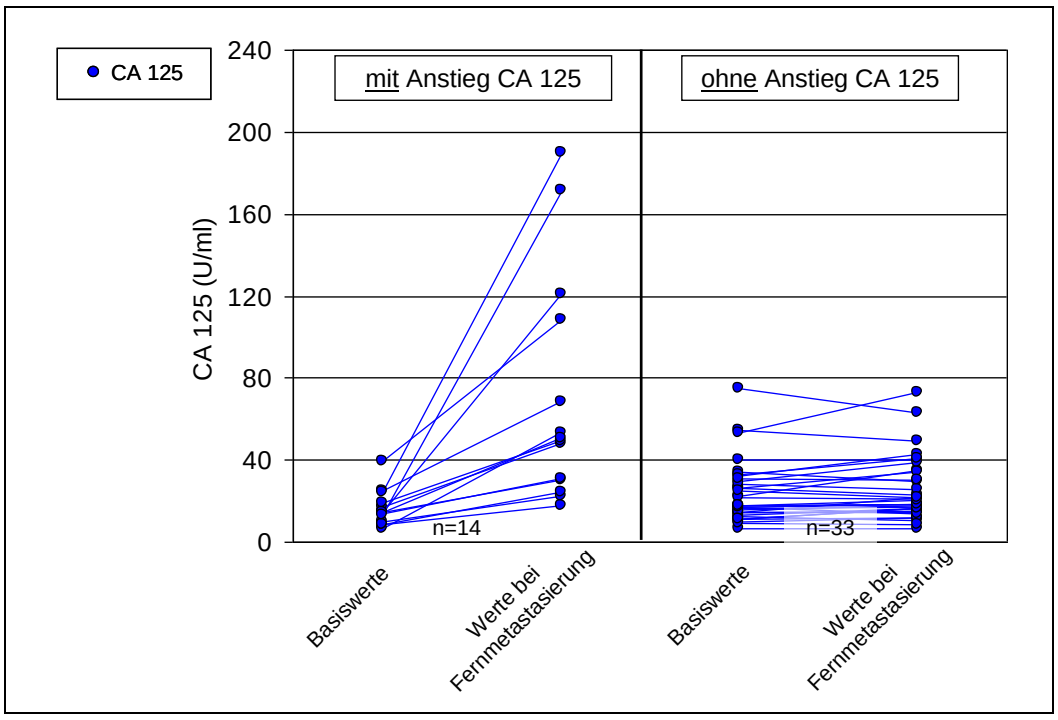

Abbildung 19: CA 125 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

5.2.2 CYFRA 21-1

5.2.2.1 Spezifität

Von den 48 metastasenfreien Patientinnen zeigte keine einen reproduzierbaren 100%-Anstieg von CYFRA 21-1, was einer Spezifität von 100% entspricht.
Es zeigten sich jedoch bei 4 Patientinnen insgesamt fünf 100%-Anstiege (10,4%), die nicht in einer zweiten Messung bestätigt wurden und somit keinen falsch-positiven Befund darstellten.
Der mittlere biologische Variationskoeffizient für CYFRA 21-1 betrug 30,7% und lag damit sehr hoch. Um einen tolerablen Wert zu erzielen, wurde die untere Grenze der CYFRA 21-1-Werte auf 1,0 ng/ml festgesetzt. Damit lag der mittlere biologische Variationskoeffizient bei 13,6% und der maximale biologische Variationskoeffizient bei 89,0% (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: CYFRA 21-1 – biologischer Variationskoeffizient.

	n	**MW**	**SD**	**Median**	**75ste Perzentile**	**Bereich**
bVK CYFRA 21-1 (%)	48	30,7	18,5	26,4	34,3	11,7 - 112,9
bVK CYFRA 21-1 (Grenze 1,0 ng/ml)	48	13,6	18,0	6,5	19,6	0,0 - 89,0

5.2.2.2 Sensitivität

Von den 47 metastasierten Patientinnen zeigten 14 zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung mindestens einen 100%-Anstieg von CYFRA 21-1. Dies kommt einer Sensitivität von 29,8% für die alleinige Betrachtung von CYFRA 21-1 gleich (vgl. Abbildung 20).

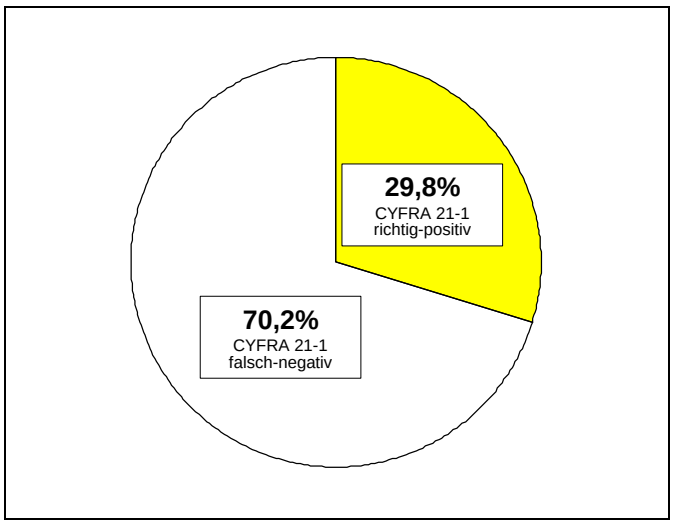

Abbildung 20: CYFRA 21-1 – Sensitivität.

Für die Kombination aus CA 15-3, CEA und CYFRA 21-1 ergibt sich folgendes Bild: sieben der 14 Patientinnen mit 100%-Anstieg von CYFRA 21-1 befanden sich unter den mit CA 15-3 oder CEA richtig-positiven Patientinnen. Die weiteren 7 Patientinnen waren in der Gruppe der mit CA 15-3 und CEA falsch-negativen Patientinnen. Dies entspricht einer Steigerung der mit CA 15-3 und CEA erreichten Sensitivität durch CYFRA 21-1 um 14,9% (vgl. Abbildung 21).

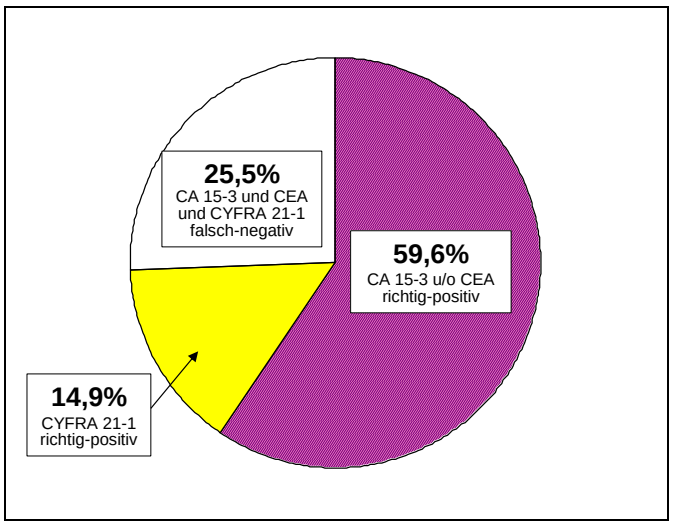

Abbildung 21: CYFRA 21-1 – Sensitivität in Kombination mit CA 15-3 und CEA.

Betrachtet man die Sensitivität von CYFRA 21-1 in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl, so betrug sie für Metastasen in einer Lokalisation 21,2%, für Metastasen in zwei Lokalisationen 40,0% und für Metastasen in drei und mehr Lokalisationen 75,0%.

Die getrennte Betrachtung nach Ort der Metastasierung für die Patientinnen mit Metastasen in einer Lokalisation ergab, dass drei Patientinnen mit Skelettmetastasen (Sensitivität 30,0%),

zwei mit Lebermetastasen (Sensitivität 22,2%) sowie eine Patientin mit Lungenmetastasen und eine mit Metastasen in einer sonstigen Lokalisation (Sensitivität 16,7% bzw. 100,0%) durch CYFRA 21-1 entdeckt wurden.

Die Kombination von CA 15-3 und CEA mit CYFRA 21-1 erbrachte durch zusätzlich entdeckte Skelett-, Lungen- und sonstige Metastasen eine Steigerung der Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation auf 63,6%. Zudem stieg durch die Kombination der drei Marker die Sensitivität für Metastasen in zwei Lokalisationen auf 100,0%.

Tabelle 41 stellt die Daten im Überblick dar.

Tabelle 41: CYFRA 21-1 – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3 u/o CEA**		**CYFRA 21-1**		**CA 15-3 u/o CEA u/o CYFRA 21-1**	
		n*	**(%)**	**n***	**(%)**	**n***	**(%)**
1 Lokalisation	33	17	(51,5)	7	(21,2)	21	(63,6)
Skelett	10	4	(40,0)	3	(30,0)	6	(60,0)
Leber	9	9	(100,0)	2	(22,2)	9	(100,0)
Lunge	6	2	(33,3)	1	(16,7)	3	(50,0)
Lymphknoten	3	1	(33,3)	0		1	(33,3)
Gehirn	2	0		0		0	
Pleura	2	1	(50,0)	0		1	(50,0)
Sonstiges	1	0		1	(100,0)	1	(100,0)
2 Lokalisationen	10	7	(70,0)	4	(40,0)	10	(100,0)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	3	(75,0)	4	(100,0)
Patientinnen gesamt	47	28	(59,6)	14	(29,8)	35	(74,5)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg

5.2.2.3 Werteverteilung

Die Basiswerte von CYFRA 21-1 unterschieden sich weder zwischen den Gruppen der Patientinnen mit und ohne Fernmetastasen (Median jeweils 1,0 ng/ml, p=0,1) noch zwischen den Gruppen der Patientinnen mit und ohne 100%-Anstieg von CYFRA 21-1 (Median 1,3 ng/ml bzw. 1,0 ng/ml, p=0,1) signifikant.

Eine Übersicht geben Tabelle 42 und Abbildung 22.

Tabelle 42: CYFRA 21-1 – Basiswerte.

Patientinnen		n	CYFRA 21-1 (ng/ml)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
Subkollektiv		95	1,0	1,0	2,8	1,0 - 4,2	
NED		48	1,0	1,0	2,7	1,0 - 4,1	0,1
FM		47	1,0	1,0	2,8	1,0 - 4,2	
FM	**mit Anstieg CYFRA 21-1**	14	1,0	1,3	3,5	1,0 - 3,5	0,1
	ohne Anstieg CYFRA 21-1	33	1,0	1,0	2,3	1,0 - 4,2	

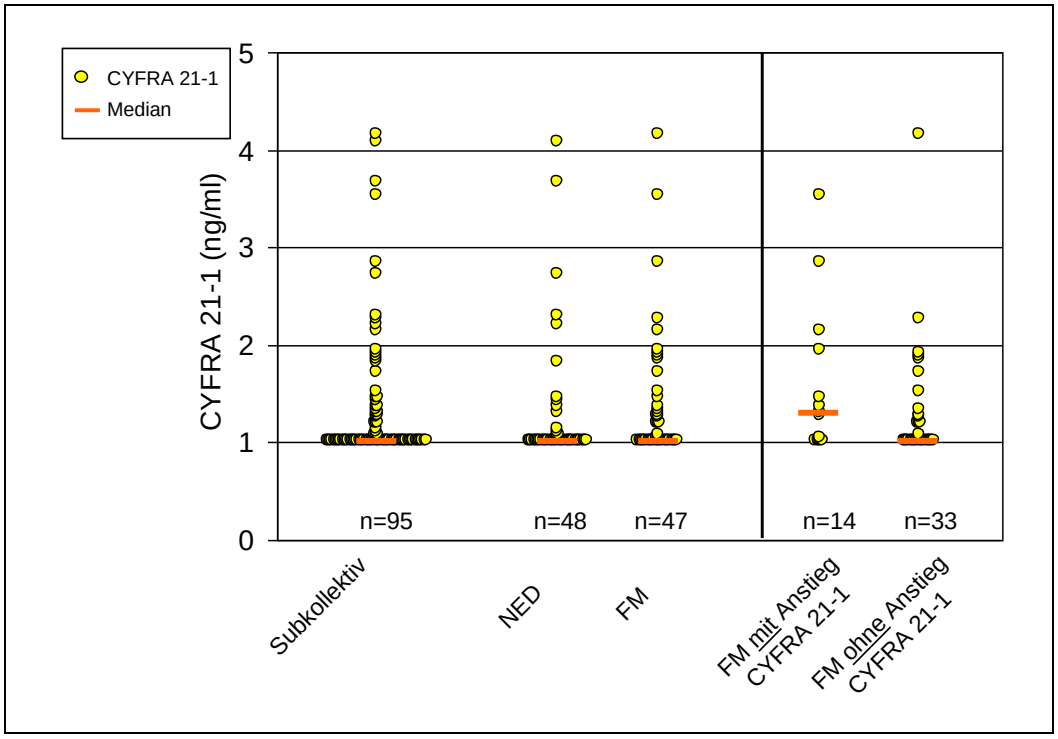

Abbildung 22: CYFRA 21-1 – Basiswerte.

Im Vergleich der Basiswerte mit den Werten zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung lagen die Werte bei Fernmetastasierung (Median 4,6 ng/ml) bei den Patientinnen mit 100%-Anstieg signifikant höher als deren Basiswerte (p=0,0001). Bei den Patientinnen ohne 100%-Anstieg zum Zeitpunkt der Metastasierung zeigte sich kein Unterschied zwischen Basiswerten und Werten bei Fernmetastasierung (Median 1,1 ng/ml, p=0,08).

Vergleicht man die Werte zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung zwischen Patientinnen mit und ohne 100%-Anstieg von CYFRA 21-1, so lagen diese für die Patientinnen mit 100%-

Anstieg mit einem medianen Wert von 4,6 ng/ml signifikant höher als die Werte der Patientinnen ohne 100%-Anstieg mit einem medianen Wert von 1,1 ng/ml (p<0,00001).
Eine Übersicht geben Tabelle 43 und Abbildung 23.

Tabelle 43: CYFRA 21-1 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Patientinnen		n	CYFRA 21-1 (ng/ml)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit CYFRA 21-1-Anstieg	**Basiswerte**	14	1,0	1,3	3,5	1,0 - 3,5	0,0001
	Werte bei FM		2,1	4,6	14,3	2,1 - 14,3	
FM ohne CYFRA 21-1-Anstieg	**Basiswerte**	33	1,0	1,0	2,3	1,0 - 4,2	0,08
	Werte bei FM		1,0	1,1	2,8	1,0 - 6,2	

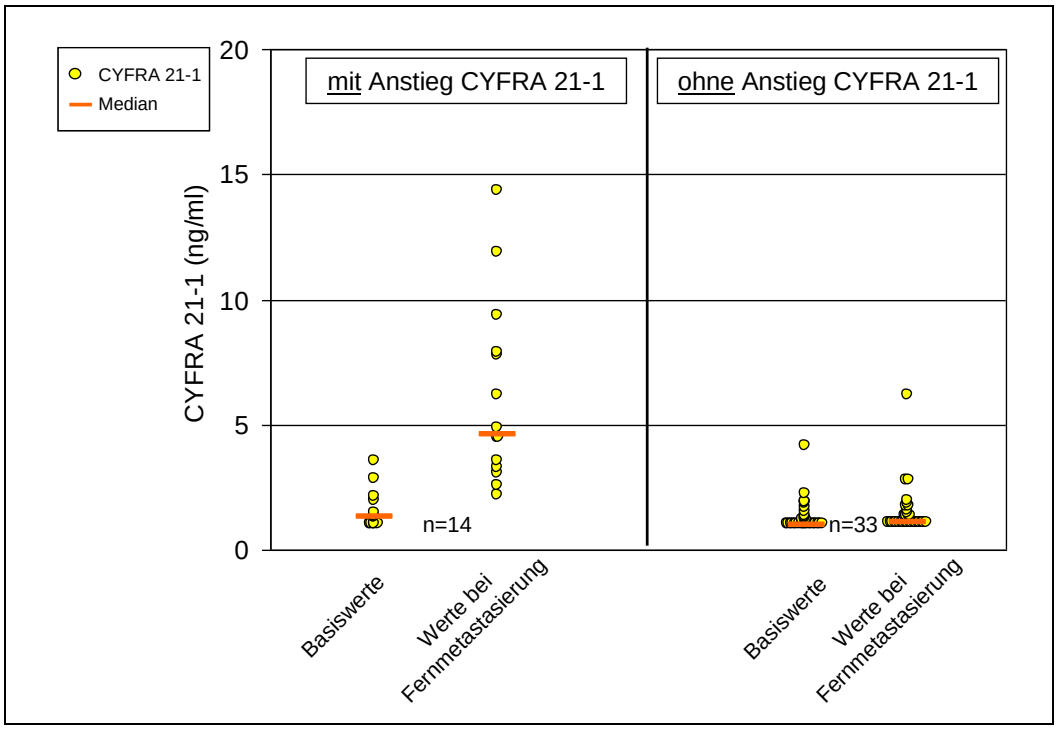

Abbildung 23: CYFRA 21-1 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Bei Betrachtung der Kinetik der CYFRA 21-1-Werte zeigten die Patientinnen mit 100%-Anstieg eine mediane Steigerung ihrer Werte vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung um 225%. Die Patientinnen ohne 100%-Anstieg zeigten keine mediane

Veränderung der Werte (0%), so dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab (p<0,00001).

Eine Übersicht dazu stellen Tabelle 44 und Abbildung 24 dar.

Tabelle 44: CYFRA 21-1 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Patientinnen	**n**	**Anstieg CYFRA 21-1 (%)**				**p-Wert**
		5te Perzentile	**Median**	**95ste Perzentile**	**Bereich**	
FM mit CYFRA 21-1-Anstieg	14	110	225	669	110 - 669	<0,00001
FM ohne CYFRA 21-1-Anstieg	33	-47	0	61	-50 - 77	

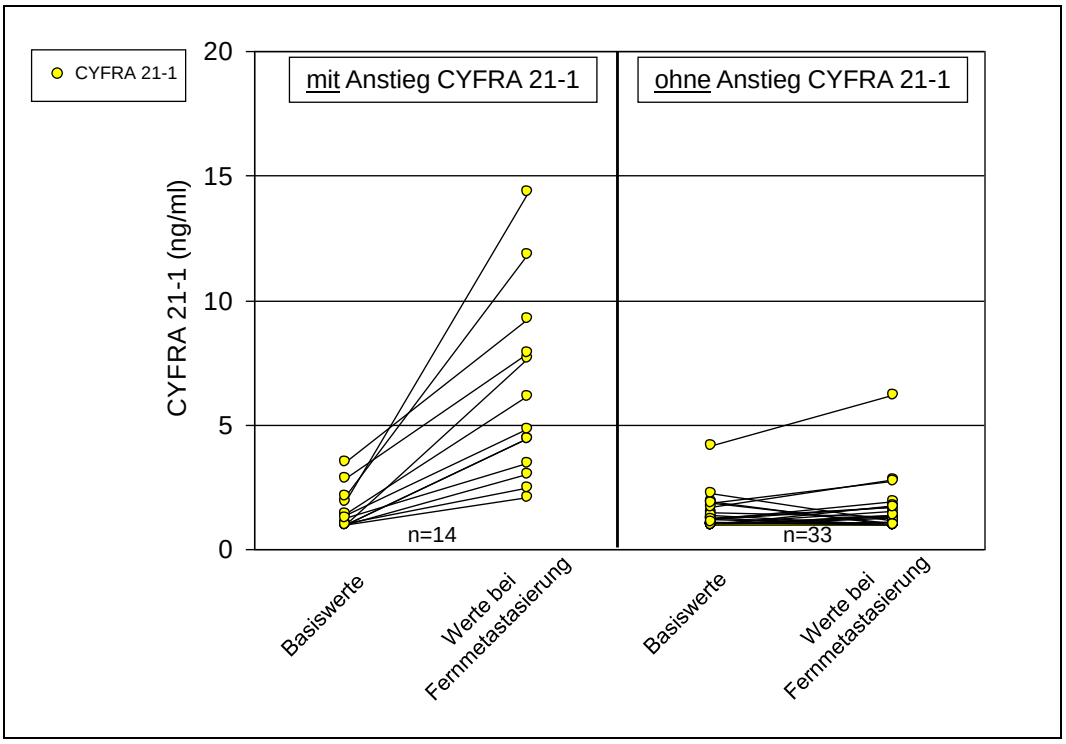

Abbildung 24: CYFRA 21-1 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

5.2.3 HER-2/neu shed antigen (HER-2/neu im Serum, sHER-2)

Da die Auswertung eines 100%-Anstiegs beim HER-2/neu shed antigen keine Ergebnisse erbrachte, erfolgte die Beurteilung dieses Markers an Hand eines 50%-Anstiegs. Es wurden daher Patientinnen als richtig-positiv erachtet, die mindestens einen 50%-Anstieg dieses Markers zeigten, die restlichen Beurteilungskriterien wurden beibehalten.

5.2.3.1 Spezifität

Unter den 48 metastasenfreien Patientinnen fand sich kein 50%-Anstieg des HER-2/neu shed antigens. Somit war die Spezifität des Markers 100%.
Der mittlere biologische Variationskoeffizient für das HER-2/neu shed antigen betrug 10,0%. Der größte biologische Variationskoeffizient war mit 18,6% niedrig (siehe Tabelle 45).

Tabelle 45: sHER-2 – biologischer Variationskoeffizient.

	n	**MW**	**SD**	**Median**	**75ste Perzentile**	**Bereich**
bVK sHER-2 (%)	48	10,0	3,0	9,4	11,1	4,3 - 18,6

5.2.3.2 Sensitivität

Zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung zeigte 5 der 47 Patientinnen mit Fernmetastasen einen 50%-Anstieg des HER-2/neu shed antigens. Dies entspricht einer Sensitivität von 10,6% (vgl. Abbildung 25).

