

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

# TUMORMARKER IN DER DIAGNOSTIK UND THERAPIEFÜHRUNG DES MAMMAKARZINOMS

Habilitationsschrift  
zum Erwerb der Lehrbefähigung für Innere Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Dr. med. Dorit Di Gioia  
aus Dresden  
2016

In Gedenken an  
Ursula Goldmann-Posch

\*26.04.1949 †04.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund .....	4
2	Nachsorge beim Mammakarzinom .....	6
2.1	Aktuelle Leitlinie .....	6
2.2	Sind die gegenwärtigen Leitlinien noch zeitgemäß? .....	7
2.3	Die Nachsorge aus Sicht der Patientinnen .....	7
3	Tumormarker beim Mammakarzinom.....	9
3.1	Definition eines Tumormarkers .....	9
3.2	Carcinoembryonales Antigen (CEA) .....	9
3.3	Cancer Antigen (CA) 15-3 .....	10
3.4	HER2 im Serum.....	10
4	Einsatz der Tumormarker beim Mammakarzinom .....	11
4.1	Screening und Primärdiagnose .....	11
4.2	Prognose .....	12
4.3	Nachsorge und Rezidivdiagnostik.....	15
4.3.1	Kriterien der Tumormarkerinterpretation .....	15
4.3.2	Münchener Nachsorgestudie .....	17
4.3.2.1	Verschiedene Biomarker in der Rezidivdiagnostik.....	20
4.3.2.2	In Kombination mit Ganzkörperbildgebung.....	24
4.4	Therapieverlaufskontrolle .....	30
4.4.1	Korrelation von CEA und CA 15-3 mit dem Ausmaß der Erkrankung .....	30
4.4.2	Beurteilung der Therapieeffizienz .....	32
5	Ausblick .....	40
6	Zusammenfassung .....	42
7	Abbildungen und Tabellen .....	44
8	Literaturverzeichnis.....	45
9	Danksagung .....	49
10	Publikationsliste.....	51

# 1 Hintergrund

In Deutschland erkrankt jede 8.-10. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Entsprechend stellt diese Erkrankung die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen weltweit dar [1]. Trotz guter Fortschritte in der Therapie des frühen Mammakarzinoms erleiden ungefähr 20-30% der Patientinnen eine Fernmetastasierung [2]. Die meisten Todesfälle sind eine Folge von Komplikationen einer Metastasierung. Das metastasierte Mammakarzinom stellt eine heterogene Erkrankung dar, wobei diese von einer isolierten Metastase bis zu einer diffusen Metastasierung mit multipler Organbeteiligung reichen kann. Das Risiko eines Rezidivs und das Metastasierungsmuster ist nicht nur von dem primären Tumorstadium abhängig sondern auch von dem molekularen Subtyp des Primärtumors [3].

In den letzten 20 Jahren hat es viele therapeutische Fortschritte gegeben. Vor allem die Chemotherapie, die Hormontherapie und die HER2-zielgerichteten Therapien haben das Überleben von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entscheidend verbessert. Dennoch wird das mediane Überleben nach einer Metastasierung unabhängig vom molekularen Subtyp mit 24 Monaten angegeben. Das Behandlungsziel besteht primär aus einer Lebensverlängerung bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität [4, 5]. Betrachtet man das mediane Gesamtüberleben in Abhängigkeit des molekularen Subtyps, so haben Patientinnen mit einem Luminal A-Tumor das längste Gesamtüberleben (26-40 Monaten) im Vergleich zu den Patientinnen mit einem anderen Subtyp wie Luminal B (19-32 Monate), HER2-überexprimierend (8-32 Monate) oder mit einem triple-negativen Mammakarzinom (10-22 Monate) [3, 6, 7]. Eine Minderheit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (5-10%) lebt länger als 5 Jahre und sogar 2-5% der Patientinnen erreicht ein Langzeitüberleben (>10 Jahre) [8, 9]. Langzeitüberleber sind meistens junge Patientinnen in einem exzellenten Allgemeinzustand mit geringer Tumorlast. Diese begrenzte Metastasierung, meist nur einige wenige

Metastasen in einem Organ, wird auch Oligometastasierung genannt. Dies betrifft jedoch nur 1-3% der Patientinnen [10, 11].