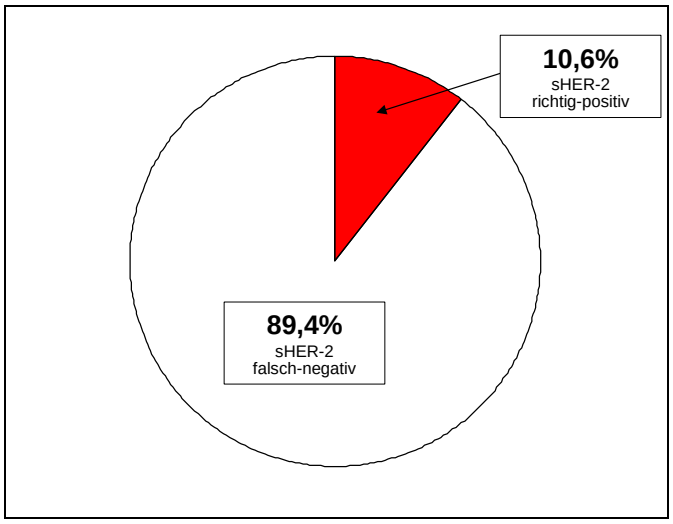

Abbildung 25: HER-2/neu shed antigen – Sensitivität.

Alle Patientinnen mit einem Anstieg von HER-2/neu im Serum befanden sich bereits in der Gruppe der mit CA 15-3 oder CEA richtig-positiven Patientinnen, so dass der Einsatz des HER-2/neu shed antigens die Sensitivität, die mittels CEA und CA 15-3 erzielt wurde, nicht steigern konnte.

Für die Betrachtung der Sensitivität des HER-2/neu shed antigens in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl ergab sich eine Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation von 9,1%, für Metastasen in zwei Lokalisationen von 0,0% und für Metastasen in drei und mehr Lokalisationen von 50,0%.
Alle Patientinnen mit Metastasen in einer Lokalisation, die durch HER-2/neu im Serum entdeckt werden konnten, litten an Lebermetastasen (Sensitivität 33,3%).
Der kombinierte Einsatz von CA 15-3 und CEA mit dem HER-2/neu shed antigen erbrachte keine Steigerung der Sensitivität.
Eine Übersicht gibt Tabelle 46.

Tabelle 46: HER-2/neu shed antigen – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3 u/o CEA**		**sHER-2**		**CA 15-3 u/o CEA u/o sHER-2**	
		n*	**(%)**	**n***	**(%)**	**n***	**(%)**
1 Lokalisation	33	17	(51,5)	3	(9,1)	17	(51,5)
Skelett	10	4	(40,0)	0		4	(40,0)
Leber	9	9	(100,0)	3	(33,3)	9	(100,0)
Lunge	6	2	(33,3)	0		2	(33,3)
Lymphknoten	3	1	(33,3)	0		1	(33,3)
Gehirn	2	0		0		0	
Pleura	2	1	(50,0)	0		1	(50,0)
Sonstiges	1	0		0		0	
2 Lokalisationen	10	7	(70,0)	0		7	(70,0)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	2	(50,0)	4	(100,0)
Patientinnen gesamt	47	28	(59,6)	5	(10,6)	28	(59,6)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg (CA 15-3, CEA) bzw. 50%-Anstieg (sHER-2)

5.2.3.3 HER-2/neu-Gewebestatus

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg des HER-2/neu shed antigens im Serum und dem HER-2/neu-Gewebestatus besteht. Zwei (50,0%) der

Patientinnen mit Anstieg des Serummarkers um mindestens 50% hatten einen positiven Gewebestatus, zwei (50,0%) einen negativen. Bei einer Patientin war der Gewebestatus nicht bekannt (vgl. Tabelle 47).

Tabelle 47: HER-2/neu shed antigen – HER-2/neu-Gewebestatus der Patientinnen mit 50%-Anstieg.

HER-2/neu-Gewebestatus	**Anzahl Patientinnen mit 50%-Anstieg sHER-2**	
	n	**(%)**
	5	
positiv (IH+++ oder FISH+)	2	(50,0)
negativ (IH-/+ oder FISH-)	2	(50,0)
unbekannt	1	

5.2.3.4 Werteverteilung

Bezüglich der Verteilung der Basiswerte des HER-2/neu shed antigens zeigte sich zwischen den Gruppen der metastasenfreien und metastasierten Patientinnen kein Unterschied (Median 13,8 ng/ml bzw. 13,7 ng/ml, p=0,8). Auch die Werteverteilungen der Patientinnen mit und ohne 50%-Anstieg unterschieden sich nicht signifikant (Median 14,3 ng/ml bzw. 13,7 ng/ml, p=0,4).
Tabelle 48 und Abbildung 26 zeigen die Verteilung der Basiswerte im Detail.

Tabelle 48: HER-2/neu shed antigen – Basiswerte.

Patientinnen		**n**	**HER-2/neu shed antigen (ng/ml)**				**p-Wert**
			5te Perzentile	**Median**	**95ste Perzentile**	**Bereich**	
Subkollektiv		95	9,3	13,8	19,3	6,3 - 29,1	
NED		48	10,1	13,8	18,3	6,3 - 27,0	0,8
FM		47	9,0	13,7	19,3	7,7 - 29,1	
FM	**mit Anstieg sHER-2**	5	11,5	14,3	29,1	11,5 - 29,1	0,4
	ohne Anstieg sHER-2	42	9,0	13,7	19,1	7,7 - 21,0	

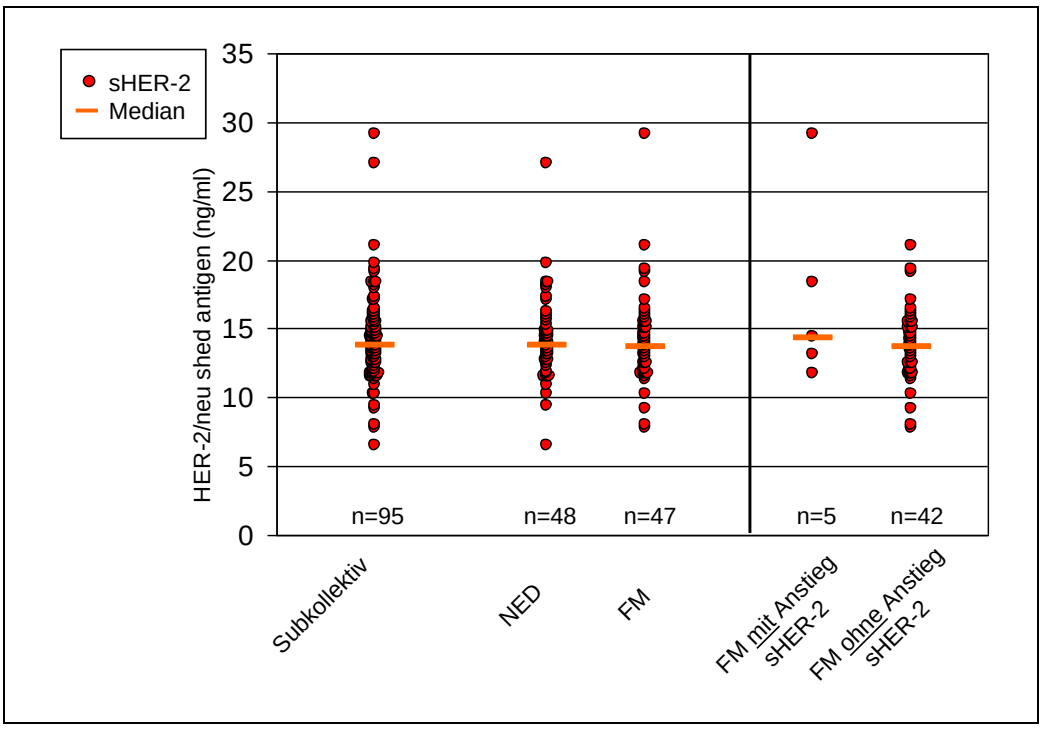

Abbildung 26: HER-2/neu shed antigen – Basiswerte.

Betrachtet man die Basiswerte und die Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung der Patientinnen mit 50%-Anstieg, so findet sich ein Unterschied in der Wertlage, der die Tendenz zur Signifikanz zeigt (14,3 ng/ml bzw. 25,4 ng/ml, p=0,06). Bei den Patientinnen ohne Anstieg von HER-2/neu im Serum war der Median der Basiswerte mit 13,7 ng/ml vergleichbar zum Median der Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung mit 13,3 ng/ml (p=0,8).

Die Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung lagen bei den Patientinnen mit 50%-Anstieg von HER-2/neu im Serum mit einem Median von 25,4 ng/ml signifikant höher als die Werte bei den Patientinnen ohne 50%-Anstieg des HER-2/neu shed antigens mit einem Median von 13,3 ng/ml (p=0,0005).

Eine Übersicht liefern Tabelle 49 sowie Abbildung 27.

Tabelle 49: HER-2/neu shed antigen – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Patientinnen		n	sHER-2 (ng/ml)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit sHER-2 - Anstieg	**Basiswerte**	5	11,5	14,3	29,1	11,5 - 29,1	0,06
	Werte bei FM		18,6	25,4	381,0	18,6 - 381,0	
FM ohne sHER-2 - Anstieg	**Basiswerte**	42	9,0	13,7	19,1	7,7 - 21,0	0,8
	Werte bei FM		9,2	13,3	18,5	7,7 - 31,1	

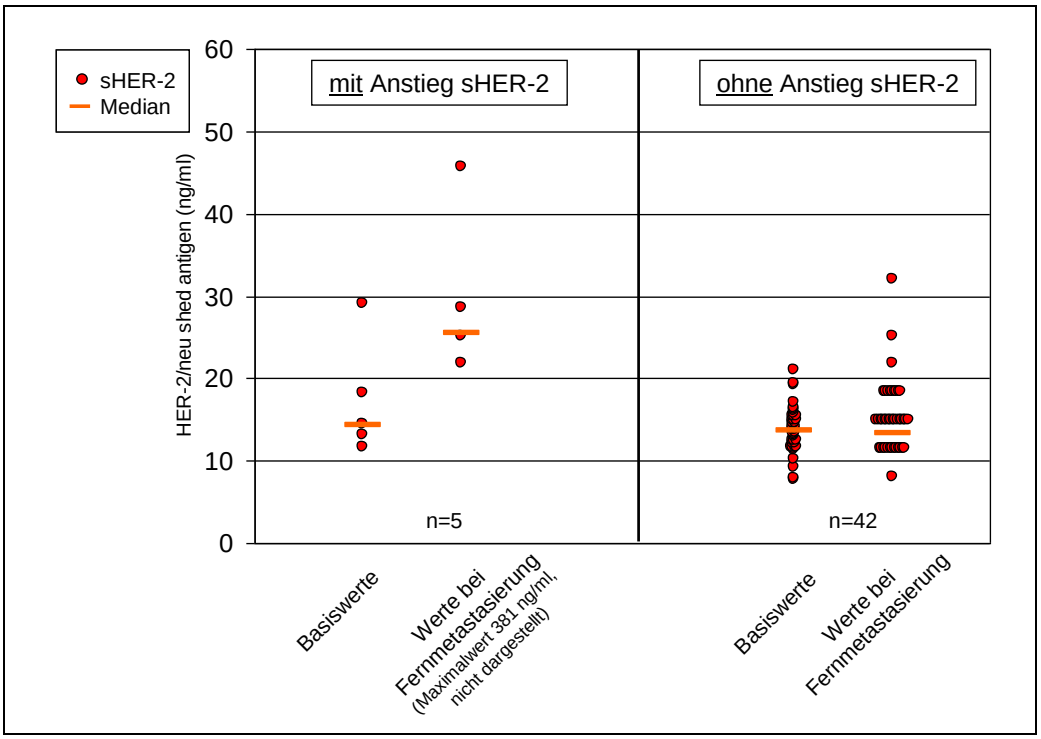

Abbildung 27: HER-2/neu shed antigen – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Betrachtet man die Kinetik des HER-2/neu shed antigens, so zeigten die Patientinnen mit 50%-Anstieg eine Erhöhung der Werte von im Median 62% von den Basiswerten bis zu den Werten zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung. Die Patientinnen, die den 50%-Anstieg nicht erreichten, zeigten eine Veränderung ihrer Werte im Verlauf von im Median -4%, so dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab (p=0,0003).

Einen Überblick dazu geben Tabelle 50 und Abbildung 28.

Tabelle 50: HER-2/neu shed antigen – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Patientinnen	n	Anstieg sHER-2 (%)				p-Wert
		5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit sHER-2 - Anstieg	5	51	62	1993	51 - 1993	0,0003
FM ohne sHER-2 -Anstieg	42	-24	-4	44	-36 - 48	

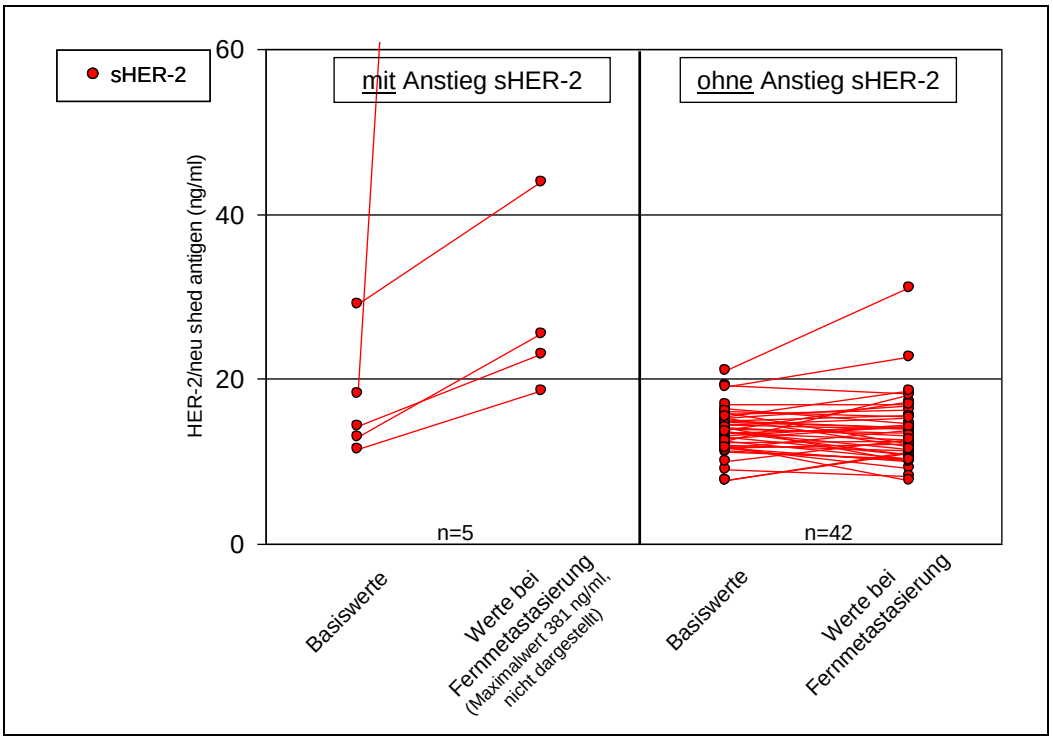

Abbildung 28: HER-2/neu shed antigen – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

5.2.4 LDH

5.2.4.1 Spezifität

Unter den 48 metastasenfreien Patientinnen befand sich keine mit einem reproduzierbaren 100%-Anstieg von LDH. Dies entspricht einer Spezifität von 100%.
Fünf der 48 Patientinnen (10,4%) zeigten einen einmaligen 100%-Anstieg, der sich nicht bestätigen ließ, so dass dadurch die Spezifität nicht negativ beeinflusst wurde.
Der mittlere biologische Variationskoeffizient für LDH betrug 16,9%, der maximale biologische Variationskoeffizient betrug 43,9% (siehe Tabelle 51).

Tabelle 51: LDH – biologischer Variationskoeffizient.

	n	**MW**	**SD**	**Median**	**75ste Perzentile**	**Bereich**
bVK LDH (%)	48	16,9	8,0	16,1	20,9	3,8 - 43,9

5.2.4.2 Sensitivität

Von den 47 metastasierten Patientinnen zeigten 2 einen reproduzierbaren 100%-Anstieg von LDH zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung. Dies kommt einer Sensitivität von 4,3% gleich (vgl. Abbildung 29).

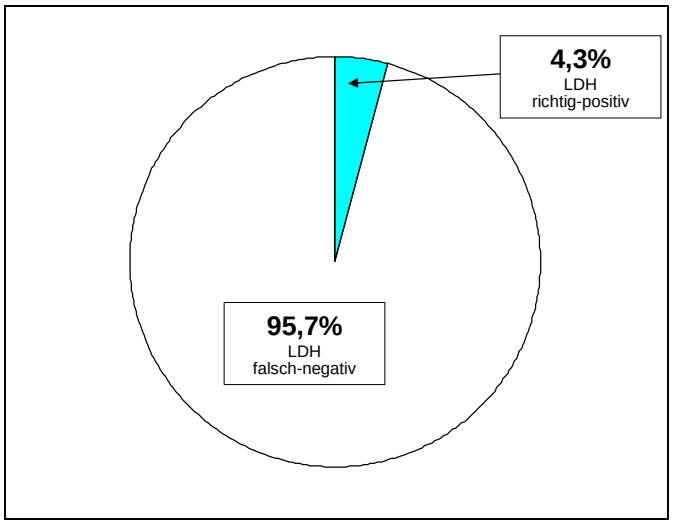

Abbildung 29: LDH – Sensitivität.

In Kombination mit CEA und CA 15-3 betrachtet, war keine der Patientinnen mit 100%-Anstieg von LDH unter den metastasierten Patientinnen, die mittels CEA- oder CA 15-3-Anstieg entdeckt wurden. Dies entspricht einer Steigerung der Sensitivität, die durch die Kombination von CA 15-3 und CEA erzielt wurde, um 4,3% durch den zusätzlichen Einsatz von LDH (vgl. Abbildung 30).

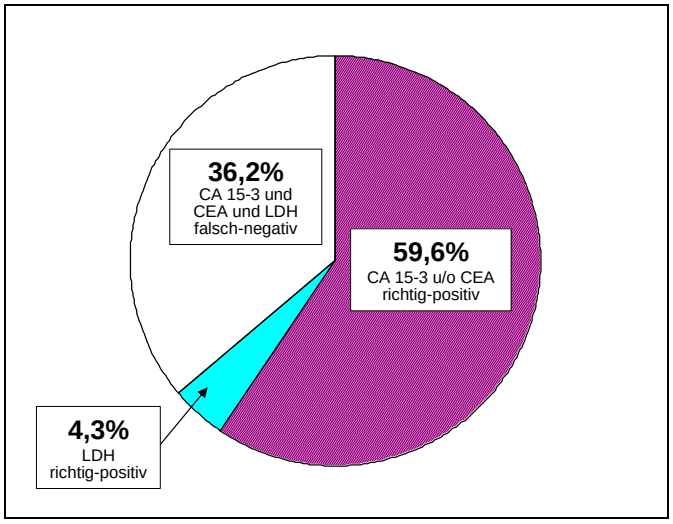

Abbildung 30: LDH – Sensitivität in Kombination mit CA 15-3 und CEA.

Die Betrachtung der Sensitivität von LDH in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation ergibt folgendes Bild:

Die Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation betrug 6,1%. Es wurden keine Patientinnen mit zwei oder drei und mehr Metastasenlokalisationen durch einen 100%-Anstieg von LDH entdeckt.

Der Ort der Metastasierung für Patientinnen mit Metastasen in einer Lokalisation war bei einer Patientin das Skelett (Sensitivität 10,0%), bei der anderen Patientin lagen Lymphknotenmetastasen vor (Sensitivität 33,3%).

Durch die Kombination von CA 15-3 und CEA mit LDH ließ sich die Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation von51,5% auf 57,6% steigern, da sowohl die Patientin mit Skelettmetastasen als auch die Patientin mit Lymphknotenmetastasen durch LDH zusätzlich entdeckt wurde. Tabelle 52 gibt eine Übersicht.

Tabelle 52: LDH – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Metastasenlokalisation	n	CA 15-3 u/o CEA		LDH		CA 15-3 u/o CEA u/o LDH	
		n*	(%)	n*	(%)	n*	(%)
1 Lokalisation	33	17	(51,5)	2	(6,1)	19	(57,6)
Skelett	10	4	(40,0)	1	(10,0)	5	(50,0)
Leber	9	9	(100,0)	0			
Lunge	6	2	(33,3)	0			
Lymphknoten	3	1	(33,3)	1	(33,3)	2	(66,7)
Gehirn	2	0		0			
Pleura	2	1	(50,0)	0			
Sonstiges	1	0		0			
2 Lokalisationen	10	7	(70,0)	0		7	(70,0)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	0		4	(100,0)
Patientinnen gesamt	47	28	(59,6)	2	(4,3)	30	(63,8)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg

5.2.4.3 Werteverteilung

Für die Verteilung der Basiswerte von LDH ergab sich kein Unterschied zwischen metastasenfreien und metastasierten Patientinnen (Median 195,9 U/l bzw. 173,4 U/l), auch wenn die metastasierten Patientinnen tendenziell niedrigere Werte aufwiesen (p=0,06). Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Basiswerten der Patientinnen mit 100%-Anstieg (Median 144,8 U/l) und ohne 100%-Anstieg (Median 175,3 U/l) (p=0,2). Einen Überblick liefern Tabelle 53 und Abbildung 31.

Tabelle 53: LDH – Basiswerte.