Eine frühzeitige Rezidivdiagnose ist daher besonders wichtig, um Patientinnen mit einer Oligometastasierung zu entdecken. Nur so können Patientinnen mit einer limitierten Erkrankung von einem multimodalen Behandlungskonzept profitieren [12]. Es ist ebenso erforderlich, eine vom molekularen Subtyp abhängige Nachsorge anzustreben.

Ziel dieser einleitenden Zusammenfassung zur kumulativen Habilitationsarbeit ist es, die Ergebnisse der einzelnen Publikationen thematisch in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext zu setzen. Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden der sinnvolle Einsatz der Tumormarker beim Mammakarzinom und mögliche Nachsorgeansätze auf Tumormarkerbasis vorgestellt sowie basierend auf unseren bisherigen Forschungsergebnissen eine Perspektive auf ein zukünftiges Nachsorgestudienkonzept für das Mammakarzinom skizziert.

## 2 Nachsorge beim Mammakarzinom

### 2.1 Aktuelle Leitlinie

Aktuell gelten die seit 1995 gültigen Leitlinien. Diese sehen die Anamnese mit Aufklärung über Symptome eines möglichen Rezidivs, die körperliche Untersuchung, die Selbstuntersuchung (monatlich) und die Mammografie (halbjährlich bis jährlich je nach Primärtherapie) vor. In den ersten drei Jahren werden dreimonatliche, im vierten und fünften Jahr halbjährliche und ab dem sechsten Jahr jährliche Intervalle empfohlen. Eine weiterführende Diagnostik inklusive Laboruntersuchungen wird nur bei einer Beschwerdesymptomatik durchgeführt (Tab. 1). Diese aktuellen Nachsorgeleitlinien beruhen auf Daten von zwei großen italienischen Nachsorgestudien aus den 90er Jahren, die keinen Überlebensvorteil durch die frühzeitige Rezidivdiagnose zeigen konnten [13, 14].

Tabelle 1: Leitlinien der aktuellen Nachsorge modifiziert nach [15]

Jahre nach Primärtherapie	1-3 Jahre	4-5 Jahre	≥ 6 Jahre
Anamnese Körperliche Untersuchung Aufklärung/Information	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Selbstuntersuchung	monatlich	Monatlich	Monatlich
Mammographie bei BET <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipsilateral</li> <li>• kontralateral</li> </ul>	Halbjährlich Jährlich	Jährlich Jährlich	Jährlich Jährlich
Mammographie bei MRM	Jährlich	Jährlich	Jährlich
Weitere bildgebende und laborchemische Diagnostik	Bei klinischen Verdacht auf Rezidiv/ Metastasen		

BET = Brusterhaltene Therapie; MRM = modifizierte radikale Mastektomie

## **2.2 Sind die gegenwärtigen Leitlinien noch zeitgemäß? [16]**

Die Ergebnisse der italienischen Studien sollte man heute dennoch kritisch hinterfragen und auch deren Gültigkeit neu überdenken. Seit den 1980er-Jahren kann man nicht nur einen stetigen medizinischen Fortschritt in der Diagnostik sondern auch in den therapeutischen Möglichkeiten verzeichnen. Betrachtet man die Diagnostik des intensivierten Nachsorgearms, so stellt man fest, dass die apparative Diagnostik nur radiologische Verfahren mit einer schlechten Sensitivität (z.B. Rö-Thorax), Untersuchungsmethoden, die Untersucher-abhängig waren (z.B. Abdomensonographie) oder Verfahren mit einer limitierten Spezifität wie z.B. die Skelettszintigraphie verwendeten. Die laborchemischen Bestimmungen beinhalteten  $\gamma$ -GT und alkalische Phosphatase. Im damaligen Konzept wurde gänzlich auf Tumormarkeranalysen verzichtet. Cocconi et al. konnten bereits 1994 zeigen, dass das negative Ergebnis der italienischen Studien vorhersehbar war. Zum damaligen Zeitpunkt wurden lediglich palliative Behandlungskonzepte verfolgt. Die therapeutischen Optionen waren auf zytostatische Kombinationsschemata wie CMF (Cyclophosphamid/Methothrexat/5-FU) oder auf eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen begrenzt [17].

## **2.3 Die Nachsorge aus Sicht der Patientinnen**

Häufig wird die Frage gestellt, was betroffene Patientinnen wünschen und was die Nachsorge in ihnen bewirkt. Obwohl viele Patientinnen berichten, dass die Tage vor dem Nachsorgetermin mit einer erhöhten Anspannung verbunden seien, sind sie nach den Untersuchungen umso beruhigter. Bei einer Umfrage unter 2000 Patientinnen mit einem Mammakarzinom in Rheinland-Pfalz (Rücklauf 22,6%; 28,1% der Patientinnen waren in einer Selbsthilfegruppe organisiert) empfand knapp ein Drittel der Befragten die gegenwärtige Nachsorge als zu wenig apparativ ausgerichtet. Die Mehrheit der befragten Frauen würde an einer Nachsorgestudie teilnehmen, aber nur eine Minderheit würde sich bezüglich intensiver Nachsorge versus Standardnachsorge randomisieren lassen. Fragte man jedoch nach den

bislang durchgeführten Untersuchungen bei diesen Patientinnen, so zeigte sich, dass die überwiegende Mehrzahl an Patientinnen regelmäßig mehr apparativer Diagnostik zugeführt wird, als aktuell nach Leitlinien empfohlen wird (Tab. 2) [18, 19].

Tabelle 2: Tatsächlich durchgeführte Nachsorgeuntersuchungen nach [19]

Untersuchungen	Patientinnen (%)		p-Wert ( $\chi^2$ -Test)
	Selbsthilfegruppe	Nicht in Selbsthilfegruppe	
Blutuntersuchung	88.2	82.5	n.s.
Tumormarker	79.5	56.0	<0.0001
Röntgen der Lunge	55.9	52.0	n.s.
Ultraschall	81.9	85.5	n.s.
Skelettszintigraphie	47.2	35.7	0.2
CT	33.8	29.5	n.s.
PET-CT	9.4	12.0	n.s.
Mammographie	86.6	89.2	n.s.
Körperliche Untersuchung	90.6	85.5	n.s.
Ärztliches Gespräch	93.7	92.9	n.s.

n.s.=nicht signifikant; CT= Computertomographie;  
PET=Positronen-Emissions-Tomographie



## **3 Tumormarker beim Mammakarzinom**

### **3.1 Definition eines Tumormarkers**

Tumormarker stellen in der heutigen Zeit eine schnelle, minimal invasive, reproduzierbare und gering kostenintensive Untersuchungsmethode bei malignen Erkrankungen dar. Es haben sich aus der Vielzahl an beschriebenen Tumormarkern nur wenige im klinischen Alltag bewährt. Unter Tumormarkern versteht man Substanzen, die sowohl direkt von Tumorzellen als auch indirekt durch Induktion in anderen Zellen gebildet werden können. Diese im Blut und/oder in anderen Körperflüssigkeiten zirkulierenden Makromoleküle ermöglichen durch ihr Auftreten und ihre Konzentrationsänderungen Rückschlüsse auf das Vorliegen, auf die Prognose und auf den Verlauf eines malignen Geschehens. Tumormarker werden eingeteilt in onkofetale und plazentare Antigene (z.B. CEA, AFP, hCG), mit monoklonalen Antikörpern erkennbare Kohlenhydratepitope (z.B. CA 15-3, CA 19-9, CA 125), Differenzierungs- und Proliferationsantigene (z.B. NSE, PSA,  $\beta$ 2-Mikroglobulin), ektopisch gebildete Hormone (z.B. ACTH, Calcitonin) und ektopisch gebildete Proteine (z.B. monoklonale Immunglobuline, Bence-Jones-Protein) [20].