Patientinnen		n	LDH (U/l)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
Subkollektiv		95	137,4	182,6	288,9	117,0 - 327,4	
NED		48	139,4	195,9	299,1	117,0 - 327,4	0,06
FM		47	137,4	173,4	261,2	122,0 - 290,3	
FM	**mit LDH-Anstieg**	2	123,8	144,8	165,8	123,8 - 165,8	0,2
	ohne LDH-Anstieg	45	137,5	175,3	261,2	122,0 - 290,3	

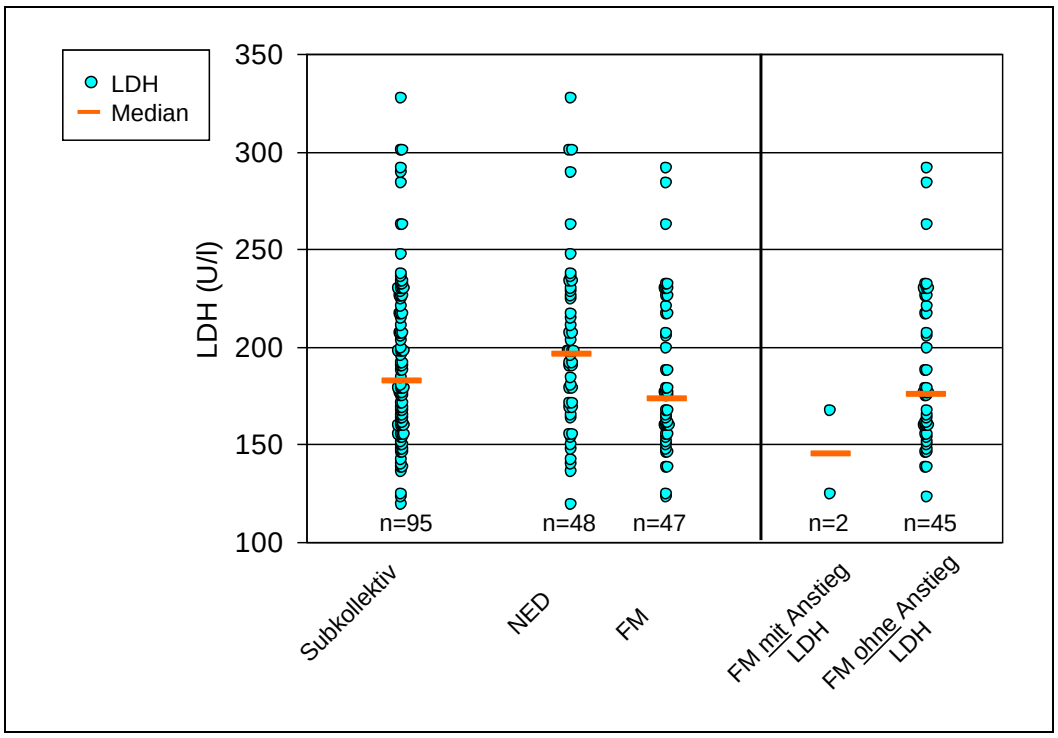

Abbildung 31: LDH – Basiswerte.

Im Vergleich der Basiswerte zu den Werten zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung zeigte sich bei den 2 Patientinnen, die den 100%-Anstieg von LDH erreichten (Median 144,8 U/l bzw. 306,7 U/l), kein signifikanter Unterschied zwischen Basiswerten und Werten bei Fernmetastasierung ($p=0,5$), bei den Patientinnen ohne 100%-Anstieg von LDH (Median 175,3 U/l bzw. 204,8 U/l) hingegen schon ($p<0,000001$).

Betrachtet man die Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung, so lagen diese bei den Patientinnen mit Fernmetastasen höher (Median 306,7 U/l) als bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen (Median 204,8 U/l), es wurde jedoch keine Signifikanz erreicht ($p=0,1$). Tabelle 54 und Abbildung 32 geben eine genaue Übersicht.

Tabelle 54: LDH – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Patientinnen		n	LDH (U/l)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit LDH - Anstieg	**Basiswerte**	2	123,8	144,8	165,8	123,8 - 165,8	0,5
	Werte bei FM		244,2	306,7	369,1	244,2 - 369,1	
FM ohne LDH - Anstieg	**Basiswerte**	45	137,5	175,3	261,2	122 - 290,3	<0,000001
	Werte bei FM		152,5	204,8	349,2	123,2 - 381,1	

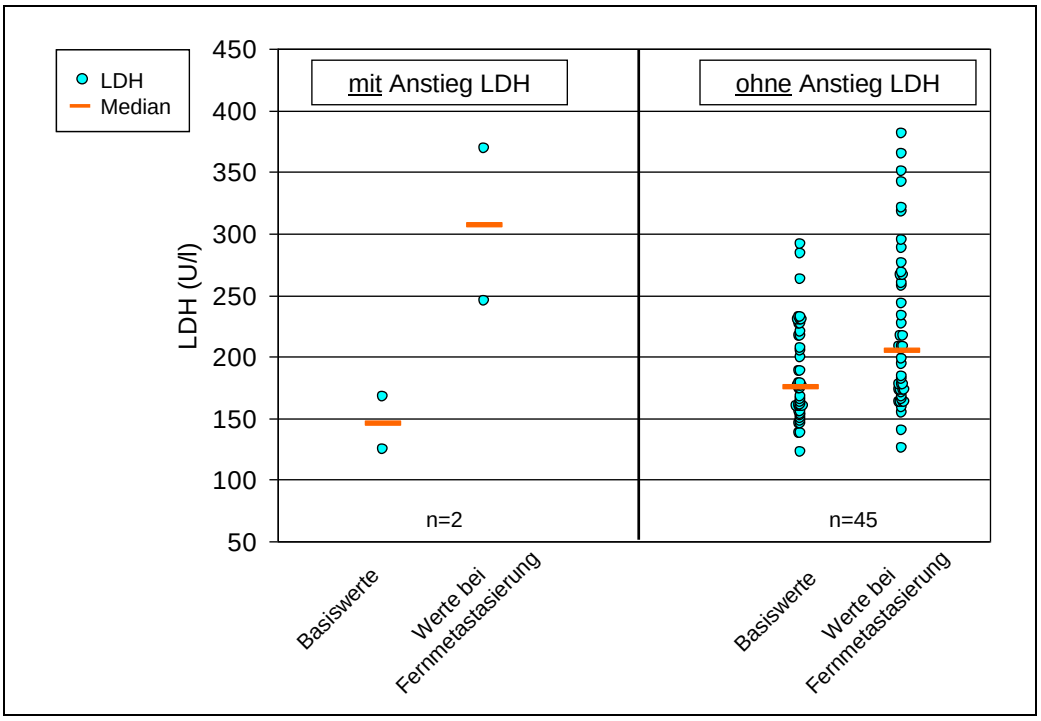

Abbildung 32: LDH – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasen (FM).

Für die Kinetik von LDH zwischen Basiswerten und Werten zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung ergab sich bei den Patientinnen mit 100%-Anstieg eine mediane Steigerung ihrer Werte um 110%. Die Patientinnen ohne 100%-Anstieg zeigten eine mediane Erhöhung ihrer Werte um 16%, die somit signifikant niedriger lag (p=0,02).

Eine Übersicht stellen Tabelle 55 und Abbildung 33 dar.

Tabelle 55: LDH – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Patientinnen	n	Anstieg LDH (%)				p-Wert
		5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
FM mit LDH - Anstieg	2	97	110	123	97 - 123	0,02
FM ohne LDH - Anstieg	45	-8	16	66	-18 - 87	

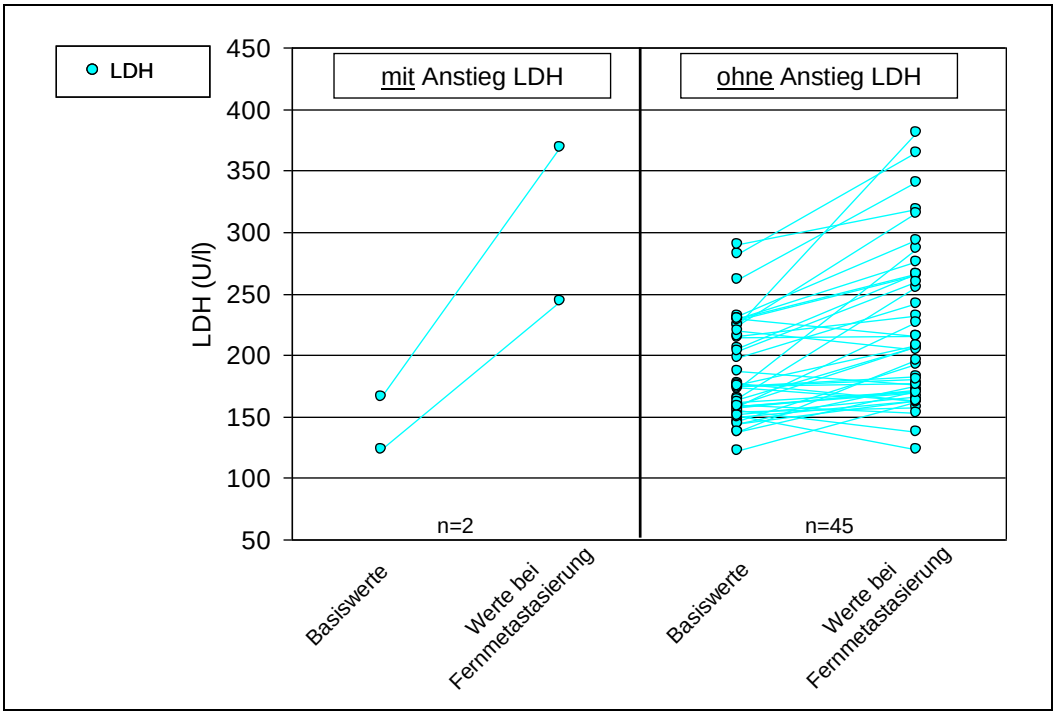

Abbildung 33: LDH – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

5.2.5 CRP

5.2.5.1 Spezifität

Von den 48 metastasenfreien Patientinnen konnte nur bei 47 die Spezifität von CRP evaluiert werden, da es in einem Fall nicht möglich war, die Reproduzierbarkeit eines Anstiegs zu überprüfen.
Bei den verbleibenden 47 metastasenfreien Patientinnen zeigte keine einen reproduzierbaren 100%-Anstieg. Somit lag für CRP eine Spezifität von 100% vor.
Es lagen jedoch ausgehend von den Basiswerten neun einmalige 100%-Anstiege bei diesen 47 Patientinnen (19,1%) vor, die sich auf sieben Patientinnen verteilten. Sie wurden in der darauffolgenden Messung nicht bestätigt und verminderten daher die Spezifität nicht.
Der mittlere Variationskoeffizient für CRP betrug 50,3% und lag damit sehr hoch. Um einen tolerablen Wert zu erzielen, wurde die untere Grenze der CRP-Werte auf 5,0 mg/l festgesetzt. Damit lag der mittlere biologische Variationskoeffizient bei 16,3%, der maximale biologische Variationskoeffizient lag mit 195,4% dennoch hoch (siehe Tabelle 56).

Tabelle 56: CRP – biologischer Variationskoeffizient.

	n	**MW**	**SD**	**Median**	**75ste Perzentile**	**Bereich**
bVK CRP (%)	48	50,3	56,6	36,3	71,1	0,0 - 279,3
bVK CRP (Grenze 5,0 mg/l)	48	16,3	42,7	0,0	3,6	0,0 - 195,4

5.2.5.2 Sensitivität

Von den Patientinnen mit Fernmetastasen zeigten sechs zum Zeitpunkt der ersten Fern-metastasierung einen 100%-Anstieg von CRP. Dies entspricht einer Sensitivität für diesen Marker alleine von 12,8% (vgl. Abbildung 34).

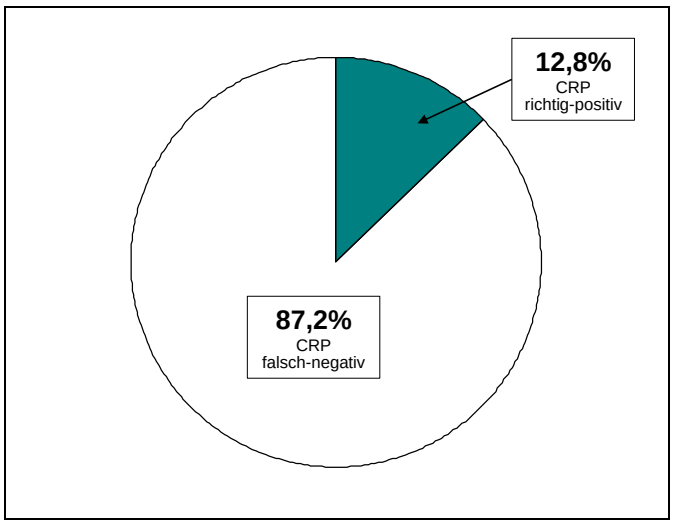

Abbildung 34: CRP – Sensitivität.

Wenn man CRP in Kombination mit CA 15-3 und CEA betrachtet, so befanden sich vier der sechs Patientinnen mit CRP-Anstieg unter den mit Hilfe von CA 15-3 oder CEA bereits als richtig-positiv klassifizierten Patientinnen. Zwei Patientinnen waren in der Gruppe der Patientinnen, die mit CA 15-3 und CEA nicht entdeckt wurden (falsch-negativ). Somit ließ sich durch die zusätzliche Verwendung von CRP die durch die Kombination von CA 15-3 und CEA erzielte Sensitivität um 4,3% steigern (siehe Abbildung 35).

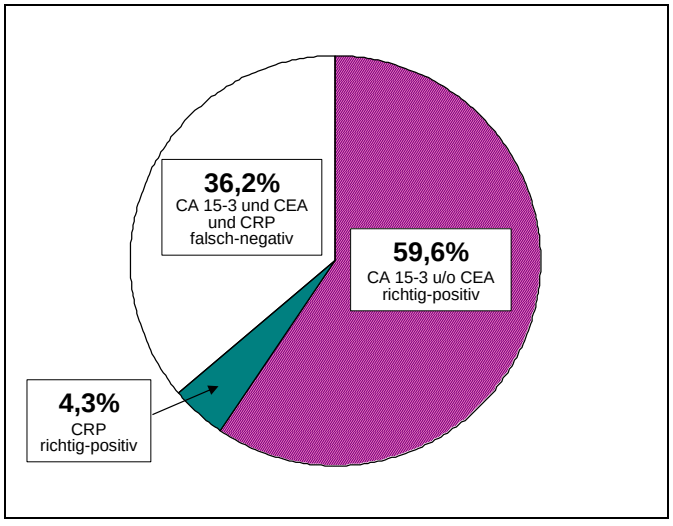

Abbildung 35: CRP – Sensitivität in Kombination mit CA 15-3 und CEA.

Die Betrachtung der Sensitivität von CRP in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen ergab für Metastasen in einer Lokalisation 9,1%, für Metastasen in zwei Lokalisationen 20,0% und für Metastasen in drei und mehr Lokalisationen 25,0%.

Die getrennte Betrachtung der Sensitivität nach Ort der Metastasierung für die Patientinnen mit Metastasen in einer Lokalisation zeigt, dass durch CRP je eine Patientin mit Leber-, Lungen- und Pleurametastasen (Sensitivität 11,1% bzw. 16,7% bzw. 50,0%) gefunden werden konnte.

Die Kombination von CA 15-3 und CEA mit CRP steigerte die Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation von 51,5% auf 57,6%, bedingt durch die zusätzlich entdeckte Patientin mit Lungenmetastasen.

Tabelle 57 liefert eine Übersicht.

Tabelle 57: CRP – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3 u/o CEA**		**CRP**		**CA 15-3 u/o CEA u/o CRP**	
		n*	**(%)**	**n***	**(%)**	**n***	**(%)**
1 Lokalisation	33	17	(51,5)	3	(9,1)	19	(57,6)
Skelett	10	4	(40,0)	0		4	(40,0)
Leber	9	9	(100,0)	1	(11,1)	9	(100,0)
Lunge	6	2	(33,3)	1	(16,7)	3	(50,0)
Lymphknoten	3	1	(33,3)	0		1	(33,3)
Gehirn	2	0		0		0	
Pleura	2	1	(50,0)	1	(50,0)	2	(100,0)
Sonstiges	1	0		0		0	
2 Lokalisationen	10	7	(70,0)	2	(20,0)	7	(70,0)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	1	(25,0)	4	(100,0)
Patientinnen gesamt	47	28	(59,6)	6	(12,8)	30	(63,8)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg

5.2.5.3 Werteverteilung

Bei Betrachtung der Basiswerte von CRP zeigten die Patientinnen mit Fernmetastasen signifikant höhere Werte als die metastasenfreien Patientinnen (Median jeweils 5,0 mg/l, p=0,0003). Die Basiswerte der Patientinnen mit 100%-Anstieg von CRP lagen mit einem Median von 6,2 mg/l nicht signifikant höher als die der Patientinnen ohne 100%-Anstieg mit einem Median von 5,0 mg/l (p=0,07).

Einen Überblick über die Verteilung der Basiswerte von CRP liefern Tabelle 58 und Abbildung 36.

Tabelle 58: CRP – Basiswerte.

Patientinnen		n	CRP (mg/l)				p-Wert
			5te Perzentile	Median	95ste Perzentile	Bereich	
Subkollektiv		95	5,0	5,0	8,7	5,0 - 16,0	
NED		48	5,0	5,0	5,0	5,0 - 5,6	0,003
FM		47	5,0	5,0	14,7	5,0 - 16,0	
FM	**mit CRP-Anstieg**	6	5,0	6,2	15,8	5,0 - 15,8	0,07
	ohne CRP-Anstieg	41	5,0	5,0	13,7	5,0 - 16,0	

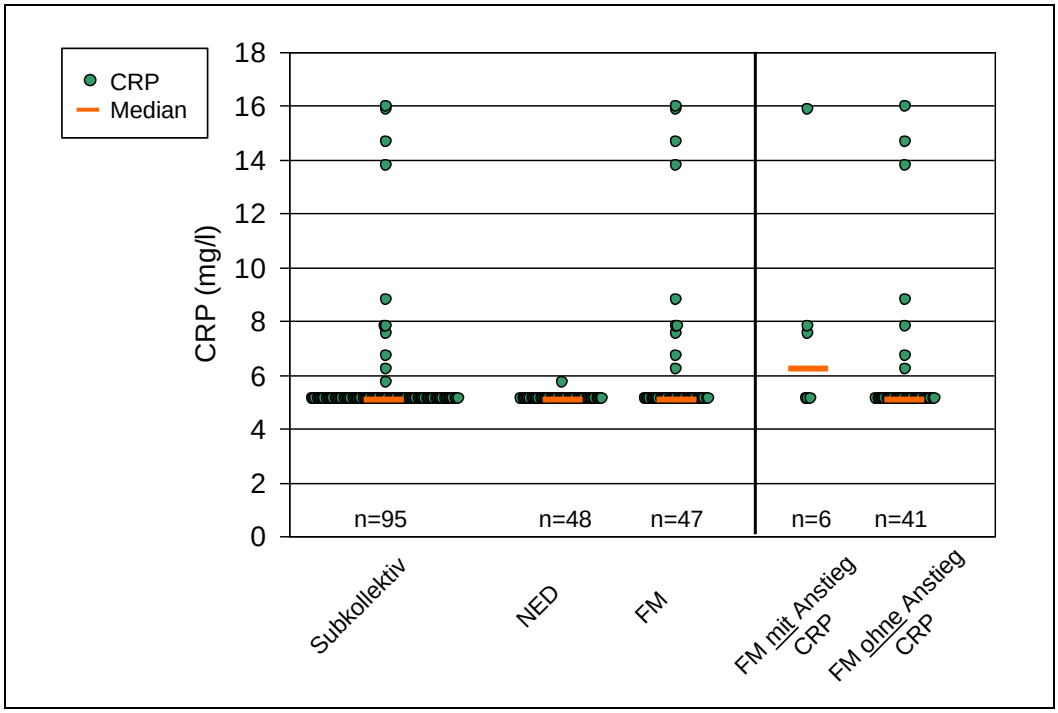

Abbildung 36: CRP – Basiswerte.

Vergleicht man die Basiswerte mit den Werten zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung, so lagen die CRP-Werte bei Fernmetastasierung (Median 19,9 mg/l) bei den Patientinnen mit 100%-Anstieg signifikant höher als deren Basiswerte (p=0,03). Bei den Patientinnen ohne 100%-Anstieg zum Zeitpunkt der Metastasierung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Basiswerten und den Werten beim Auftreten der Fernmetastasierung (Median 5,0 mg/l, p=0,1).

Im Vergleich der Werte zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung zwischen Patientinnen mit und ohne 100%-Anstieg von CRP lagen diese für die Patientinnen mit Anstieg mit einem

medianen Wert von 19,9 mg/l signifikant höher als die Werte der Patientinnen ohne Anstieg (Median 5,0 mg/l, p=0,000006).

Eine Übersicht geben Tabelle 59 und Abbildung 37.