### **3.2 Carcinoembryonales Antigen (CEA)**

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) wurde vor mehr als 40 Jahren für die Brustkrebsdiagnostik relevant. Anfangs galt CEA als ein Marker für Kolonkarzinome. Es hat sich aber später erwiesen, dass CEA als Universalmarker für Adenokarzinome einschließlich des Mammakarzinoms verwendet werden kann. Das carcinoembryonale Antigen, erstmals von Gold und Freedman im Jahre 1965 beschrieben, ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 180 kDa [21, 22]. Nebst malignen Tumoren kann es auch durch andere Einflüsse zu erhöhten Serumkonzentrationen kommen. Leicht bis mäßig erhöhte CEA-Werte lassen sich auch bei Rauchern und bei einigen benignen Erkrankungen nachweisen, insbesondere des Darms (Colitis ulcerosa, M. Crohn), des Pankreas

(Pankreatitis), der Leber (chronische Hepatitis, Leberzirrhose) oder der Lunge (Pneumonie, Bronchitis, Tuberkulose, Emphysem, Mukoviszidose) [23-25].

### **3.3 Cancer Antigen (CA) 15-3**

Der Muzinmarker CA 15-3 ist als Tumormarker der ersten Wahl beim Mammakarzinom zu nennen. Es handelt sich dabei um ein im Serum zirkulierendes Muzin-Glykoprotein, das ein Molekulargewicht von 300 kDa besitzt und ein Produkt des MUC1-Gen ist. Da CA 15-3 weder organ- noch tumorspezifisch ist, kommen geringste Konzentrationen auch bei gesunden Menschen physiologischerweise vor. Somit können benigne Mammaerkrankungen, eine Niereninsuffizienz, chronisch-entzündliche Lebererkrankungen und Lungenerkrankungen zu einer vermehrten Freisetzung von CA 15-3 führen [26].

### **3.4 HER2 im Serum**

Das HER-2/neu-Onkoprotein ist ein transmembranöser Wachstumsfaktor und hat ein Gesamtmolekulargewicht von 185 kDa. Es besteht aus drei Anteilen, nämlich aus einer Tyrosinkinase, einem kleinen transmembranösen Anteil und aus einer extrazellulären Domäne (105 kDa), die von der Zelloberfläche abgesondert werden kann [27, 28]. Ungefähr 25-30% der Mammakarzinome zeigen eine Genamplifikation und/oder eine HER2-Überexpression, welche mit einem aggressiveren klinischen Krankheitsverlauf einhergeht [29]. Erhöhte HER2-Serumwerte werden bei 18% der Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom und bei 46% der Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom gemessen [30, 31]. Ebenso werden aber auch erhöhte HER2-Serumwerte bei anderen Tumorentitäten wie z.B. dem Ovarialkarzinom, Lungenkarzinom oder Prostatakarzinom beobachtet [32].

## **4 Einsatz der Tumormarker beim Mammakarzinom**

Bezüglich des sinnvollen Einsatzes von Tumormarkern im klinischen Alltag existieren verschiedene Leitlinien, die sehr unterschiedliche Empfehlungen derzeit abgeben. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die European Society of Medical Oncology (ESMO) zum Beispiel empfehlen die Bestimmung von CEA und CA 15-3 nur im Rahmen der Therapieüberwachung bei metastasierten Mammakarzinompatientinnen. Eine Verwendung im Screening, in der Diagnostik oder in der Nachsorge wird nicht empfohlen [33-35]. Im Gegensatz dazu empfiehlt die European Group of Tumour Markers (EGTM) die Verwendung von Tumormarkern sowohl in der Nachsorge als auch in der Therapieüberwachung im metastasierten Stadium [36]. Im Folgenden werden die einzelnen Anwendungsgebiete erläutert.