Tabelle 59: CRP – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Patientinnen		**n**	**CRP (mg/l)**				**p-Wert**
			5te Perzentile	**Median**	**95ste Perzentile**	**Bereich**	
FM mit CRP-Anstieg	**Basiswerte**	6	5,0	6,2	15,8	5,0 - 15,8	0,03
	Werte bei FM		11,0	19,9	41,6	11,0 - 41,6	
FM ohne CRP-Anstieg	**Basiswerte**	41	5,0	5,0	13,7	5,0 - 16,0	0,1
	Werte bei FM		5,0	5,0	11,5	5,0 - 16,2	

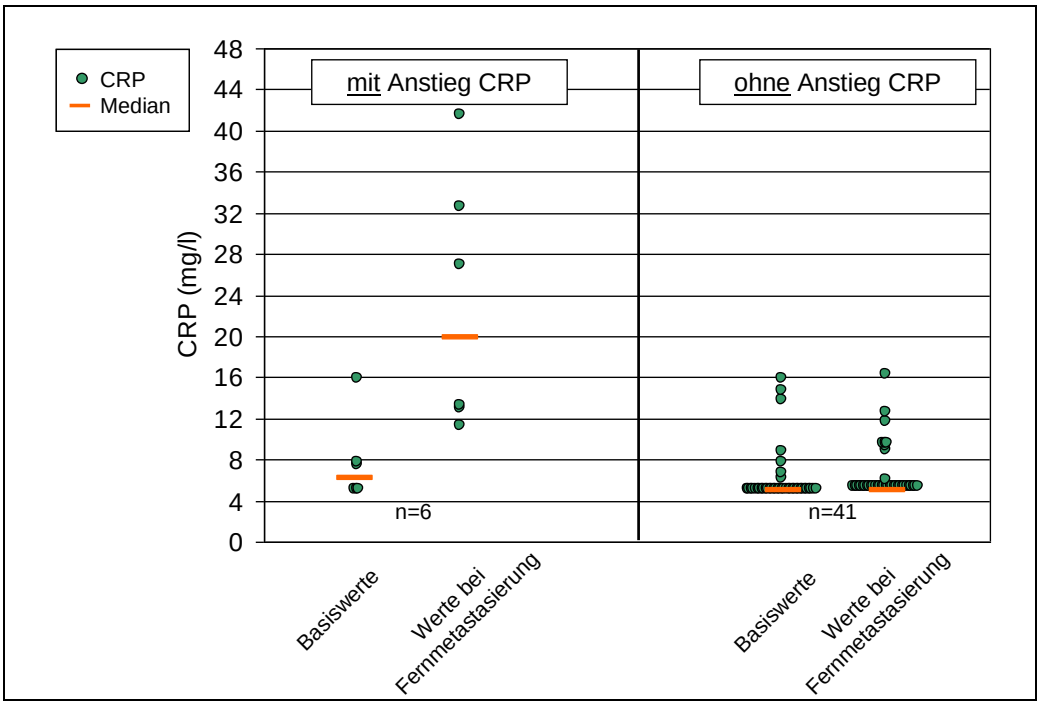

Abbildung 37: CRP – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Betrachtet man die Kinetik der CRP-Werte, so zeigten die Patientinnen mit 100%-Anstieg eine mediane Steigerung ihrer Werte vom Basiswert bis zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung um 160%. Die Patientinnen ohne 100%-Anstieg zeigten im Median keine

Veränderung, so dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab (p=0,00001).

Hierzu geben Tabelle 60 und Abbildung 38 eine Übersicht.

Tabelle 60: CRP – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Patientinnen	**n**	**Anstieg CRP (%)**				**p-Wert**
		5te Perzentile	**Median**	**95ste Perzentile**	**Bereich**	
FM mit CRP-Anstieg	6	77	160	546	77 - 546	0,00001
FM ohne CRP-Anstieg	41	-30	0	86	-66 - 91	

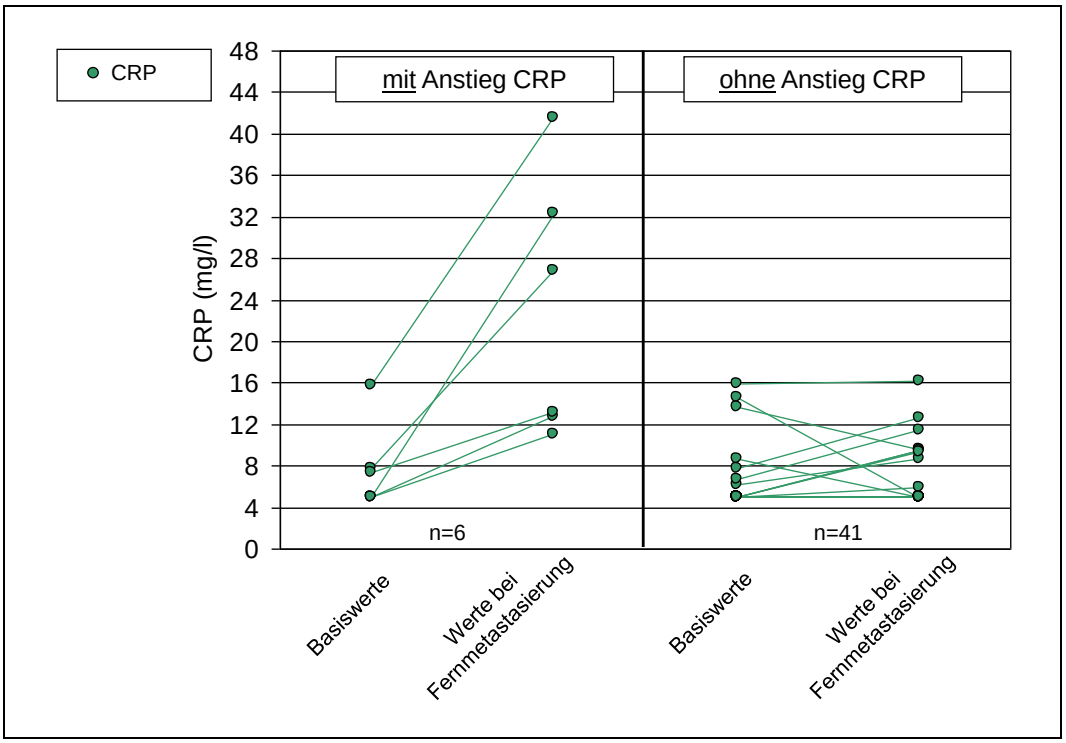

Abbildung 38: CRP – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

5.2.6 Kombination der untersuchten Tumormarker

5.2.6.1 Spezifität

Bei den 48 (CRP: 47) metastasenfreien Patientinnen zeigte keine einen reproduzierbaren 100%-Anstieg eines der sieben evaluierten Marker. Somit lag insgesamt eine Spezifität von 100% vor.

17 der metastasenfreien Patientinnen zeigten insgesamt 21 100%-Anstiege ausgehend von ihren Basiswerten, die jedoch in der darauffolgenden Messung nicht bestätigt wurden und daher die Spezifität nicht herabsetzten. Hierbei entfielen 2 Anstiege auf CA 125, je 5 Anstiege auf CYFRA 21-1 und LDH und die höchste Anzahl von Anstiegen auf CRP (9).

Einen Überblick über die Verteilung der einmaligen Anstiege gibt Abbildung 39.

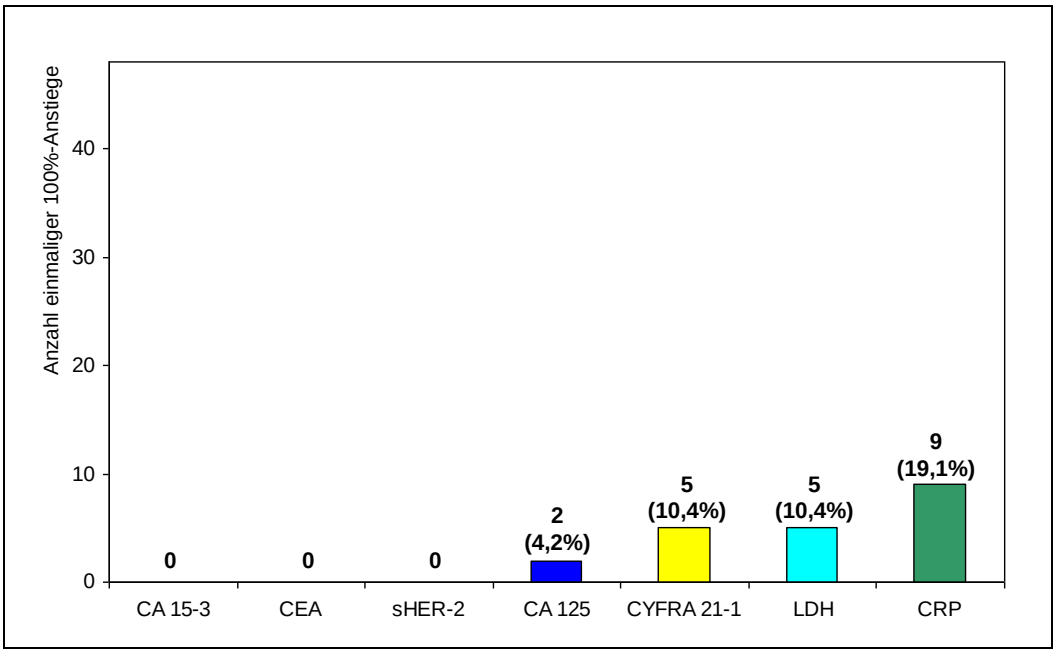

Abbildung 39: Anzahl einmaliger 100%-Anstiege der metastasenfreien Patientinnen (n=48, CRP: n=47).

5.2.6.2 Sensitivität

Bei gleichzeitiger Betrachtung aller sieben evaluierten Tumormarker (CA 15-3, CEA, CA 125, CYFRA 21-1, sHER-2, LDH, CRP) zeigten 41 der 47 metastasierten Patientinnen einen 100%-Anstieg von mindestens einem der Marker zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung. Dies entspricht einer Sensitivität von 87,2%. Diese liegt deutlich über der Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für die Sensitivität von CA 15-3 und CEA.

Die Anzahl der mit CA 15-3 und CEA richtig-positiven Patientinnen von 28 erhöhte sich durch den Einsatz der zusätzlichen Parameter um 13 Patientinnen, so dass sich die durch CA 15-3 und CEA erreichte Sensitivität um 27,7% steigern ließ (siehe Abbildung 40).

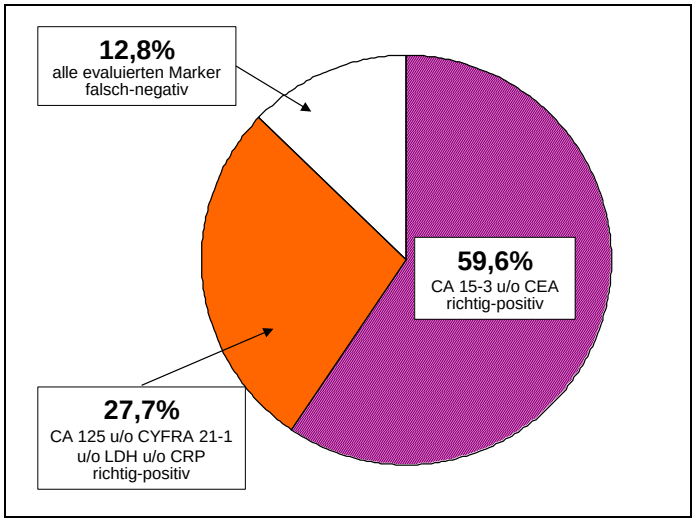

Abbildung 40: Sensitivität von CA 15-3 und CEA in Kombination mit den zusätzlich evaluierten Markern (CA 125, CYFRA 21-1, sHER-2, LDH und CRP).

Dabei zeigten zwei der ursprünglich 13 als falsch-negativ klassifizierten Patientinnen einen 100%-Anstieg von CA 125 alleine, drei Patientinnen von CYFRA 21-1 alleine, weitere zwei Patientinnen von LDH alleine und eine Patientin von CRP alleine. Bei weiteren vier Patientinnen stiegen sowohl CA 125 als auch CYFRA 21-1 an, bei einer Patientin lag ein 100%-Anstieg von CA 125 und CRP vor.

Dies entspricht einer Steigerung der Sensitivität durch einen alleinigen CA 125-Anstieg um 4,3%, durch einen alleinigen CYFRA 21-1-Anstieg um 6,4%, durch einen alleinigen LDH-Anstieg um 4,3% und durch einen alleinigen CRP-Anstieg um 2,1%. Durch den gleichzeitigen Anstieg von CA 125 und CYFRA 21-1 stieg die Sensitivität um weitere 8,5% und durch den gleichzeitigen Anstieg von CA 125 und CRP um 2,1%.

Abbildung 41 zeigt die Steigerung der Sensitivität durch diese Marker im Detail.

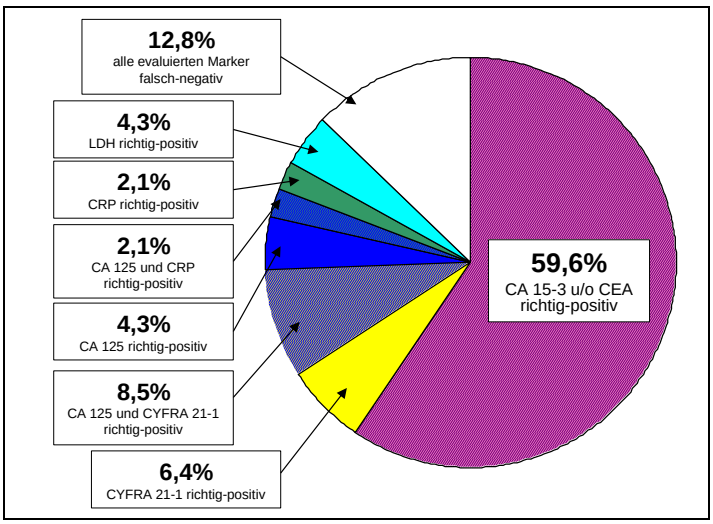

Abbildung 41: Sensitivitätssteigerung durch die zusätzlich evaluierten Marker.

Für die Kombination aus allen sieben evaluierten Markern ergibt sich für die Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation folgendes Bild:

Die Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation betrug 81,8%. Sowohl für Metastasen in zwei Lokalisationen als auch für Metastasen in drei und mehr Lokalisationen entsprach sie 100,0%. Somit ließ sich durch die Kombination von CA 15-3 und CEA mit den fünf zusätzlich evaluierten Markern die Sensitivität für Metastasen in einer Lokalisation um 30,3% und für Metastasen in zwei Lokalisationen um 30,0% steigern.

Bei den Patientinnen mit Metastasen in einer Lokalisation wurde die Sensitivität getrennt nach dem Ort der Metastasierung betrachtet. Sie lag für Patientinnen mit Leber- oder Skelettmetastasen als häufigste Lokalisationen bei 100% bzw. bei 70%.

Für alle einzeln betrachteten Metastasierungsorte der Patientinnen mit einer Metastasenlokalisation erhöhte sich die Sensitivität durch den kombinierten Einsatz aller Marker. Eine Ausnahme hierbei stellen die Lebermetastasen dar, die bereits durch CA 15-3 und CEA zu 100% gefunden wurden.

Einen Übersicht gibt Tabelle 61.

Tabelle 61: Kombination aller sieben Marker – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und Metastasenlokalisation.

Metastasenlokalisation	**n**	**CA 15-3 u/o CEA**		**Kombination aller 7 Marker**	
		n*	**(%)**	**n***	**(%)**
1 Lokalisation	33	17	(51,5)	27	(81,8)
Skelett	10	4	(40,0)	7	(70,0)
Leber	9	9	(100,0)	9	(100,0)
Lunge	6	2	(33,3)	4	(66,7)
Lymphknoten	3	1	(33,3)	3	(100,0)
Gehirn	2	0		1	(50,0)
Pleura	2	1	(50,0)	2	(100,0)
Sonstiges	1	0		1	(100,0)
2 Lokalisationen	10	7	(70,0)	10	(100,0)
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	4	(100,0)
Patientinnen gesamt	47	28	(59,6)	41	(87,2)

* Anzahl Patientinnen mit 100%-Anstieg bzw. 50%-Anstieg (sHER-2)

5.2.7 Zusammenfassung

41 der 47 metastasierten Patientinnen im Subkollektiv (87,2%) zeigten zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung den geforderten 100%-Anstieg (bzw. 50%-Anstieg für sHER-2) von mindestens einem der oben evaluierten Tumormarker. Mit Hilfe von Tabelle 62 wird im Folgenden dargestellt, wie viele und welche Tumormarker bei den einzelnen Patientinnen den geforderten Anstieg zeigten.

Tabelle 62: Übersicht über Art und Anzahl der Tumormarker mit 100%-Anstieg bei den Patientinnen mit Fernmetastasen (FM).

TM mit 100%-Anstieg			Patientinnen mit FM mit 100%-Anstieg		Gesamt	
			n	(%)	n	(%)
1 TM		CA 15-3	10	(21,3)	23	(48,9)
		CEA	5	(10,6)		
		CA 125	2	(4,3)		
		CYFRA 21-1	3	(6,4)		
		sHER-2	0	(0,0)		
		LDH	2	(4,3)		
		CRP	1	(2,1)		
2 TM	CA 15-3 +	CEA	1	(2,1)	13	(27,7)
		CA 125	1	(2,1)		
		CYFRA 21-1	2	(4,3)		
		sHER-2	1	(2,1)		
		CRP	1	(2,1)		
	CEA +	CA 125	1	(2,1)		
		sHER-2	1	(2,1)		
	CA 125 +	CYFRA 21-1	4	(8,5)		
		CRP	1	(2,1)		
4 TM	CA 15-3 CA 125 CYFRA 21-1	+ sHER-2	1	(2,1)	3	(6,4)
		+ CRP	2	(4,3)		
5 TM	CA 15-3 CEA CA 125	CYFRA 21-1 sHER-2	1	(2,1)	1	(2,1)
6 TM	CA 15-3 CEA CA 125	CYFRA 21-1 sHER-2 CRP	1	(2,1)	1	(2,1)

Zusammenfassung

FM	**mit 100%-Anstieg (richtig-positiv)**	41	(87,2)
	ohne 100%-Anstieg (falsch-negativ)	6	(12,8)
Gesamt		47	(100,0)

5.3 Vergleich Patientinnen mit und ohne Anstieg der evaluierten Tumormarker

Im Subkollektiv wurden 47 Patientinnen mit Fernmetastasen betrachtet. 41 (87,2%) dieser Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt der klinischen oder bildgebend manifesten ersten Metastasierung einen 100%-Anstieg (50%-Anstieg für sHER-2) von mindestens einem der sieben evaluierten Parameter (CA 15-3, CEA, CA 125, CYFRA 21-1, sHER-2, LDH, CRP) und werden im Folgenden als richtig-positiv bezeichnet. 6 (12,8%) der Patientinnen mit Fernmetastasen im Subkollektiv zeigten keinen 100%-Anstieg von mindestens einem der sieben Marker zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung (falsch-negativ) (siehe Tabelle 63).

Tabelle 63: Subkollektiv – Häufigkeit richtig-positiver und falsch-negativer Patientinnen.

	n	**(%)**		**n**	**(%)**		**n**	**(%)**
Subkollektiv	95	(100)	FM	47	(49,5)	richtig-positiv	41	(87,2)
						falsch-negativ	6	(12,8)
			NED	48	(50,5)			

5.3.1 Metastasenanzahl und -lokalisation

Betrachtet man die Metastasenanzahl, so zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen (p=0,2). Unter den richtig-positiven Patientinnen befanden sich dabei 81,8% der Patientinnen mit Metastasen in einer Lokalisation sowie alle Patientinnen mit Metastasen in zwei oder drei und mehr Lokalisationen.

Auch bezüglich der Metastasen in einer Lokalisation, aufgeteilt nach Ort der Metastasierung, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Gruppe der falsch-negativen Patientinnen bestand jedoch insgesamt nur noch aus 6 Patientinnen, darunter 3 der 10 Patientinnen mit Skelettmetastasen (30,0%), 2 der 6 Patientinnen mit Lungenmetastasen (33,3%) und eine der beiden Patientinnen mit Gehirnmetastasen (50,0%).

Einen Überblick über Metastasenanzahl und -lokalisation der richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen gibt Tabelle 64.

Tabelle 64: Metastasenlokalisationen – richtig-positive (n=41) vs. falsch-negative (n=6) Patientinnen.

Metastasen-lokalisation	**n**	**richtig-positiv**		**falsch-negativ**		**p-Wert**
		n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Patientinnen	47	41	(87,2)	6	(12,8)	
1 Lokalisation						
Skelett	10	7	(70,0)	3	(30,0)	0,3
Leber	9	9	(100,0)	0	(0,0)	0,2
Lunge	6	4	(66,7)	2	(33,3)	0,3
Lymphknoten	3	3	(100,0)	0		1,0
Gehirn	2	1	(50,0)	1	(50,0)	0,3
Pleura	2	2	(100,0)	0		1,0
Sonstige	1	1	(100,0)	0		1,0
1 Lokalisation	33	27	(81,8)	6	(18,2)	0,2
2 Lokalisationen	10	10	(100,0)	0		
≥ 3 Lokalisationen	4	4	(100,0)	0		

5.3.2 Pathomorphologie

Vergleicht man die Verteilung von richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen auf die verschiedenen UICC-Stadien, so ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,2). Hierbei fand sich unter den falsch-negativen Patientinnen kein Tumor des Stadiums III, während 24,4% der richtig-positiven Patientinnen an einem solchen Tumor litten.

Auch bezüglich des histopathologischen Gradings des Primärtumors ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,07). Die richtig-positiven Patientinnen zeigten jedoch mit 61,0% einen hohen Anteil an schlecht differenzierten (G3) Tumoren.

Einen Überblick über die pathomorphologischen Eigenschaften des Primärtumors der richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen liefert Tabelle 65.

Tabelle 65: Überblick Pathomorphologie – richtig-positive (n=41) und falsch-negative (n=6) Patientinnen.

Eigenschaft	**richtig-positiv**		**falsch-negativ**		**p-Wert**
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Patientinnen	41		6		
UICC-Stadium					
0	0		0		
I	5	(12,2)	2	(40,0)	
II	23	(56,1)	2	(40,0)	0,2
III	10	(24,4)	0		
neoadjuvante Therapie	3	(7,3)	1	(20,0)	
unbekannt	0		1		
G					
1	1	(2,4)	1	(20,0)	
2	15	(36,6)	3	(60,0)	0,07
3	25	(61,0)	1	(20,0)	
unbekannt	0		1		

5.3.3 Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus

Betrachtet man die Hormonrezeptorexpression der richtig-positiven und falsch-negativen Patientinnen im Vergleich, so ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,3).

Auch bezüglich des HER-2/neu-Gewebestatus unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (p=0,5). Es hatten jedoch alle falsch-negativen Patientinnen, bei denen der HER-2/neu-Gewebestatus vorlag, einen negativen Gewebestatus.

Tabelle 66 gibt einen Überblick über die Verteilung von Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus.

Tabelle 66: Überblick Hormonrezeptoren und HER-2/neu-Status – richtig-positive (n=41) und falsch-negative (n=6) Patientinnen.

Eigenschaft		richtig-positiv n	(%)	falsch-negativ n	(%)	p-Wert
Patientinnen		41		6		
Hormonrezeptorstatus						
ER/PR	ER+ und/oder PR+	30	(76,9)	6	(100,0)	0,3
	ER- und PR-	9	(23,1)	0		
	unbekannt	2		0		
HER-2/neu-Gewebestatus						
	positiv (IH+++ oder FISH+)	8	(30,8)	0		0,5
	negativ (IH-/+ oder FISH-)	18	(69,2)	3	(100,0)	
	unbekannt	15		3		

Für die Verteilung der Kombination aus Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor (p=1,0).
Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 67.

Tabelle 67: Kombination aus Hormonrezeptor und HER-2/neu-Gewebestatus – richtig-positive (n=41) und falsch-negative (n=6) Patientinnen.

n (%)		richtig-positiv		falsch-negativ		p-Wert
Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus	ER+ und/oder PR+ und/oder HER2 pos	33	(89,2)	6	(100,0)	1,0
	ER- und PR- und HER2 neg.	4	(10,8)	0		
unbekannt		4		0		

6 DISKUSSION

Aktuelle Empfehlungen zur Nachsorge beim Mammakarzinom basieren auf zwei Studien, die Ende der 1980er Jahre durchgeführt wurden. Deren Ergebnis bestand darin, dass eine intensive Nachsorge mit routinemäßig durchgeführten bildgebenden oder laborchemischen Untersuchungen keinen Überlebensvorteil gegenüber einem klinischen, symptomorientierten Nachsorgeregime brachte (GIVIO, 1994; Palli, 1999; Rosselli Del Turco, 1994). Die beim Mammakarzinom häufig im Rahmen der Nachsorge verwendeten Tumormarker CA 15-3 und CEA wurden in diesen Studien nicht betrachtet. In einer 2007 durchgeführten Untersuchung mit der gleichen Fragestellung sowie den gleichen Ergebnissen wie in den beiden genannten Studien wurden die Tumormarker CEA und CA 15-3 zwar bestimmt, es wird jedoch nicht erläutert, nach welchen Kriterien die beiden Tumormarker bewertet wurden und ob aus erhöhten Tumormarkerwerten therapeutische Konsequenzen gezogen wurden (Bornhak, 2007). Im Gegensatz dazu existieren drei kleinere Studien, die belegen konnten, dass die regelmäßige Bestimmung von Tumormarkern im Rahmen der Nachsorge und eine daraus resultierende frühzeitige Metastasenbehandlung sich positiv auf das rezidivfreie Überleben der Patientinnen auswirken kann (Jäger, 1994a; Kovner, 1994; Krämer, 1997; Merimsky, 1997; Nicolini, 2003).

Insgesamt gesehen fehlen bisher jedoch Studien, die den Nutzen des Einsatzes von Tumormarkern in der Nachsorgesituation eindeutig belegen oder widerlegen. Dennoch – und entgegen den aktuellen Empfehlungen – werden Tumormarker im Rahmen der Nachsorge häufig bestimmt (Stemmler, 2006). Problematisch ist hierbei, dass der Einsatz von Tumormarkern mit einer geringen Spezifität, d.h. zahlreichen falsch-positiven Befunden, verbunden ist. Daneben ist auch die Sensitivität mit ca. 60-70% entdeckten Metastasen zu gering, um den Einsatz von Tumormarkern in der Nachsorge vorbehaltlos zu empfehlen (ASCO, 1996; Harris, 2007).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher untersucht, welche Tumormarker einen Nutzen in der frühen Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom haben. Das Hauptziel hierbei war, durch hohe, kinetikbasierte Anforderungen an die Spezifität falsch-positive Befunde zu vermeiden. Schon Jäger et al. wiesen darauf hin, dass das wesentliche Kriterium bei der Beurteilung von Tumormarkern in der Nachsorge deren Kinetik sein sollte, da eine Metastasierung immer mit Markeranstiegen und nicht mit konstant erhöhten Werten verbunden sei. In den Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe wurde ein Intervall von einem Monat für Tumormarkerbestimmungen gewählt (Jäger, 1994a; Jäger, 1995; Krämer, 1997).

Für die vorliegende Arbeit wurde in Anlehnung an diese Studien und aus Gründen der Praktikabilität ein Intervall von sechs Wochen festgesetzt, da durch diesen Abstand jede zweite bzw. später jede vierte Blutentnahme mit einem regulären Nachsorgetermin zusammenfällt.

Im Folgenden werden die in der Einleitung gestellten Fragen vor dem Hintergrund der in den letzten Kapiteln dargestellten Werte diskutiert.

Welche Spezifität lässt sich für die evaluierten Tumormarker durch eine kinetikbasierte Interpretation erzielen?

Eine hohe Spezifität ist die Grundvoraussetzung für den Einsatz eines Tumormarkers in der Nachsorge, d.h. bei asymptomatischen Patientinnen, da falsch-positive Befunde zu unnötigem Einsatz von bildgebenden Untersuchungen, zu Verunsicherung der betroffenen Patientin und somit zu Verschwendung von Zeit und Ressourcen führen (Nicolini, 2000). Dabei verwenden die bestehenden Studien zum Einsatz von Tumormarkern in der Nachsorge keine einheitlichen Kriterien zur Beurteilung der Spezifität und Sensitivität eines Markers. Den meisten Studien gemeinsam ist die Verwendung eines Grenzwertes, wobei das Kriterium für einen positiven Befund das ein- oder zweimalige Überschreiten dieses Grenzwertes darstellt. Dieser Ansatz ist problematisch, da es bei Verwendung von niedrigen Grenzwerten zu zahlreichen falsch-positiven Befunden kommt, und eine Erhöhung des Grenzwertes zu Einschränkungen der Sensitivität führt (Molina, 1995).
Einige andere Autoren entwickelten Kriterien zur Markerbeurteilung mit dem Ziel, eine hohe Spezifität mit einer hohen Sensitivität zu verbinden. Nicolini et al. definierten dabei richtig-positive Befunde als Anstieg über einen Grenzwert, der in einer zweiten Messung bestätigt wird oder sich fortsetzt und zudem nicht durch benigne Erkrankungen erklärbar ist (Nicolini, 2000). Auch Sölétormos et al. definierten auf der Basis eines mathematischen Modells, das dazu dient, den Einfluss zufälliger Wertschwankungen auf die Interpretation der Werte im Verlauf zu begrenzen, Anstiegskriterien über einen Grenzwert, die abhängig vom Tumormarker eine unterschiedliche Anstiegssteilheit beinhalteten (Sölétormos, 2004).
Alle erwähnten Autoren halten jedoch trotz ihrer dynamischen Evaluation der Marker an der Verwendung von Grenzwerten fest. Sauer et al. stellten aber fest, dass sich die im Vergleich zu gesunden Personen gesteigerte Tumormarkerfreisetzung vieler Patienten unterhalb des Grenzwertes abspielt (Sauer, 2001). So kommt es auch im Bereich niedriger Wertlagen,

innerhalb des sog. Referenzbereichs, bei Brustkrebspatientinnen zum postoperativen Abfall der Tumormarker CEA und CA 15-3 (Ebeling, 1999; Ebeling, 2002). Somit schränkt die Verwendung von Grenzwerten zwangsläufig die Sensitivität ein, da der Anstieg eines Markers nicht erfasst wird, wenn er sich unterhalb des Grenzwertes abspielt.
Stieber et al. definierten daher grenzwertunabhängige, kinetikbasierte Kriterien für die Entdeckung von Metastasen beim Mammakarzinom. Auf der Grundlage eines postoperativen Basiswertes wird hier ein reproduzierbarer Markeranstieg von mindestens 100% als Indikator für eine Fernmetastasierung verwendet (Stieber, 2006).
Diese Kriterien wurden im Rahmen dieser Arbeit prospektiv für CA 15-3 und CEA, sowie retrospektiv für CA 125, CYFRA 21-1, sHER-2, LDH und CRP evaluiert. Unter genauer Beachtung der Kriterien war es dabei für alle Marker möglich, eine Spezifität von 100% zu erzielen. Bei bis zu 19% der krankheitsfreien Patientinnen traten jedoch einmalige 100%-Anstiege auf, insbesondere bei den Markern CYFRA 21-1, LDH und CRP. Daher ist zu betonen, dass sowohl dem Kriterium der Reproduzierbarkeit als auch dem Ausschluss benigner Einflussfaktoren im Falle des 100%-Anstiegs eine sehr hohe Priorität eingeräumt werden muss, damit keine falsch-positiven Befunde auftreten. Häufig tritt eine Markererhöhung bei metastasenfreien Patientinnen auf, wenn eine Schwangerschaft eintritt (CA 15-3) oder die Patientin zu rauchen beginnt (CEA). Daneben muss bei einem isolierten Markeranstieg auch ein potentielles Zweitkarzinom differentialdiagnostisch berücksichtigt werden, beispielsweise das kolorektale Karzinom bei CEA-Anstieg (Stieber, 2008).

Welche Sensitivität kann unter diesen Voraussetzungen mit den etablierten Markern CEA und CA 15-3 erreicht werden?

Die von den verschiedenen Arbeitsgruppen beschriebenen Sensitivitäten und Spezifitäten von CA 15-3 in der Rezidivdiagnostik unterscheiden sich zum Teil erheblich, wobei Sensitivitäten zwischen 32% und 90% und Spezifitäten zwischen 71% und 100% in der Literatur zu finden sind (Colomer, 1989; Guadagni, 2001; Jäger, 1995; Kallioniemi, 1988; Kokko, 2002; Lumachi, 1999; Molina, 1995; Molina, 1999; Nicolini, 1991; Nicolini, 2006; Pectasides, 1996; Safi, 1991; Sölétormos, 2004; Stieber, 2003; Tomlinson, 1995; Vizcarra, 1996). Hierbei ist in der Regel eine höhere Sensitivität mit einer niedrigeren Spezifität und im Gegenzug ein Gewinn an Spezifität mit einem Verlust an Sensitivität verknüpft. So erzielten beispielsweise Kokko et al. in einer prospektiven Studie eine Spezifität von 97%, allerdings lag die

Sensitivität nur bei 36% (Kokko, 2002). Stieber et al. erreichten eine sehr gute Sensitivität von 90%, was jedoch mit einer Spezifität von nur 71% einherging (Stieber, 2003).

Die starken Unterschiede der Werte für Sensitivität und Spezifität lassen sich durch die Verwendung unterschiedlicher Tests sowie verschiedener Grenzwerte und Kriterien zur Markerinterpretation in den einzelnen Studien erklären. In fast allen oben genannten Studien wurde zudem der Grenzwert gemäß den Herstellerempfehlungen übernommen oder willkürlich festgelegt, und nicht, wie empfohlen, der 95ten oder 97,5ten Perzentile gesunder Kontrollpersonen angepasst (Stieber, 2008). Dies erschwert den Vergleich der erzielten Sensitivitäten erheblich. Auch wurden in einem Teil der Studien sowohl Patientinnen mit Fernmetastasen als auch Patientinnen mit Lokalrezidiven eingeschlossen (Guadagni, 2001; Kallioniemi, 1988; Molina, 1999; Pectasides, 1996). Da sich gezeigt hat, dass die Sensitivität von Tumormarker für die Diagnostik von Lokalrezidiven zu gering ist, um sie hierfür sinnvoll einsetzen zu können (Bombardieri, 1993; Engel, 1988; Guadagni, 2001; Kokko, 2002; Molina, 1995), könnte dies in den erwähnten Studien die Sensitivität negativ beeinflusst haben. Im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurden daher nur Patientinnen mit Fernmetastasen betrachtet.

Daneben erfolgte in manchen Studien die Bestimmung der Tumormarkerwerte nur zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation der Metastasen, während sie in anderen in regelmäßigen Abständen, auch vor der Metastasenmanifestation, durchgeführt wurden. Auch dies kann die unterschiedlichen Werte für die Sensitivität erklären, wobei die Sensitivität ansteigt, je weiter fortgeschritten die Erkrankung ist, d.h. je später die Messung des Tumormarkerwertes erfolgt. Molina et al. verglichen beispielsweise die Sensitivität von CA 15-3, CEA und sHER-2 als ersten Hinweis auf eine Metastasierung mit der Sensitivität zum Zeitpunkt der klinischen oder bildgebenden Bestätigung der Metastasierung. Hierbei lag zum späteren Zeitpunkt die Sensitivität um bis zu 11,3% höher (Molina, 1996). Analog dazu konnten Lässig et al. zeigen, dass bei progredienter Metastasierung die Sensitivität von CA 15-3 und CEA in Abhängigkeit von der Anzahl der Progressionen auf bis zu 90% ansteigt (Lässig, 2007).

Unabhängig von den großen Unterschieden der Werte für Sensitivität und Spezifität in den einzelnen Studien kommen die meisten Autoren dennoch zu dem Schluss, dass CA 15-3 ein nützlicher Tumormarker in der Rezidivdiagnostik beim Mammakarzinom ist. Auf Basis der grenzwertunabhängigen Form der Markerinterpretation, die in dieser Arbeit evaluiert wurde, ließ sich für CA 15-3 eine Sensitivität von 44,3% erzielen. Diese liegt zwar im Vergleich zu anderen Studien eher niedrig, beschreibt jedoch die Sensitivität des Markers als ersten

Hinweis auf eine Metastasierung, d.h. zum frühestmöglichen Zeitpunkt. Zudem konnte durch das Vermeiden falsch-positiver Befunde eine Spezifität von 100% erzielt werden. Somit lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Schluss zu, dass CA 15-3 zur spezifischen Diagnostik von Fernmetastasen geeignet ist.

Die Rolle von CEA zur Rezidivdiagnostik beim Mammakarzinom ist nicht unumstritten. Vor allem bezüglich der Werte für die Sensitivität gibt es erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Studien. So reicht die beschriebene Sensitivität von 7% bis 70%, während die Spezifität zwischen 89% und 100% schwankt (Al-Jarallah, 1993; Colomer, 1989; Guadagni, 2001; Jäger, 1995; Lamerz, 1992; Lumachi, 1999; Molina, 1995; Molina, 1999; Nicolini, 1991; Nicolini, 2006; Pectasides, 1996; Safi, 1991; Sölétormos, 1993; Vizcarra, 1996).
Die Gründe für die Abweichungen der Werte für Sensitivität und Spezifität zwischen den einzelnen Untersuchungen entsprechen den bei CA 15-3 genannten.
Generell liegt die Sensitivität von CEA für die Entdeckung von Fernmetastasen beim Mammakarzinom unter der von CA 15-3 und es gibt keine einheitliche Meinung bezüglich der Nützlichkeit von CEA bei dieser Fragestellung. Einige Autoren fanden keinen Nutzen der CEA-Bestimmung zusätzlich zu CA 15-3, da sich entweder die Sensitivität, die durch CA 15-3 alleine erzielt werden konnte, durch CEA nicht oder nur geringfügig steigern ließ, oder da die Spezifität durch die kombinierte Markerbestimmung abnahm (Colomer, 1989; Guadagni, 2001; Hayes, 1986; Nicolini, 1991; Pectasides, 1996; Sölétormos, 1993; Vizcarra, 1996). Mehrere andere Arbeitsgruppen kamen jedoch zu dem Schluss, dass die Bestimmung von CEA – auch bei gegenüber CA 15-3 unterlegener Sensitivität - in Kombination mit CA 15-3 sinnvoll ist (Al-Jarallah, 1993; Coveney, 1995; Dnistrian, 1991; Engel, 1988; Jäger, 1995; Lamerz, 1992; Lumachi, 1999; Molina, 1995). In diesen Studien ließ sich die Sensitivität von CA 15-3 alleine durch die kombinierte Bestimmung mit CEA um bis zu 25% steigern (Al-Jarallah, 1993; Coveney, 1995; Engel, 1988; Jäger, 1995; Molina, 1995). In der hier vorgestellten Studie konnte mit der Bestimmung von CEA eine Sensitivität von 18,0% erreicht werden. Dass diese im Vergleich zu anderen Studien eher niedrig liegt, lässt sich wie bei CA 15-3 auch dadurch erklären, dass die Markerbestimmung der erste Hinweis auf eine Metastasierung war und somit die Sensitivität zum frühestmöglichen Zeitpunkt vorlag. Zudem wurde auch für CEA die Sensitivität unter der Voraussetzung einer Spezifität von 100% bestimmt. Unabhängig von der im Vergleich zu CA 15-3 wesentlich geringeren absoluten Sensitivität von CEA zeigte die kombinierte Verwendung beider Marker, dass sich die Sensitivität von CA 15-3 durch die zusätzliche Bestimmung von CEA um 13,1% steigern

ließ. Da zudem nur ein geringer Prozentsatz der Patientinnen einen gleichzeitigen Anstieg beider Marker zeigte, brachte der kombinierte Markereinsatz einen deutlichen Vorteil.

Welcher der Tumormarker CA 125, CYFRA 21-1, HER-2/neu shed antigen, LDH und CRP eignet sich neben CEA und CA 15-3 zur frühzeitigen Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom?

CA 125 ist zwar ein etablierter Marker für das Ovarialkarzinom, wurde jedoch bezüglich seiner Einsatzmöglichkeiten beim Mammakarzinom bisher kaum betrachtet.

Einige Autoren untersuchten die Erhöhung von CA 125 über einen Grenzwert zum Zeitpunkt der Metastasierung und beschrieben Sensitivitäten zwischen 34,6% und 52,6% (Baskić, 2007; Berruti, 1994; Jäger, 1994b; Krämer, 1996). Hierbei beschrieben Baskić et al. eine Sensitivität von 45% und eine Spezifität von 100%. Letztere wurde allerdings an einer kleinen Kontrollgruppe von 10 gesunden Personen ermittelt. Unter diesen Bedingungen stellte die Gruppe fest, dass CA 125 in Kombination mit CA 15-3 einen zusätzlichen Nutzen in der Metastasendiagnostik hat (Baskić, 2007). Berruti et al. fanden keinen Nutzen der CA 125-Bestimmung zusätzlich zu CA 15-3 (Berruti, 1994). Jäger et al. kamen zu dem Schluss, dass die Erhöhung von CA 125 häufig mit dem Auftreten von Pleurametastasen assoziiert war (Jäger, 1994b).

Auch Norum et al., die die Ursachen von CA 125-Anstiegen in der Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen untersuchten, fanden heraus, dass 91% der Anstiege mit Metastasen assoziiert waren, die sich in der Pleura bzw. in Pleuranähe befanden (Norum, 2001). Die Arbeitsgruppe um Böhmer untersuchte ebenfalls die Gründe für CA 125-Anstiege in der Nachsorge. In dieser Studie waren 83,3% der Anstiege mit malignen Erkrankungen, d. h. einer Metastasierung oder einer zweiten Neoplasie, verbunden (Böhmer, 1997).

Die bisherigen Studien zum Einsatz von CA 125 in der Diagnostik von Fernmetastasen des Mammakarzinoms lassen vermuten, dass vor allem Metastasen in Pleuranähe CA 125 freisetzen können (Leonard, 2004). In der vorliegenden Arbeit ließ sich die Assoziation eines CA 125-Anstiegs mit Metastasen in Pleuranähe nicht bestätigen. Mit 29,8% entdeckter Fernmetastasen lag jedoch für CA 125 eine gute Sensitivität bei 100% Spezifität vor. Die durch CEA und CA 15-3 erreichte Sensitivität ließ sich ohne Spezifitätsverlust deutlich steigern (um 14,9%), so dass der Einsatz von CA 125 zusätzlich zu CA 15-3 und CEA in der Nachsorge beim Mammakarzinom sinnvoll erscheint.

Bisher wurde nur in wenigen Studien untersucht, ob CYFRA 21-1, das hauptsächlich bei Patienten mit Lungenkarzinom bestimmt wird, für die Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom geeignet ist.

Einige Studien beschreiben die Sensitivität von CYFRA 21-1 für Fernmetastasen unter der Voraussetzung, dass die Spezifität im Vergleich zu benignen Erkrankungen oder gesunden Kontrollen ermittelt wurde, nicht jedoch im Vergleich zur eigentlich relevanten Gruppe der krankheitsfreien Patientinnen nach Abschluss einer Primärtherapie. Unter diesen Bedingungen und Verwendung eines Grenzwertes zwischen 3,3 ng/ml und 5,7 ng/ml erzielten Stieber et al. eine Sensitivität von 72% bei 95% Spezifität, Molina et al. von 67,2% bei 96% Spezifität und Nakata et al. von 64,2% bei 100% Spezifität (Molina, 1994; Nakata, 2000; Stieber, 1993).

Ohne Angabe der Spezifität beschreiben mehrere Autoren Sensitivitäten zum Zeitpunkt der Metastasierung zwischen 51% und 84,6%, wobei letztere bei einem niedrig gewählten Grenzwert von 2 ng/ml erzielt wurde (Giovanella, 2002; Nakata, 2004; Rodríguez, 2002).

Giovanella et al. bestimmten zusätzlich CYFRA 21-1 bei 48 Patientinnen im Verlauf. Hierbei erreichte der Marker eine Sensitivität von 33%, wiederum ohne Angabe der Spezifität (Giovanella, 2002).

Während einige dieser Autoren eine Überlegenheit von CYFRA 21-1 gegenüber CEA und CA 15-3 vermuten (Nakata, 2000; Nakata, 2004; Rodríguez, 2002) und den alleinigen oder kombinierten Einsatz in der Nachsorge empfehlen, kamen Giovanella et al. zu dem Schluss, dass CYFRA 21-1 keine zusätzlichen Informationen zu CA 15-3 liefern kann und somit im Rahmen der Nachsorge nicht verwendet werden sollte (Giovanella, 2002).