### **4.1 Screening und Primärdiagnose**

Aufgrund ihrer fehlenden Organ- und Tumorspezifität sind CEA und CA 15-3 weder für das Screening noch für die Primärdiagnose geeignet [37]. Malignität kann durch niedrige Serumwerte nie ausgeschlossen werden. Dennoch können die Tumormarker die Primärdiagnostik insofern ergänzen, dass erhöhte Serumwerte auf eine Fernmetastasierung hinweisen können. Erhöhte CEA- und CA 15-3-Werte wurden in 40–50 bzw. in 50–70% der Patienten mit Metastasen gefunden [38-41]. Der kombinierte Gebrauch von CEA und CA 15-3 ermöglicht eine frühe Diagnose von Fernmetastasen in bis zu 60–80% der Mammakarzinompatientinnen [42].

HER2 im Serum kann ebenfalls zur Ergänzung der Primärdiagnose beitragen. Es kann zwar die immunhistochemische Untersuchung des HER2-Status im Gewebe nicht ersetzen [43, 44], es kann aber dazu beitragen, dass negative Ergebnisse erneut überdacht werden. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte HER2-Serumwerte (> 30 ng/ml) entweder bei Patienten mit einem HER2-überexprimierenden Mammakarzinom vorkamen (Tab. 3) oder bei Patienten mit einem fortgeschrittenen

Mammakarzinom [45]. Sollte bei der Primärdiagnose es sich somit nach einer immunhistochemischen Gewebeuntersuchung um einen HER2-negativen Befund handeln, so sollte entweder die Histologie hinterfragt werden oder ein intensiveres Staging zum Ausschluss einer Fernmetastasierung durchgeführt werden.

Tabelle 3: Korrelation von HER2 im Serum und im Gewebe nach [45]

	N	Median	Q <sub>0.05</sub>	Q <sub>0.95</sub>	Min	Max	p-Wert	multi- variater
HER2/neu-Status								
0	247	11.90	7.70	16.70	6.8	28.4	<0.001 <sup>a</sup>	
1+	140	11.60	7.90	16.95	5.3	142.0		
2+	68	11.65	8.50	17.10	6.4	117.0		
3+	110	13.35	8.80	76.00	6.9	12916.0		
HER2/neu-Status (IHC/FISH)							<0.001 <sup>b</sup>	0.001
Negativ (0/1+ oder 2+/FISH-)	409	11.70	7.90	16.70	5.3	142.0		
Positiv (3+ oder 2+/FISH+)	116	13.25	8.80	76.00	6.9	12916.0		

<sup>a</sup> Jonckheere-Terpstra-Test; <sup>b</sup> Wilcoxon-Rangsummentest

## 4.2 Prognose

Es hat sich gezeigt, dass die tumorassozierten Antigene CEA und CA 15-3 prognostisch aussagekräftig sind, da sie mit der Tumorgroße und dem Lymphknotenstatus korrelieren. Patientinnen mit einem nodal-positiven Mammakarzinom und einem großen Primarius weisen signifikant höhere Werte im Serum auf als Patientinnen mit einem kleinen Karzinom ohne Lymphknotenbeteiligung [46-48]. Lee et al. konnte kürzlich in einer großen Studie (N=1681) zeigen, dass eine signifikante Korrelation zwischen präoperativen Tumormarkerwerten und dem Überleben besteht. Erhöhte präoperative CEA- und CA 15-3-Werte waren sowohl mit einem schlechten krankheitsfreien Überleben als auch mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert [48]. Diesen Zusammenhang konnten auch andere Autoren belegen [46, 49, 50]. Auch in Bezug auf die molekularen

Subtypen des Mammakarzinoms konnte ein Zusammenhang zwischen den präoperativen CA 15-3-Werten und der Prognose dargelegt werden. Li et al. konnte in einer retrospektiven Analyse mit 368 Patientinnen zeigen, dass Patientinnen mit einem Luminal A-Tumor signifikant höhere präoperative CA 15-3-Werte hatten als Patientinnen mit Nicht-Luminal-Tumoren. Die Wertelagen von CEA und CA 125 unterschieden sich innerhalb der einzelnen Subtypen nicht. Erhöhte CA 15-3-Werte waren signifikant mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben assoziiert. Dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch ausschließlich für die Luminal A-Tumore [51]. Neben den Serummarkern CEA und CA 15-3 kann auch HER2 im Serum als prognostischer Marker fungieren [52-55]. In unserer retrospektiven Analyse von 241 Serumproben konnte gezeigt werden, dass signifikant höhere HER2-Serumwerte bei postmenopausalen Patientinnen und bei Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren zu finden waren (Tab. 4).

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen HER2 im Serum, CEA, CA 15-3 und den klinisch-pathologischen Merkmalen aus [55]

Association between HER2 ECD, CA 15-3, CEA and clinico-pathological characteristics.

Parameter	N	HER2 ECD (ng/mL)			CEA (ng/mL)			CA 15-3 (U/mL)		
		Median	Range	p-Value	Median	Range	p-Value	Median	Range	p-Value
Age										
≤40 years	27	10.9	5.3–17.4	n.s.	1.0	1.0–9.4	n.s.	17.3	4.8–38.9	n.s.
>40 years	214	11.7	6.6–32.1		1.0	1.0–10.9		17.4	3.9–99.5	
Menopausal status										
Premenopausal	75	10.9	5.3–31.7	0.016	1.0	1.0–10.9	n.s.	17.4	4.8–43.8	n.s.
Postmenopausal	160	11.8	6.6–32.1		1.1	1.0–10.9		17.2	3.9–99.5	
Tumor size										
Tis/T1	126	11.5	5.3–32.1	n.s.	1.0	1.0–9.4	0.007	16.0	3.9–56.3	0.019
T2–4	115	11.7	6.6–31.7		1.1	1.0–10.9		17.9	4.7–99.5	
Nodal status										
N–	145	11.6	5.3–19.8	n.s.	1.0	1.0–10.9	n.s.	16.3	3.9–44.1	0.019
N+	91	11.6	6.6–32.1		1.1	1.0–10.9		18.6	7.0–99.5	
UICC										
I	96	11.6	5.3–19.8		1.0	1.0–9.4		15.9	3.9–36.5	
II	114	11.4	6.6–31.7	n.s.	1.0	1.0–10.9	0.006	17.6	4.7–99.5	0.007
III	27	12.6	8.8–32.1		1.6	1.0–10.9		20.3	8.0–53.3	
Grading										
G1	21	11.9	8.4–16.2		1.0	1.0–8.1		14.4	7.8–36.1	
G2	136	11.6	6.8–28.4	n.s.	1.0	1.0–10.9	n.s.	16.8	3.9–56.3	0.023
G3	81	11.8	5.3–32.1		1.0	1.0–10.9		19.3	5.0–99.5	
Hormone receptor										
ER/PR positive	181	11.4	6.6–31.7	n.s.	1.0	1.0–10.9	n.s.	16.4	3.9–99.5	0.016
Both negative	60	12.1	5.3–32.1		1.0	1.0–9.4		19.1	7.0–56.3	
HER2/neu-status										
Negative	165	11.4	5.3–28.4	<0.0001	1.0	1.0–10.9	n.s.	16.0	3.9–44.1	0.040
Positive	54	13.1	7.5–32.1		1.0	1.0–9.9		18.6	5.0–99.5	

n.s. = not significant.

In der multivariaten Analyse waren HER2 im Serum (>15 ng/ml), CA 15-3 (> 24 U/ml), eine große Tumorgroße und ein negativer Hormonstatus unabhängige prognostische Faktoren in Bezug auf das krankheitsfreie

Überleben. Patientinnen, die sowohl einen erhöhten HER2-Wert als auch einen erhöhten CA 15-3-Wert aufwiesen, hatten die schlechteste Prognose mit einem 3-Jahres-krankheitsfreien Überleben von nur 50%. Patientinnen ohne diese erhöhten Werte hatten ein deutlich besseres Überleben mit einem 3-Jahres-krankheitsfreiem Überleben von 91.2% (Abb. 1, 2) [55].