Die vorliegende Auswertung lieferte für CYFRA 21-1 eine Sensitivität von 29,8%. Die zum Teil wesentlich höheren Sensitivitäten in den anderen Studien könnten zum einen darauf zurückzuführen sein, dass die Werte – mit Ausnahme der Studie von Giovanella et al., die eine zum hier vorgestellten Ergebnis vergleichbare Sensitivität liefert – bei bereits bekannter Fernmetastasierung erhoben wurden, während in der vorliegenden Arbeit die Sensitivität zum frühestmöglichen Zeitpunkt im Verlauf bestimmt wurde. Zum anderen konnte in dieser Auswertung eine Spezifität von 100% erzielt werden, während sie in fast allen anderen Studien entweder darunter lag oder nicht angegeben wurde. Daneben wurde die Hälfte der mit CYFRA 21-1 entdeckten Patientinnen mit Fernmetastasen nicht durch CEA und CA 15-3 gefunden. CYFRA 21-1 konnte also, wie CA 125, die durch CA 15-3 und CEA erzielte Sensitivität ohne Spezifitätsverlust deutlich steigern (um 14,9%).

Auch für das HER-2/neu shed antigen orientieren sich die bestehenden Studien zum Einsatz in der Rezidivdiagnostik an der Erhöhung über einen Grenzwert als Indikator für das Auftreten von Metastasen. Die damit ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten unterscheiden sich zum Teil erheblich. So erzielten mehrere Autoren zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung Sensitivitäten zwischen 32,6% und 55%, wobei die Spezifität zwischen 90% und 100% schwankte (Baskić, 2007; Isola, 1994; Molina, 1996; Molina, 1998a; Narita, 1992; Watanabe, 1994). Andere Autoren geben höhere Sensitivitäten bis 80% an, die jedoch mit einem Verlust an Spezifität verbunden sind (Imoto, 1999; Imoto, 2006; Sugano, 2000).

Insgesamt halten alle diese Autoren HER-2/neu im Serum für einen nützlichen Tumormarker in der Rezidivdiagnostik. Dies trifft vor allem auf Patientinnen zu, die einen positiven HER-2/neu-Gewebestatus aufweisen, da hier wesentlich höhere Sensitivitäten erzielt wurden als bei gewebenegativen Patientinnen (Isola, 1994; Molina, 1996; Molina, 1998a; Narita, 1992).

Molina et al. untersuchten HER-2/neu im Serum nicht nur zum Zeitpunkt der Primärdiagnose, sondern auch als ersten Hinweis auf eine Fernmetastasierung. Sie erzielten eine Sensitivität von 28,4% bei 100% Spezifität, wobei der gewählte Grenzwert bei 20 U/ml lag. Die zusätzliche Bestimmung von HER-2/neu im Serum erhöhte die mit CA 15-3 und CEA erzielbare Sensitivität um 10,5%, was vor allem durch eine hohe Sensitivität bei Patientinnen mit einem HER-2/neu-gewebepositiven Primärtumor bedingt war (Molina, 1999). Auch Fehm et al. beschrieben für HER-2/neu im Serum sechs Monate vor der Metastasierung eine Sensitivität von 27%, allerdings ohne Angabe der Spezifität (Fehm, 2002).

In der hier vorgestellten Studie erfolgte die kinetikbasierte Interpretation von HER-2/neu im Serum – im Gegensatz zu den anderen untersuchten Markern – auf der Basis eines 50%-Anstiegs, was auf Grund der großen intraindividuellen und analytischen Stabilität von HER-2/neu keine Spezifitätsverluste verursachte. Dadurch konnte eine Sensitivität von 10,6% erzielt werden. Es ergab sich aber kein zusätzlicher Nutzen zur Bestimmung von CA 15-3 und CEA. Somit lassen die vorliegenden Ergebnisse, die allerdings auf einer kleinen Zahl von fünf richtig-positiven Befunden beruhen, im Gegensatz zu oben beschriebenen Studien vermuten, dass die Bestimmung von HER-2/neu im Serum im Rahmen der frühzeitigen Diagnostik von Fernmetastasen keine zu CA 15-3 und CEA ergänzenden Informationen liefern kann. Es konnte jedoch auch für HER-2/neu im Serum eine Spezifität von 100% erzielt werden, die somit wesentlich höher liegt als in einem Großteil der anderen Studien.

Aus der Tatsache, dass in der hier vorgestellten Studie die Hälfte der Patientinnen mit Anstieg von HER-2/neu im Serum zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung einen negativen HER-2/neu-Gewebestatus im Primärtumor hatte, könnte sich ein möglicher Nutzen der

Bestimmung des HER-2/neu shed antigens zum Zeitpunkt der Metastasierung ergeben. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der HER-2/neu-Gewebestatus von Primärtumor und Metastasen in einem Großteil der Fälle übereinstimmt, es jedoch vereinzelt zu einer Konversion des Gewebestatus kommt (Gancberg, 2002; Gong, 2005; Simon, 2001). Da eine Biopsie neu diagnostizierter Fernmetastasen nicht immer möglich ist, könnte die Bestimmung von HER-2/neu im Serum zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung bei Patientinnen mit initial negativem HER-2/neu-Gewebestatus eine unkomplizierte, wenig invasive Methode darstellen, um den aktuellen HER-2/neu-Gewebestatus abzuschätzen (Ardavanis, 2008; Stemmler, 2005).

Die Lactat-Dehydrogenase (LDH), ein Enzym, das bei vielen pathologischen Prozessen freigesetzt wird, wurde bisher als Tumormarker in der Rezidivdiagnostik des Mammakarzinoms nur in geringem Umfang untersucht.
Lee stellte fest, dass die LDH bei Patientinnen mit Brustkrebs jeden Stadiums generell höher ist als bei krankheitsfreien Patientinnen nach Mastektomie. Des Weiteren zeigten metastasierte Patientinnen in ihrer Untersuchung höhere LDH-Werte als Patientinnen mit lokal begrenzter Erkrankung. (Lee, 1985) Munjal et al., die 39 Brustkrebspatientinnen untersuchten, fanden eine Sensitivität der LDH für die Entdeckung von Fernmetastasen von 13,5% (Munjal, 1976). Pirich et al. halten die LDH für einen zuverlässigen Parameter zur Entdeckung von Fernmetastasen. Sie erzielten in Kombination mit CEA und alkalischer Phosphatase (AP) in ihrer Untersuchung eine Sensitivität von 73%, wobei die Spezifität bei 94,7% lag (Pirich, 1983).
Diese Untersuchungen lassen vermuten, dass die LDH in der metastasierten Situation beim Mammakarzinom vermehrt freigesetzt wird. Die hier vorgestellte Studie zeigte, dass die LDH bei einer kinetikbasierten Betrachtung eine Sensitivität von 4,3% für die Entdeckung von Fernmetastasen erreicht. Auch wenn dies im Vergleich zu anderen Markern ein geringer Prozentsatz ist, so waren doch beide Patientinnen mit einem 100%-Anstieg der LDH in der Gruppe der mit CEA und CA 15-3 als falsch-negativ klassifizierten Patientinnen mit Fernmetastasen. Zudem gab es bei einer erreichten Spezifität von 100% keine falsch-positiven Befunde. Somit scheint die LDH in der Nachsorge beim Mammakarzinom ein geeigneter ergänzender Parameter zu sein.

Auch CRP, ein Akute-Phase-Protein, das vornehmlich zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bakterieller Infektionen eingesetzt wird, wurde bisher bezüglich seiner Aussagekraft als Tumormarker beim Mammakarzinom kaum untersucht.
Weinstein et al. konnten zeigen, dass Patienten mit soliden, metastasierten Tumoren höhere CRP-Werte aufweisen als Patienten mit lokal begrenzten Tumoren (Weinstein, 1984). Die Gruppe um Pirich et al. stellte fest, dass CRP die Sensitivität für die Entdeckung von Fernmetastasen positiv beeinflusst, allerdings kam es durch die Verwendung dieses Markers zu einer erheblichen Abnahme der Spezifität (Pirich, 1983).
Die hier vorgestellte Untersuchung erbrachte für CRP eine Sensitivität von 12,8% für die Entdeckung von Fernmetastasen, wobei 8,5% davon auf bereits durch CEA und CA 15-3 entdeckte Metastasen entfielen. Somit lag der Zugewinn an Sensitivität durch den Einsatz von CRP bei 4,3%. Daneben kam es bei 19,1% der krankheitsfreien Patientinnen zu einmaligen CRP-Anstiegen, die sich aber nicht in der Folgeuntersuchung bestätigten. Insgesamt scheint daher der Einsatz von CRP in der Nachsorge beim Mammakarzinom nur unter einer besonders sorgfältigen Einhaltung der in Abschnitt 3.5.2 definierten Kriterien gerechtfertigt.

Gibt es Markerkombinationen, die die Sensitivität erhöhen, ohne die Spezifität negativ zu beeinflussen?

Für die Untersuchung der Kombination aller evaluierten Marker mittels kinetikbasierter Interpretation konnten keine Studien gefunden werden, die für einen Vergleich der Ergebnisse geeignet schienen.
Da alle im Rahmen dieser Studie untersuchten Marker – unter genauer Beachtung der anfangs definierten Kriterien – eine Spezifität von 100% erzielten, wurde der kombinierte Einsatz aller Marker untersucht. Dadurch war es möglich, eine Sensitivität von 87,2% zu erzielen, wobei es für CA 15-3, CEA, CA 125, CYFRA 21-1, LDH und CRP jeweils Patientinnen gab, die nur durch den isolierten Anstieg eines der untersuchten Marker entdeckt wurden. Somit scheint eine kombinierte Verwendung dieser Parameter zur frühzeitigen Diagnostik von Fernmetastasen sinnvoll. Einzig HER-2/neu im Serum konnte die durch CA 15-3 und CEA erzielbare Sensitivität nicht steigern.
Eine Überprüfung des Nutzens dieser retrospektiv gefundenen Markerkombination in einer prospektiven Untersuchung mit großer Patientenzahl wäre wünschenswert.

In welchen Lokalisationen und in welcher Ausdehnung können Fernmetastasen mit Hilfe von Tumormarkern gefunden werden?

Bei allen im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Parameter – mit Ausnahme der LDH – erhöhte sich die Sensitivität in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasenlokalisationen. Auch in anderen Studien lag die Sensitivität von CA 15-3 und CEA für Metastasen in multiplen Lokalisationen tendenziell höher als für Metastasen in einer Lokalisation (Kokko, 2002; Safi, 1991; Lamerz, 1992).

In der Vielzahl der Publikationen, die sich mit der Sensitivität von Tumormarkern in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation beschäftigen, wird die höchste Sensitivität sowohl von CA 15-3 als auch von CEA für Lebermetastasen angegeben. Die Spannweite bei CA 15-3 reicht hier von 48,5% bis 100%, bei CEA von 50% bis 90% (Al-Jarallah, 1993; Kokko, 2002; Lamerz, 1992; Molina, 1995; Molina, 1996; Molina, 1999). Daneben kann häufig ein CA 15-3-Anstieg beobachtet werden, wenn Metastasen im Skelettsystem auftreten. Hierbei werden Sensitivitäten zwischen 60% und 90% angegeben (Coveney, 1995; D'Alessandro, 2001; Safi, 1991; Vizcarra, 1994). Auch für CEA werden bezüglich Knochenmetastasen hohe Sensitivitäten zwischen 60% und 70% angegeben (Al-Jarallah, 1993; Coveney, 1995; Molina, 1995). Somit kommen zahlreiche Autoren zu dem Schluss, dass die Marker CEA und CA 15-3 vor allem für Knochen- und Skelettmetastasen hohe Entdeckungsraten aufweisen. Geraghty et al. hingegen konnten keinen Unterschied der Tumormarkersensitivität für verschiedene Metastasenlokalisationen finden (Geraghty, 1992).

Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigten ebenfalls sowohl für CA 15-3 als auch für CEA die höchste Sensitivität für Lebermetastasen, wobei beide Marker zusammen in unserer Studie eine Sensitivität von 100% erzielten. Es war daher möglich, alle Patientinnen mit Lebermetastasen frühzeitig, d.h. in einem asymptomatischen Stadium zu finden. Für alle anderen vorhandenen Metastasenlokalisationen inklusive Skelettmetastasen lagen Sensitivitäten zwischen 30% und 50% vor. Eine Ausnahme stellten Gehirnmetastasen dar, für die sowohl die Sensitivität von CA 15-3 als auch von CEA 0% betrug. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass im Gehirn die Drainage einer Läsion in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation entweder in den Liquorraum oder in das Blut erfolgt. Man geht hierbei von einem 50:50-Konzept aus (Felgenhauer, 1999). Somit könnte es sein, dass Metastasen in bestimmen Gehirnlokalisationen generell nicht zu einer Tumormarker-erhöhung im Blut führen, wobei an dieser Stelle aufgrund der kleinen Anzahl betroffener

Patientinnen in der Studie definitive Schlussfolgerungen bezüglich dieser relativ seltenen Lokalisation nicht möglich sind.
Daneben konnte weder für die zusätzlich zu CA 15-3 und CEA untersuchten Parameter noch für die Kombination aller Parameter ein vom Ort der Metastasierung abhängiges, spezifisches Freisetzungsmuster gefunden werden. Insbesondere ließ sich der in anderen Studien beschriebene Zusammenhang eines CA 125-Anstiegs mit Metastasen in Pleuranähe nicht bestätigen (Jäger, 1994b; Norum, 2001). Hierbei ist jedoch zu betonen, dass es auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht möglich ist, endgültige Aussagen zu treffen.

Unterscheiden sich die pathomorphologischen Eigenschaften des Primärtumors zwischen Patientinnen mit und ohne Tumormarkeranstieg zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung?

Molina et al. stellen in mehreren Studien dar, dass ein Zusammenhang zwischen dem Hormonrezeptorstatus des Primärtumors und der Erhöhung von Tumormarkern zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung besteht. So wies CEA eine höhere Sensitivität für die Entdeckung von Fernmetastasen bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem Primärtumor auf, CA 15-3 für Patientinnen mit progesteronrezeptorpositivem Primärtumor (Molina, 1995; Molina, 1996; Molina, 1999). In der hier vorgestellten Untersuchung fand sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen den Eigenschaften des Primärtumors und der Freisetzung von Tumormarkern. Die Patientinnen ohne Freisetzung von CA 15-3 und CEA zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung zeigten signifikant häufiger die Kombination aus negativem Hormonrezeptorstatus und fehlender HER-2/neu-Gewebeexpression als die Patientinnen mit Tumormarkerfreisetzung. Diese Beobachtung ließ sich allerdings für die Kombination aller Marker nicht bestätigen. Somit konnte die Markerkombination zur zusätzlichen Entdeckung von Fernmetastasen beitragen in der Patientengruppe, die durch die Kombination aus negativem Hormonrezeptorstatus und fehlender HER-2/neu-Gewebeexpression charakterisiert ist und die bei alleinigem Einsatz von CA 15-3 und CEA mit einer größeren Wahrscheinlichkeit falsch-negativ war. Auch hier wäre es wünschenswert, die erzielten Ergebnisse an einer größeren Patientenzahl zu evaluieren.

Schlussfolgerungen

Mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse ist es möglich, folgende Aussagen zum Einsatz von Tumormarkern in der Nachsorge beim Mammakarzinom zu treffen:

Durch den Einsatz kinetikbasierter, grenzwertunabhängiger Kriterien (reproduzierbarer 100%-Anstieg eines Markers ausgehend von einem individuellen Basiswert) war es für alle evaluierten Marker möglich, eine Spezifität von 100% zu erzielen und somit falsch-positive Befunde auszuschließen. Das Auftreten einmaliger Anstiege unterstreicht die Bedeutung der Einhaltung dieser Kriterien sowie die Notwendigkeit, benigne Einflussfaktoren auf die Tumormarkerkonzentrationen auszuschließen.

Unter Beibehaltung dieser hohen Spezifität konnte durch den kombinierten Einsatz von CA 15-3, CEA, CA 125, CYFRA 21-1, CRP und LDH eine Sensitivität von 87,2% erreicht werden.

Es war also möglich, ohne Einschränkungen der Spezifität eine hohe Sensitivität der evaluierten Tumormarker zu erzielen. Das bedeutet, dass diese Marker – auf der Basis einer kinetikbasierten Interpretation – im Rahmen der Nachsorge eine hohe diagnostische Relevanz besitzen. Dass eine hohe Sensitivität nur durch die Kombination aller untersuchten Tumormarker erzielt werden konnte, d.h. dass die Markerfreisetzung teils erheblich variierte, spiegelt die Komplexität der Tumorerkrankung wider.

Somit könnte die Anwendung dieser Tumormarkerkombination eine leicht verfügbare, kostengünstige und strahlenarme Alternative zum viel diskutierten routinemäßigen Einsatz bildgebender Verfahren in der Nachsorge darstellen. In Ergänzung zu den bestehenden Empfehlungen der symptomorientierten Nachsorge könnten in bestimmten Intervallen durchgeführte Tumormarkeruntersuchungen unter Vermeidung falsch-positiver Befunde dazu beitragen, einen Großteil der Patientinnen mit Fernmetastasen ausfindig zu machen. Im Rahmen einer Stufendiagnostik wäre es möglich, bildgebende Verfahren bei einem Tumormarkeranstieg oder dem Auftreten von Symptomen gezielt einzusetzen und somit die Anzahl falsch-negativer Befunde auf ein Minimum zu reduzieren. Hierbei fehlt jedoch weiterhin der Nachweis, dass eine frühzeitige Entdeckung von Fernmetastasen das Überleben positiv beeinflusst. Auf der Basis der aktuellen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sind daher neue Studien zur Bewertung der idealen Form der Nachsorge beim Mammakarzinom nötig.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz von Tumormarkern beim Mammakarzinom ist weit verbreitet. Während sie zur Primärdiagnostik nicht geeignet sind, ist eines ihrer Haupteinsatzgebiete die Rezidivdiagnostik. Der Nutzen regelmäßiger Tumormarkerbestimmungen in der Nachsorge ist jedoch umstritten. Zum einen konnte bisher ein Überlebensvorteil durch die Verwendung von Tumormarkern in der Nachsorge nicht endgültig belegt werden, zum anderen ist sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Marker bei grenzwertorientiertem Vorgehen derzeit noch immer zu gering, um ihren Einsatz vorbehaltlos zu empfehlen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher untersucht, welche Tumormarker unter hohen Anforderungen an die Spezifität gleichzeitig eine hohe Sensitivität in der frühen Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom erreichen. Dazu wurden zum einen die beim Mammakarzinom etablierten Marker CA 15-3 und CEA an einem Kollektiv von 494 Patientinnen evaluiert. Zusätzlich wurde an einem Subkollektiv von 95 Patientinnen untersucht, welche weiteren Marker (CA 125, CYFRA 21-1, HER-2/neu shed antigen, LDH und CRP) und Markerkombinationen sich zur frühzeitigen Diagnostik von Fernmetastasen eignen. Daneben wurde analysiert, in welchen Lokalisationen und in welcher Ausdehnung Metastasen mit Hilfe von Tumormarkern gefunden werden können.

Die Erhebung der Markerwerte erfolgte in regelmäßigen Abständen (6 Wochen) im zeitlichen Verlauf, wodurch eine möglichst frühzeitige Entdeckung von Metastasen gewährleistet werden sollte. Ausgehend vom individuellen Basiswert einer Patientin war ein reproduzierbarer 100%-Anstieg des jeweiligen Markers – unter Ausschluss benigner Einflussfaktoren – das Kriterium für einen richtig-positiven Befund.

Auf Basis dieser Kriterien war es für alle evaluierten Marker möglich, eine Spezifität von 100% zu erzielen und somit falsch-positive Befunde auszuschließen.

Die Untersuchung der beim Mammakarzinom etablierten Tumormarker CA 15-3 und CEA erzielte Sensitivitäten von 44,3% bzw. 18,0%. Durch die kombinierte Verwendung von CA 15-3 und CEA ließ sich eine deutlich gesteigerte Sensitivität von 57,4% erzielen.

Unter den retrospektiv im Subkollektiv evaluierten Markern erreichten – unter den gleichen Anforderungen an die Spezifität wie im Gesamtkollektiv – CA 125 und CYFRA 21-1 mit einer Sensitivität von jeweils 29,8% den größten Nutzen in der frühzeitigen Metastasendiagnostik. CRP erzielte eine Sensitivität von 12,8%, HER-2/neu im Serum von 10,6% und LDH von 4,3%.

Als sensitivste Markerkombination erwies sich mit 87,2% der gleichzeitige Einsatz von CA 15-3, CEA, CA 125, CYFRA 21-1, CRP und LDH. Alle diese Marker konnten einzeln zu einer Steigerung der durch andere Kombinationen erzielten Sensitivität beitragen. HER-2/neu im Serum hingegen konnte die durch CA 15-3 und CEA erzielte Sensitivität nicht steigern.

Mit Hilfe des Einsatzes von Tumormarkern konnten alle im Kollektiv vorhandenen Patientinnen mit Lebermetastasen frühzeitig entdeckt werden. Zudem stieg die Sensitivität für alle Marker außer LDH in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen an.

Für den Anstieg von CA 15-3 und CEA zeigte sich eine Abhängigkeit vom Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus des Primärtumors: Bei dreifacher Negativität (ER-, PR- und HER2-) trat signifikant seltener eine Freisetzung eines der beiden Marker zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung auf als bei Positivität eines der drei Merkmale.

Insgesamt konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass der Einsatz von Tumormarkern im Rahmen der Nachsorge beim Mammakarzinom bei kinetikbasierter Interpretation eine hohe diagnostische Sicherheit bietet. Somit könnten Tumormarker eine leicht verfügbare, kostengünstige und strahlenarme Ergänzung der derzeitgen Nachsorgeempfehlungen für das Mammakarzinom darstellen.