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven mit 95%-Konfidenzintervall (schattiertes Areal) für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von HER2 im Serum ( $p < 0.001$ ) und HER2-Status im Gewebe ( $p < 0.001$ ) aus [55]

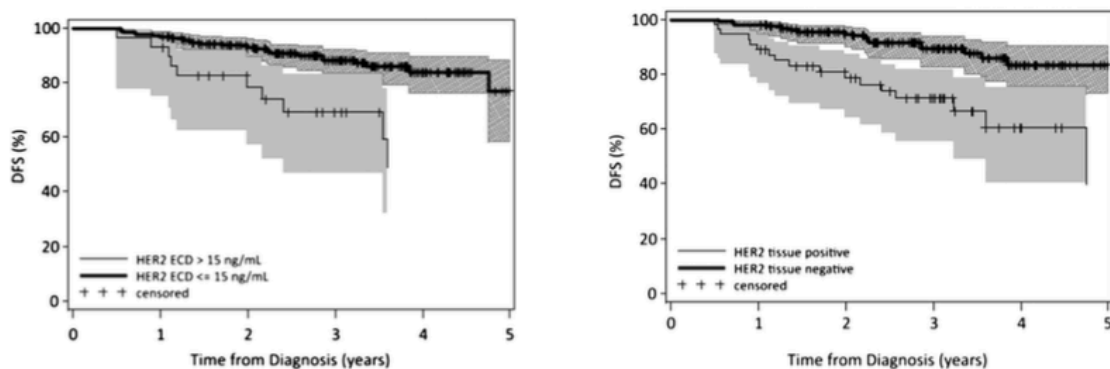
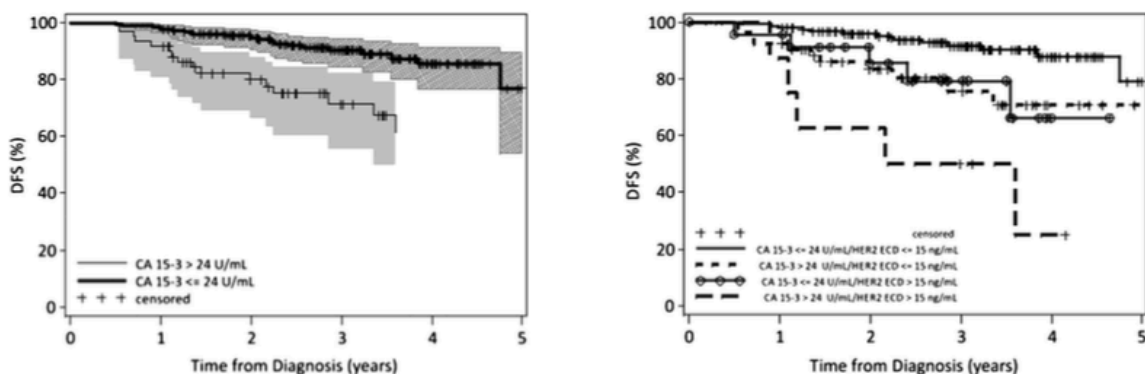


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven mit 95%-Konfidenzintervall (schattiertes Areal) für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von CA 15-3 ( $p < 0.001$ ) und von der Kombination CA 15-3/ HER2 im Serum ( $p < 0.0001$ ) aus [55]



### **4.3 Nachsorge und Rezidivdiagnostik**

So wenig wie CEA und CA 15-3 aufgrund ihrer zu geringen Freisetzung zur Unterstützung der Erstdiagnose geeignet sind, so gut ist ihr diagnostisches Potenzial in der Nachsorge des Mammakarzinoms. Viele Studien haben gezeigt, dass durch die kombinierte Bestimmung von CEA und CA 15-3 in ungefähr 60–80% der Fälle Metastasen lange (2–18 Monate) vor dem Auftreten von klinischen Symptomen und je nach Sensitivität der Technik auch vor dem bildgebenden Nachweis detektieren können [42]. Die frühe Entdeckung einer Metastasierung hat zwei Ziele: zum einen die frühe Diagnosestellung, zum anderen die Möglichkeit, frühzeitig eine adäquate Therapie einzuleiten. Es ist weiterhin jedoch kontrovers, ob diese frühe Diagnosesicherung nicht unnötig Ängste verursacht. Der Stellenwert der frühzeitigen Detektion ist auch weiterhin noch unklar, da ein Überlebensvorteil noch nicht