LITERATURVERZEICHNIS

Al-Jarallah, 1993

Al-Jarallah, Behbehani AE, El-Nass SA, Temim L, Ebraheem AK, Ali MAA, Szymendera JJ: *Serum CA-15.3 and CEA patterns in postsurgical follow-up, and in monitoring clinical course of metastastic cancer in patients with breast carcinoma.* Eur J Surg Oncol 19: 74-79, 1993.

Ardavanis, 2008

Ardavanis A, Kountourakis P, Kyriakou F, Malliou S, Mantzaris I, Garoufali A, Yiotis I, Scorilas A, Baziotis N, Rigatos G: *Trastuzumab plus Paclitaxel or Docetaxel in HER-2-Negative/HER-2 ECD-Positive Anthracycline- and Taxane Refractory Advanced Breast Cancer*. Oncologist 13: 361-369, 2008.

Ärzteblatt, 2002

Dtsch Arztebl 2002. Heft 17: A 1168–1172.

Armstrong, 2000

Armstrong, K, Eisen A und Weber B: *Assessing the risk of breast cancer*. N Engl J Med 342: 564–571, 2000.

ASCO, 1996

American Society of Clinical Oncology: *Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer*. J Clin Oncol 14: 2843-2877, 1996

Barak, 2004

Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R: *Clinical utility of cytokeratins as tumor markers.* Clinical Biochemistry 37: 529-540, 2004.

Baselga, 2006

Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R: *Adjuvant Trastuzumab: A Milestone in the Treatment of HER-2-Positive Early Breast Cancer*. Oncologist 11 (suppl 1): 4-12, 2006.

Baskić, 2007

Baskić D, Ristić P, Matić S, Banković D, Popović S, Arsenijević N: *Clinical evaluation of the simultaneous determination of CA 15-3, CA 125 and sHER2 in breast cancer.* Biomarkers 12: 657-667, 2007.

Berruti, 1994

Berruti A, Tampellini M, Torta M, Buniva T, Gorzegno G, Dogliotti L: *Prognostic Value in Predicting Overall Survival of Two Mucinous Markers: Ca 15-3 and CA 125 in Breast Cancer Patients at First Relapse of Disease.* Eur J Cancer 30A: 2082-2084, 1994.

Bieglmayer, 1991

Bieglmayer C, Szepesi T, Kopp B, Hoffmann G, Petrik W, Guettuoche K, Gründler S, Gregorits M, Strasser M: *CA 15.3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin-like glycoproteins*. Tumour Biol 12: 138-148, 1991.

Böcker, 2004

Böcker W, Denk H, Heitz PH-U (Hrsg.): *Pathologie*. Urban&Fischer München Jena, 3., völlig überarbeitete Auflage, 2004.

Böhmer, 1997

Böhmer Ch, Jäger W, Lang N: *CA 125 Measurement in the Follow-up of Breast Cancer Patients.* Anticancer Res 17: 3099-3100, 1997.

Bombardieri, 1993

Bombardieri E, Pizzichetta M, Veronesi P, Sergeni E, Bogni A, Maffioli L, Saccani Jotti G, Bassetto MA, Zurrida S, Costa A: *CA 15.3 Determination in Patients with Breast Cancer: Clinical Utility for the Detection of Distant Metastases*. Eur J Cancer 29A: 144-146, 1993

Bornhak, 2007

Bornhak S, Heidemann E, Herschlein HJ, Simon W, Merkle E, Widmaier G, Ernst R, Greulich M, Bittner R, Kieninger G, Merkle P, Strosche H, Karg C, Wellhaeußer U, Aulitzky W, Schmidt B, Metzger H, Hahn M, Stauch A, Meisner C, Selbmann HK, Regelmann C, Brinkmann F: *Symptom-Oriented Follow-up of Early Breast Cancer Is not Inferior to Conventional Control. Results of a Prospective Multicentre Study.* Onkologie 30: 443-449, 2007.

Cheung, 2000

Cheung KL, Graves CRL, Robertson JFR: *Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer.* Cancer Treat Rev 26: 91-102, 2000.

Collins, 2004

Collins RF, Bekker HL, Dodwell DJ: *Follow-up care of patients treated for breast cancer: a structured review.* Cancer Treat Rev 30: 19-35, 2004.

Colomer, 1989

Colomer R, Ruibal A, Genollá J, Rubio D, Del Campo JM, Bodi R, Salvador L: *Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases.* Breast Cancer Res Treat 13: 123-133, 1989.

Coveney, 1995

Coveney EC, Geraghty JG, Sherry F, McDermott EW, Fennelly JJ, O'Higgins NJ, Duffy MJ: *The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management*. Int J Biol Markers 10: 35-41, 1995.

D'Alessandro, 2001

D'Alessandro R, Roselli M, Ferroni P, Mariotti S, Spila A, Aloe S, Carone MD, Abbolito MR, Carlini S, Perri P, Ricciotti A, Botti C, Conti F, Vici P, Chiappetta NR, Cognetti F, Buonomo O, Guadagni F: *Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS): a complementary tumor marker to CA 15-3 in the management of breast cancer.* Breast Cancer Res Treat 68: 9-19, 2001.

Devine, 1995

Devine PL, Duroux MA, Quin RJ, McGuckin MA, Joy GJ, Ward BG, Pollard CW: *CA 15.3, CASA, MSA, and TPS as diagnostic serum markers in breast cancer.* Breast Cancer Res Treat 34: 245-251, 1995.

Dnistrian, 1991

Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC: *Evaluation of CA M26, CA M29, CA 15-3 and CEA as circulating tumor markers in breast cancer patients*. Tumour Biol 12: 82-90, 1991.

Duffy, 1999
Duffy MJ: CA *15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer*. Ann Clin Biochem 36: 579-586, 1999.

Duffy, 2004
Duffy MJ, Duggan C, Keane R, Hill AD, McDermott E, Crown J, O'Higgins N: *High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer.* Clin Chem 50: 559-563, 2004.

Duffy, 2006
Duffy MJ: *Serum Tumor Markers in Breast Cancer: Are They of Clinical Value?* Clinical Chemistry 52: 345-351, 2006.

EBCTCG, 1995
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomised trials*. N Engl J Med 333: 1444-1455, 1995.

EBCTCG, 1998
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials.* Lancet 352: 930-942, 1998.

EBCTCG, 2000
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials.* Lancet 355: 1757-1770, 2000.

EBCTCG, 2005
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* Lancet 365: 1687-1717, 2005.

Ebeling, 1999
Ebeling FC, Schmitt UM, Untch M, Nagel D, Fateh-Moghadam A, Stieber P, Seidel D: *Tumour markers CEA and CA 15-3 as Prognostic factors in breast cancer - univariate and multivariate analysis*. Anticancer Res 19: 2545-2550, 1999.

Ebeling, 2002
Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny GE, Schmitt UM, Fateh-Moghadam A, Seidel D: *Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer.* Br J Cancer 86: 1217-1222, 2002.

Elston, 1991
Elston CW, Ellis IO: *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.* Histopathology 19: 403-410, 1991.

Engel, 1988
Engel K, Schmid H, Hanke J, Kaufmann M, Müller A: *CA 15-3 und CEA als Tumormarker zur Rezidivdiagnostik beim Mammakarzinom.* Geburtsh u. Frauenheilk 48: 309-312, 1988.

Fateh-Moghadam, 1993
Fateh-Moghadam A, Stieber P: *Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. Mit einem Geleitwort von D. Seidel.* Jürgen Hartmann Verlag Marloffstein-Rathsberg, 2. Auflage, 1993.

Faverly, 1994
Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R: *Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications*. Semin Diagn Pathol. 11: 193-198, 1994.

Fehm, 2002
Fehm T, Gebauer G, Jäger W: *Clinical utility of serial serum c-erbB-2 determinations in the follow-up of breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat 75: 97-106, 2002.

Felgenhauer, 1999
Felgenhauer K, Beuche W: *Liquoranalytik und -zytologie, Diagnose- und Prozeßmarker*. S. 26, Thieme Stuttgart, 1999.

Fisher, 2002
Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N: *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. N Engl J Med 347: 1233-1241, 2002.

Gancberg, 2002
Gancberg D, Di Leo A, Rouas G, Pedrocchi M, Paesmans M, Verhest A, Bernard-Marty C, Piccart MJ, Larsimont D: *Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites*. Ann Oncol 13: 1036-1043, 2002.

Geraghty, 1992
Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F, O'Higgins NJ, Duffy MJ: *CA 15-3 in Patients with Locoregional and Metastatic Breast Carcinoma.* Cancer 70: 2831-2834, 1992.

Gion, 1991
Gion M, Mione R, Nascimben O, Valsecchi M, Gatti C, Leon A, Bruscagni G: *The tumour associated antigen CA 15.3 in primary breast cancer. Evaluation of 667 cases.* Br J Cancer 63: 809-813, 1991.

Giovanella, 2002
Giovanella L, Ceriani L, Giardina G, Bardelli D, Tanzi F, Garancini S: *Serum Cytokeratin Fragment 21.1 (CYFRA 21.1) as Tumour Marker for Breast Cancer: Comparison with Carbohydrate Antigen 15.3 (CA 15.3) and Carcinoembryonic Antigen (CEA).* Clin Chem Lab Med 40: 298-303, 2002.

GIVIO, 1994
The GIVIO Investigators: *Impact of Follow-up Testing on Survival and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients. A Multicenter Randomized Controlled Trial.* JAMA 271: 1587-1592, 1994.

Goldhirsch, 2003
Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: *Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.* J Clin Oncol 21: l474-1481, 2003.

Goldhirsch, 2005
Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ and Panel members: *Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005*. Ann Oncol 16: 1569-1583, 2005.

Goldhirsch, 2007
Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ: *Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007.* Ann Oncol 18: 1133-1144, 2007.

Gong, 2005
Gong Y, Booser DJ, Sneige N: *Comparison of HER-2 Status Determined by Fluorescence in Situ Hybridization in Primary and Metastatic Breast Carcinoma.* Cancer 103: 1763-1769, 2005.

Guadagni, 2001
Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, D'Alessandro R, Carone MD, Cicchetti A, Ricciotti A, Venturo I, Perri P, Di Filippo F, Cognetti F, Botti C, Roselli M: *A Re-Evaluation of Carcinoembryonic Antigen (CEA) as a Serum Marker for Breast Cancer: A Prospective Longitudinal Study*. Clin Cancer Res 7: 2357-2362, 2001.

Haffty, 1991
Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C: *Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 293-298, 1991.

Harbeck, 2002
Harbeck N, Aigner M, Kuschel B, Kiechle M: *Mammakarzinom – prognostische und prädiktive Faktoren.* Onkologe 8: 808-816, 2002.

Harris, 2007
Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC jr: *Amercian Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer*. J Clin Oncol 25: 5287-5312, 2007.

Hayes, 1986
Hayes DF, Zurawski VR Jr, Kufe DW: *Comparison of Circulating CA15-3 and Carcinoembryonic Antigen Levels in Patients With Breast Cancer.* J Clin Oncol 4: 1542-1550, 1986.

Holli, 1989
Holli K, Hakama M: *Effectiveness of Routine and Spontaneous Follow-up Visits for Breast Cancer.* Eur J Cancer Clin Oncol 25: 251-254, 1989.

Imoto, 1999
Imoto S, Kitoh T, Hasebe T: *Serum c-erbB-2 Levels in Monitoring of Operable Breast Cancer Patients.* Jpn J Clin Oncol 29: 336-339, 1999.

Imoto, 2006
Imoto S, Wada N, Hasebe T, Ochiai A, Kitoh T: *Serum c-erbB-2 protein is a useful marker for monitoring tumor recurrence of the breast*. Int J Cancer 120: 357-361, 2006.

Isola, 1994
Isola JJ, Holli K, Oksa H, Teramoto Y, Kallioniemi OP: *Elevated erbB-2 Oncoprotein Levels in Preoperative and Follow-up Serum Samples Define an Aggressive Disease Course in Patients with Breast Cancer.* Cancer 73:652-658, 1994.

Jäger, 1994a
Jäger W, Merkle E, Lang N: *Increasing Serum Tumor Markers as Decision Criteria for Hormone-Therapy of Metastatic Breast Cancer*. Tumor Biol 12: 60-66, 1994.

Jäger, 1994b
Jäger W, Kissing A, Cilaci S, Melsheimer R, Lang N: *Is an increase in CA 125 in breast cancer patients an indicator of pleural metastases?* Br J Cancer 70: 493-495, 1994.

Jäger, 1995
Jäger W, Krämer S, Palapelas V, Norbert L: *Breast Cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA.* Scand J Clin Lab Invest 55 Suppl 221: 87-92, 1995.

Janni, 2007
Janni W (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York, 11. überarbeitete Auflage, 2007.

Joensuu, 2006
Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J; FinHer Study Investigators: *Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.* N Engl J Med 354: 809-820, 2006.

Kallioniemi, 1988
Kallioniemi O-P, Oksa H, Aaran R-K, Hietanen T, Lehtinen M, Koivula T: *Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer.* Br J Cancer 58: 213-215, 1988.

Kath, 1998
Kath R, Höffken K: *Nachsorge beim Mammakarzinom*. Onkologe 4: 954-958, 1998.

Katz, 2001a
Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, Singletary SE, Strom EA: *Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 397-403, 2001.

Katz 2001b
Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD: *The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 735-742, 2001.

Kokko, 2002
Kokko R, Holli K, Hakama M: *Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study.* Eur J Cancer 38: 1189-1193, 2002.

Kovner, 1994

Kovner F, Merimsky O, Hareuveni M, Wigler N, Chaitchik S: *Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial.* Cancer Chemother Pharmacol 35: 80-83, 1994.

Krämer, 1996

Krämer S, Raff U, Jäger W, Lang N: *CA 125 as an Indicator of Pleural Metastases in Breast Cancer Patients.* Anticancer Res 16: 3165-3168, 1996.

Krämer, 1997

Krämer S, Jäger W, Katalinic A, Lang N: *Early treatment of metastatic breast cancer patients after increase of CEA or CA 15-3 serumlevels*. Eur Soc Gynaecol Oncol, 10th Meeting of Gynaecol Oncol: 393-396, 1997.

Kreienberg, 2008

Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henscher U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lück HJ, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz KD, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T: *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.* W. Zuckschwerdt Verlag München, 1. Aktualisierung, 2008.

Kurebayashi, 2004

Kurebayashi J, Nishimura R, Tanaka K, Kohno N, Kurosumi M, Moriya T, Ogawa Y, Taguchi T*: Significance of serum tumor markers in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: a prospective study.* Breast Cancer 11: 389-395, 2004.

Lässig, 2007

Lässig D, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, Stieber P: *Importance of CEA and CA 15-3 during disease progression in metastatic breast cancer patients.* Anticancer Res 27: 1963-1968, 2007.

Lamerz, 1992

Lamerz R: *CEA determination in the follow-up of extracolorectal neoplasms.* Int J Biol Markers 7: 171-178, 1992.

Lamerz, 2005

Lamerz R: *CA 15-3.* In: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books-Verlags-Gesellschaft Frankfurt/Main, 6. Auflage, 2005.

Lee, 1985

Lee YT: *Biochemical and Hematological Tests in Patients With Breast Carcinoma: Correlations With Extent of Disease, Sites of Relapse, and Prognosis.* J Surg Oncol 29: 242-248, 1985.

Legha, 1979

Legha SS, Buzdar AU, Smith TL, Hortobagyi GN, Swenerton KD, Blumenschein GR, Gehan EA, Bodey GP, Freireich EJ: *Complete remissions in metastatic breast cancer treated with combination drug therapy*. Ann Intern Med 91: 847-852, 1979.

Leonard, 2004
Leonard GD, Low JA, Berman AW, Swain SM: *CA 125 Elevation in Breast Cancer: A Case Report and Review of the Literature.* Breast J 10: 146-149, 2004.

Loomer, 1991
Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB, Saylor G: *Postoperative Follow-up of Patients With Early Breast Cancer.* Cancer 67: 55-60, 1991.

Lüftner, 2003
Lüftner D, Lüke C, Possinger K: *Serum HER-2/neu in the management of breast cancer patients.* Clinical Biochemistry 36: 233-240, 2003.

Lumachi, 1999
Lumachi F, Brandes AA, Boccagni P, Polistina F, Favia G, D'Amico DF: *Long-Term Follow-up Study in Breast Cancer Patients Using Serum Tumor Markers CEA and CA 15-3.* Anticancer Res 19: 4485-4490, 1999.

Merimsky, 1997
Merimsky O, Kovner F, Inbar M, Hareunevi M, Rosenboim Y, Chaitchik S: *Tamoxifen for disease-neagtive but mucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer patients*. Oncol Rep 4: 843-847, 1997.

Molina, 1994
Molina R, Agusti C, Filella X, Jo J, Joseph J, Giménez N, Ballesta AM: *Study of a New Tumor Marker, CYFRA 21-1, in Malignant and Nonmalignant Diseases.* Tumor Biol 15: 318-325, 1994.

Molina, 1995
Molina R, Zanón G, Filella X, Moreno F, Jo J, Daniels M, Latre ML, Giménez N, Pahisa J, Velasco Martín, Ballesta AM: *Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses of breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat 36: 41-48, 1995.

Molina, 1996
Molina R, Jo J, Zanón G, Filella X, Farrus B, Munoz M, Latre ML, Pahisa J, Velasco M, Fernandez P, Estapé J, Ballesta AM: *Utility of C-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3*. Br J Cancer 74: 1126-1131, 1996.

Molina, 1998a
Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Pahisa J, Munoz M, Farrus B, Latre ML, Escriche C, Estape J, Ballesta AM: *c-erbB-2 oncoprotein, CEA, and CA 15-3 in patients with breast cancer: prognostic value.* Breast Cancer Res Treat 51: 109-119, 1998.

Molina, 1998b
Molina R, Gion M: *Use of blood tumour markers in the detection of recurrent breast cancer*. The Breast 7: 187-189, 1998.

Molina, 1999
Molina R, Jo J, Filella X, Zanón G, Farrus B, Munoz M, Latre ML, Pahisa J, Velasco M, Fernandez P, Estapé J, Ballesta AM: *C-erbB-2 CEA and CA 15.3 Serum Levels in the Early Diagnosis of Recurrence in Breast Cancer Patients*. Anticancer Res 19: 2551-2556, 1999.

Molina, 2003
Molina R, Filella X, Alicarte J, Zanon G, Pahisa J, Munoz M, Farrus B, Ballesta AM:

Prospective evaluation of CEA and CA 15.3 in patients with locoregional breast cancer. Anticancer Res 23: 1035-1041, 2003.

Molina, 2005
Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Sölétormos G, Stieber P: *Tumor Markers in Breast Cancer - European Group on Tumor Markers Recommendations*. Tumor Biol 26: 281-293, 2005.

Munjal, 1976
Munjal D, Chawla PL, Lokich JJ, Zamcheck N: *Carcinoembryonic Antigen And Phosphohexose Isomerase, Gamma-Glutamyl Transpeptidase And Lactate Dehydrogenase Levels in Patients With And Without Liver Metastases*. Cancer 37: 1800-1807, 1976.

Nakata, 2000
Nakata B, Ogawa Y, Ishikawa T, Ikeda K, Kato Y, Nishino H, Hirakawa K: *Serum CYFRA 21-1 is One of the Most Reliable Tumor Markers for Breast Carcinoma.* Cancer 89:1285-1290, 2000.

Nakata, 2004
Nakata B, Takashima T, Ogawa Y, Ishikawa T, Hirakawa K: *Serum CYFRA 21-1 (cytokeratin 19 fragments) is a useful tumour marker for detecting disease relapse and assessing treatment efficacy in breast cancer.* Br J Cancer 91: 873-878, 2004.

Narita, 1992
Narita T, Funahashi H, Satoh Y, Takagi H: *C-erbB-2 protein in the sera of breast cancer patients.* Breast Cancer Res Treat 24: 97-102, 1992.

Nicolini, 1991
Nicolini A, Colombini C, Luciani L, Carpi A, Giuliani L: *Evaluation of serum CA15-3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients.* Br J Cancer 64: 154-158, 1991.

Nicolini, 2000
Nicolini A, Carpi A: *Postoperative Follow-up of Breast Cancer Patients: Overview and Progress in the Use of Tumor Markers*. Tumor Biol 21: 235-248, 2000.

Nicolini, 2003
Nicolini A, Carpi A, Michelassi C, Spinelli C, Conte M, Miccoli P, Fini M, Giardino R*: "Tumour marker guided" salvage treatment prolongs survival of breast cancer patients: fnal report of a 7-year study*. Biomed Pharmacother 57: 452-459, 2003.

Nicolini, 2006
Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, Metelli MR, Ferrari P, Anselmi L, Conte M, Berti P, Miccoli P: *Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA 15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases.* BMC Cancer 6: 269, 2006.

Nollau, 2005
Nollau P, Wagener C: *CEA (Carcinoembryonales Antigen).* In: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books-Verlags-Gesellschaft Frankfurt/Main, 6. Auflage, 2005.

Norum, 2001
Norum LF, Erikstein B, Nustad K: *Elevated CA 125 in Breast Cancer - A Sign of Advanced Disease*. Tumor Biol 22: 223-228, 2001.

Palli, 1999
Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Distante V, Pacini P: *Intensive vs Clinical Follow-up After Treatment of Primary Breast Cancer: 10-Year Update of a Randomized Trial*. JAMA 281: 1586, 1999.

Parkin, 2005
Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: *Global Cancer Statistics, 2002*. CA Cancer J Clin 55: 74-108, 2005.

Pectasides, 1996
Pectasides D, Pavlidis N, Gogou L, Antoniou F, Nicolaides C, Tsikalakis D, Fountzilas G: *Clinical Value of CA 15-3, Mucin-like Carcinoma-Associated Antigen, Tumor Polypeptide Antigen, and Carcinoembryonic Antigen in Monitoring Early Breast Cancer Patients.* Am J Clin Oncol 19: 459-464, 1996.

Peppercorn, 2005
Peppercorn J, Partridge A, Burstein HJ, Winer EP: *Standards for follow-up care of patients with breast cancer.* Breast 14: 500 - 508, 2005.

Pirich, 1983
Pirich K, Graninger W, Schneeweiss B, Schuster R, Lenzhofer R, Gabl F: *Significance of laboratory chemical parameters for the detection of metastases in breast cancer*. Wien Klin Wochenschr 95: 778-781, 1983 (Abstract).

Price, 1998
Price MR, Rye PD, Petrakou R, Murray A, Brady K, Imai S, Haga S, Kiyozuka Y, Schol D, Meulenbrock MF, Snijdewint FG, von Mensdorff-Pouilly S, Verstraeten RA, Kenemans P, Blockzjil A, Nilsson K, Nilsson O, Reddish M, Suresh MR, Koganty RR, Fortier S, Baronic L, Berg A, Longenecker MB, Hilgers J et al: *Summary report on the ISOBM TD-4 workshop: analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin*. Tumour Biol 19 (suppl 1): 1-20, 1998.

Recht, 2001
Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG; American Society of Clinical Oncology: *Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology.* J Clin Oncol 19: 1539-1569, 2001.

Remmele, 1987
Remmele W, Stegner HE: *Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue.* Pathologe 8: 138-140, 1987.

RKI, 2008
Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends.* 6. überarbeitete Auflage, Berlin, 2008.

Robertson, 1991
Robertson JF, Pearson D, Price MR, Selby C, Blamey RW, Howell A: *Objective measurement of therapeutic response in breast cancer using tumour markers*. Br J Cancer 64: 757-763, 1991.

Robertson, 1999
Robertson JF, Jaeger W, Syzmendera JJ, Selby C, Coleman R, Howell A, Winstanley J, Jonssen PE, Bombardieri E, Sainsbury JR, Gronberg H, Kumpulainen E, Blamey RW: *The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumour markers. European Group for Serum Tumour Markers in Breast Cancer*. Eur J Cancer 35: 47-53, 1999.

Rodríguez, 2002
Rodríguez CA, Cruz JJ, Martín T, Gómez A, Olaverri A, Hernández M: *Serum CYFRA 21-1 Is One of the Most Reliable Tumor Markers for Breast Carcinoma.* Cancer 95: 670-671, 2002.

Rojas, 2005
Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, Palli D, Roselli del Turco M, Liberati A: *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev 1: CD001768, 2005.

Romond, 2005
Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N: *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 353: 1673-1684, 2005.

Rosselli Del Turco, 1994
Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V (for the National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up): *Intensive Diagnostic Follow-up After Treatment of Primary Breast Cancer. A Randomized Trial.* JAMA 271: 1593-1597, 1994.

Safi, 1991
Safi F, Kohler I, Röttinger E, Beger HG: *The value of the Tumor Marker CA 15-3 in Diagnosing and Monitoring Breast Cancer*. Cancer 68: 574-582, 1991.

Sauer, 2001
Sauer H, Untch M, Stieber P: *Tumor Markers in Breast Cancer*. J Lab Med 25: 343-352, 2001.

Schapira, 1991
Schapira DV, Urban N: *A Minimalist Policy for Breast Cancer Surveillance*. JAMA 265: 380 - 382, 1991.

Schulz-Wendtland, 2004
Schulz-Wendtland R, Sinn HP: *Radiologische Diagnostik des Mammakarzinoms*. Radiologe 44: 517 – 540, 2004.

Simon, 2001
Simon R, Nocito A, Hübscher T, Bucher C, Torhorst J, Schraml P, Bubendorf L, Mihatsch MM, Moch H, Wilber K, Schötzau A, Kononen J, Sauter G: *Patterns of HER-2/neu Amplification and Overexpression in Primary and Metastatic Breast Cancer*. J Natl Cancer Inst 93: 1141-1146, 2001.

Slamon, 2006
Slamon DJ, Romond EH, Perez EA: *Advances in adjuvant therapy for breast cancer.* Clin Adv Hematol Oncol 4 (3 Suppl 7) Suppl 1: 4-9, 2006.

Smith, 2007
Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ; HERA study team: *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial*. Lancet 369: 29-36, 2007.

Sölétormos, 1993
Sölétormos G, Nielsen D, Schioler V, Skovsgaard T, Winkel P, Mouridsen HT, Dombernowsky P: *A novel method for monitoring high-risk breast cancer with tumor markers: CA 15.3 compared to CEA and TPA.* Ann Oncol 4: 861-869, 1993.

Sölétormos, 2004
Sölétormos G, Nielsen D, Schioler V, Mouridsen H, Dombernowsky P: *Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA und TPA.* Eur J Cancer 40: 481-486, 2004.

Stemmler, 2005
Stemmler HJ, Stieber P, Lässig D, Heinemann V: *Re-Evaluation of HER2 Status in Metastatic Breast Cancer and Tumor-Marker Guided Therapy with Vinorelbine and Trastuzumab.* Onkologie 28: 95-97, 2005.

Stemmler, 2006
Stemmler HJ, Stieber P, Lässig D, Bauerfeind I, Fasching P, Beckmann M, Glattes M, Goldmann-Posch U, Hoffmann V, Heinemann V: *Follow-Up for Breast Cancer – the Patients' View.* Breast Care 1: 316-319, 2006.

Stieber, 1993
Stieber P, Hasholzner U, Bodenmüller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, Meier W, Fateh-Moghadan A: *CYFRA 21-1. A New Marker in Lung Cancer*. Cancer 72: 707-713, 1993.

Stieber, 2003
Stieber P, Molina R, Chan DW, Fritsche HA, Beyrau R, Bonfrer JMG, Filella X, Gornet TG, Hoff T, Jäger W, Van Kamp GJ, Nagel D, Peisker K, Sokoll LJ, Troalen F, Untch M, Domke I: *Clinical Evaluation of the Elecsys® CA 15-3 Test in Breast Cancer Patients.* Clin Lab 49: 15-24, 2003.

Stieber, 2005
Stieber P: *CYFRA 21-1 (Cytokeratin-19-Fragmente)*. In: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books-Verlags-Gesellschaft Frankfurt/Main, 6. Auflage, 2005

Stieber, 2006
Stieber P, Nagel D, Heinemann V: *Tumor markers in metastatic breast cancer: High specificity within the reference range.* J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 24: 10554, 2006.

Stieber, 2008
Stieber P, Heinemann V: *Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern*. J Lab Med 32: 339-360, 2008.

Sugano, 2000
Sugano K, Ushiama M, Fukutomi T, Tsuda H, Kitoh T, Ohkura H: *Combined Measurement of the c-erbB-2 Protein in Breast Carcinoma Tissues and Sera Is Useful as a Sensitive Tumor Marker for Monitoring Tumor Relapse.* Int J Cancer (Pred. Oncol.) 89: 329-336, 2000.

Thomas, 2005
Thomas L: *Lactat-Dehydrogenase (LDH)*. In: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books-Verlags-Gesellschaft Frankfurt/Main, 6. Auflage, 2005.

Tomlinson, 1995
Tomlinson IPM, Whyman A, Barrett JA, Kremer JK: *Tumour Marker CA 15-3: Possible Uses in the Routine Management of Breast Cancer.* Eur J Cancer 31A: 899-902, 1995.

UICC, 2002
UICC: *TNM classification of malignant tumours*. Wiley-Liss, Inc. New York, 2002.

Van Dalen, 1996
Van Dalen A, Heering KJ, Barak V, Peretz T, Cremaschi A, Geroni P, Gion M, Saracchini S, Molina R, Namer M, Stieber P, Stuergeon C, Leonard RCF, Einarsson R: *Treatment response in metastatic breast cancer. A multicentre study comparing UICC criteria and tumour marker changes.* The Breast 5: 82-88, 1996.

Veronesi, 2002
Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. N Engl J Med 347:1227-1232, 2002.

Vizcarra, 1994
Vizcarra E, Lluch A, Cibrián R, Jarque F, García-Conde J: *CA 15.3, CEA and TPA Tumor Markers in the Early Diagnosis of Breast Cancer Relapse*. Oncology 51: 491-496, 1994.

Vizcarra, 1996
Vizcarra E, Lluch A, Cibrián R, Jarque F, Alberola V, Belloch V, García-Conde J: *Value of CA 15.3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA: a study of specificity in disease-free follow-up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis*. Breast Cancer Res Treat 37: 209-216, 1996.

Wald, 1995
Wald NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frost C: *UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening.* BMJ 311: 1189-1193, 1995.

Watanabe, 1994

Watanabe N, Miyamoto M, Tokuda Y, Kubota M, Ando Y, Tajima T, Mitomi T: *Serum c-erbB-2 in Breast Cancer Patients*. Acta Oncol 33: 901-904, 1994.

Weaver, 2000

Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M: *Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study*. Cancer 88: 1099-1107, 2000.

Weinstein, 1984

Weinstein PS, Skinner M, Sipe JD, Lokich JJ, Zamcheck N, Cohen AS: *Acute proteins or tumour markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicator of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases.* Scan J Immunol 19: 193-198, 1984.

Whicher, 2005

Whicher J: *C-reaktives Protein (CRP).* In: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books-Verlags-Gesellschaft Frankfurt/Main, 6. Auflage, 2005.

WHO, 2003

WHO: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* In: Tavassoli F.A. und Devilee P. (Hrsg.), IARC Press Lyon: 9-112, 2003.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Prozentualer Anteil des Mammakarzinoms an der Zahl der geschätzten Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2004 (RKI, 2008).

Abb. 2: CA 15-3 – Sensitivität.

Abb. 3: CA 15-3 – Basiswerte.

Abb. 4: CA 15-3 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Abb. 5: CA 15-3 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Abb. 6: CEA – Sensitivität.

Abb. 7: CEA – Basiswerte.

Abb. 8: CEA – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Abb. 9: CEA – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Abb. 10: Anzahl einmaliger 100%-Anstiege der metastasenfreien Patientinnen (n=433).

Abb. 11: Kombination aus CA 15-3 und CEA – Sensitivität.

Abb. 12: Richtig-positive Patientinnen – Verlauf des Markers mit 100%-Anstieg (CA 15-3 oder CEA).

Abb. 13: Falsch-negative Patientinnen – Verlauf von CA 15-3.

Abb. 14: Subkollektiv – Sensitivität der Kombination aus CA 15-3 und CEA.

Abb. 15: CA 125 – Sensitivität.

Abb. 16: CA 125 – Sensitivität in Kombination mit CA 15-3 und CEA.

Abb. 17: CA 125 – Basiswerte.

Abb. 18 CA 125 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Abb. 19: CA 125 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Abb. 20: CYFRA 21-1 – Sensitivität.

Abb. 21: CYFRA 21-1 – Sensitivität in Kombination mit CA 15-3 und CEA.

Abb. 22: CYFRA 21-1 – Basiswerte.

Abb. 23: CYFRA 21-1 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Abb. 24: CYFRA 21-1 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Abb. 25: HER-2/neu shed antigen – Sensitivität.
Abb. 26: HER-2/neu shed antigen – Basiswerte.
Abb. 27: HER-2/neu shed antigen – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).
Abb. 28: HER-2/neu shed antigen – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Abb. 29: LDH – Sensitivität.
Abb. 30: LDH – Sensitivität in Kombination mit CA 15-3 und CEA.
Abb. 31: LDH – Basiswerte.
Abb. 32 LDH – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasen (FM).
Abb. 33: LDH – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Abb. 34: CRP – Sensitivität.
Abb. 35: CRP – Sensitivität in Kombination mit CA 15-3 und CEA.
Abb. 36: CRP – Basiswerte.
Abb. 37: CRP – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).
Abb. 38: CRP – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Abb. 39: Anzahl einmaliger 100%-Anstiege der metastasenfreien Patientinnen (n=48, CRP: n=47).
Abb. 40: Sensitivität von CA 15-3 und CEA in Kombination mit den zusätzlich evaluierten Markern (CA 125, CYFRA 21-1, sHER-2, LDH und CRP).
Abb. 41: Sensitivitätssteigerung durch die zusätzlich evaluierten Marker.

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Gesicherte Risikofaktoren beim Mammakarzinom (Armstrong, 2000).

Tab. 2: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms nach UICC (UICC, 2002).

Tab. 3: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC (UICC, 2002).

Tab. 4: Indikationen und Kontraindikationen der brusterhaltenden Therapie.

Tab. 5: Indikationen zur modifiziert radikalen Mastektomie.

Tab. 6: Risikogruppen und Therapieempfehlungen (nach: Goldhirsch, 2007).

Tab. 7: Auswahl derzeit gebräuchlicher Chemotherapieschemata (Janni, 2007).

Tab. 8: Nachsorgeempfehlungen Mammakarzinom (nach: Janni, 2007).

Tab. 9: Zweitkarzinome (n=15).

Tab. 10: Gründe für Studienende in Beobachtungsphase (n=70).

Tab. 11: Gesamtkollektiv und Subkollektiv – Überblick.

Tab. 12: Einflussfaktoren auf die Markerkonzentration.

Tab. 13: Tumormarker – analytische Variationskoeffizienten (aVK).

Tab. 14: Gesamtkollektiv – Häufigkeit von Fernmetastasen (FM).

Tab. 15: Überblick Pathomorphologie – metastasenfreie Patientinnen (NED) und Patientinnen mit Fernmetastasen (FM).

Tab. 16: Überblick Hormonrezeptoren und HER-2/neu-Status – metastasenfreie Patientinnen (NED) und Patientinnen mit Fernmetastasen (FM).

Tab. 17: CA 15-3 – biologischer Variationskoeffizient.

Tab. 18: CA 15-3 – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Tab. 19: CA 15-3 – Basiswerte.

Tab. 20: CA 15-3 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Tab. 21: CA 15-3 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.

Tab. 22: CEA – biologischer Variationskoeffizient.

Tab. 23: CA 15-3 und CEA – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Tab. 24: CEA – Basiswerte.

Tab. 25: CEA – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).

Tab. 26: CEA – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Tab. 27: Kombination von CA 15-3 und CEA – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und Metastasenlokalisation
Tab. 28: Gesamtkollektiv – Häufigkeit richtig-positiver und falsch-negativer Patientinnen.
Tab. 29: Metastasenlokalisation – richtig-positive (n=35) und falsch-negative (n=26) Patientinnen.
Tab. 30: Überblick Pathomorphologie – richtig-positive (n=35) und falsch-negative (n=26) Patientinnen.
Tab. 31: Überblick Hormonrezeptoren und HER-2/neu-Status – richtig-positive (n=35) und falsch-negative (n=26) Patientinnen.
Tab. 32: Kombination aus Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Gewebestatus – richtig-positive (n=35) und falsch-negative (n=26) Patientinnen.
Tab. 33: Kombination aus CA 15-3 und CEA – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und Metastasenlokalisation.
Tab. 34: Subkollektiv – Pathomorphologische Eigenschaften.
Tab. 35: CA 125 – biologischer Variationskoeffizient.
Tab. 36: CA 125 – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.
Tab. 37: CA 125 – Basiswerte.
Tab. 38: CA 125 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).
Tab. 39: CA 125 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Tab. 40: CYFRA 21-1 – biologischer Variationskoeffizient.
Tab. 41: CYFRA 21-1 – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.
Tab. 42: CYFRA 21-1 – Basiswerte.
Tab. 43: CYFRA 21-1 – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).
Tab. 44: CYFRA 21-1 – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Tab. 45: sHER-2 – biologischer Variationskoeffizient.
Tab. 46: HER-2/neu shed antigen – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.

Tab. 47: HER-2/neu shed antigen – HER-2/neu-Gewebestatus der Patientinnen mit 50%-Anstieg.
Tab. 48: HER-2/neu shed antigen – Basiswerte.
Tab. 49: HER-2/neu shed antigen – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).
Tab. 50: HER-2/neu shed antigen – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Tab. 51: LDH – biologischer Variationskoeffizient.
Tab. 52: LDH – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.
Tab. 53: LDH – Basiswerte.
Tab. 54: LDH – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).
Tab. 55: LDH – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Tab. 56: CRP – biologischer Variationskoeffizient.
Tab. 57: CRP – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und -lokalisation.
Tab. 58: CRP – Basiswerte.
Tab. 59: CRP – Vergleich Basiswerte und Werte zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Fernmetastasen (FM).
Tab. 60: CRP – Kinetik zwischen dem Zeitpunkt der Basiswertbestimmung und der ersten Fernmetastasierung.
Tab. 61: Kombination aller sieben Marker – Sensitivität in Abhängigkeit von Metastasenanzahl und Metastasenlokalisation.
Tab. 62: Übersicht über Art und Anzahl der Tumormarker mit 100%-Anstieg bei den Patientinnen mit Fernmetastasen (FM).
Tab. 63: Subkollektiv – Häufigkeit richtig-positiver und falsch-negativer Patientinnen.
Tab. 64: Metastasenlokalisationen – richtig-positive (n=41) vs. falsch-negative (n=6) Patientinnen.
Tab. 65: Überblick Pathomorphologie – richtig-positive (n=41) und falsch-negative (n=6) Patientinnen.
Tab. 66: Überblick Hormonrezeptoren und HER-2/neu-Status – richtig-positive (n=41) und falsch-negative (n=6) Patientinnen.
Tab. 67: Kombination aus Hormonrezeptor und HER-2/neu-Gewebestatus – richtig-positive (n=41) und falsch-negative (n=6) Patientinnen.

ANHANG

GLOSSAR

AP	alkalische Phosphatase
aVK	analytischer Variationskoeffizient
bVK	biologischer Variationskoeffizient
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3
CA 125	Cancer Antigen 125
CEA	carcinoembryonales Antigen
CRP	c-reaktives Protein
CT	Computertomographie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FM	Fernmetastasen
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NED	no evidence of disease
PET	Positronenemissionstomographie
SD	Standardabweichung
TPA	Tissue Polypeptide Antigen

BEITRÄGE AUF INTERNATIONALEN KONGRESSEN

09/2007 XXXVth Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine (ISOBM), Prag, Tschechien (Vortrag)

Ertl I, Heinemann V, Bauerfeind I, Lässig D, Nagel D, Seidel D, Stieber P: *Early Detection Of Metastatic Breast Cancer Disease By Using Tumormarkers*. Tumor Biol 28 (Suppl. 1): 70, 2007.

12/2007 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA (Poster)

Ertl I, Heinemann V, Bauerfeind I, Laessig D, Nagel D, Seidel D, Stieber P: *Detection of oligometastases in breast cancer by using tumor markers.* Breast Cancer Res Treat 106 (Suppl. 1; abstr 5018): 212, 2007.

05/2008 44th American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA (Poster)

Ertl I, Heinemann V, Bauerfeind I, Untch M, Laessig D, Nagel D, Seidel D, Stieber P: *Utility of tumor markers for the early detection of metastatic breast cancer.* J Clin Oncol 26 (May 20 suppl; abstr 1072), 2008.

10/2008 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Stuttgart, Deutschland (Poster)

Ertl I, Heinemann V, Bauerfeind I, Untch M, Lässig D, Nagel D, Seidel D, Stieber P: *Tumormarker in der frühzeitigen Diagnostik von Fernmetastasen beim Mammakarzinom*. Senologie 5: 183, 2008.

12/2008 14. Hamburger Symposium über Tumormarker, Hamburg, Deutschland (Poster)

Ertl I, Heinemann V, Bauerfeind I, Laessig D, Nagel D, Seidel D, Stieber P: *Detection of oligometastases in breast cancer by using tumor markers.* Anticancer Res 28: 4025-4026, 2008.

09/2009 XXXVIIth Meeting of the International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM), Amsterdam, Niederlande (Poster)

Ertl I, Heinemann V, Laessig D, Nagel D, Seidel D, Stieber P: *CA 125 in the Follow-up of Patients with Breast Cancer*. Abstract # II-07.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Seidel für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die Gewährleistung der Arbeitsmöglichkeiten am Institut für Klinische Chemie.

Frau Dr. med. Petra Stieber danke ich herzlich für die engagierte Betreuung, die zahlreichen Anregungen, fachlichen und darüber hinausgehenden Diskussionen während der Entstehung dieser Arbeit, sowie für ihr unermüdliches Engagement und ihre Förderung.

Großen Dank möchte ich Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel für deren kenntnisreiche Unterstützung der statistischen Auswertung und ihre zahlreichen methodischen Anregungen aussprechen, die damit wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Herrn Prof. Dr. med. Volker Heinemann danke ich für die freundliche Überlassung der Krankenakten aus der Medizinischen Klinik III sowie die fachlichen Anregungen.

Bei den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Onkologische Labordiagnostik“ bedanke ich mich für ihre Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima.

Besonders danken möchte ich auch meinen Mitdoktoranden für ihren moralischen Beistand, die gegenseitige Motivation und die intensive gemeinsame Zeit in der Arbeitsgruppe.

Ein großes Dankeschön geht an meine Schwester Claudia und an Tina – nicht nur für die vielen konstruktiven Anmerkungen, sondern auch für die beständige Unterstützung und Motivation.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinem Freund Florian und meinen Eltern Marianne und Johann Ertl für die vielen aufbauenden Worte und ihre Unterstützung in allen Lebenslagen.

LEBENSLAUF

Irene Ertl

geboren am 08.03.1984 in Dachau

Schulbildung

1990 – 1994:	Grundschule Hilgertshausen-Tandern
1994 – 2003:	Deutschherren-Gymnasium Aichach

Berufliche Ausbildung

2003 – 2009:	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
08/2005	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2008 – 2009:	Praktisches Jahr
	1. Tertial: Chirugie, Klinikum Landshut
	2. Tertial: Innere Medizin, Klinikum der Universität München-Großhadern
	3. Tertial: Anästhesie, Klinikum Dachau
12/2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung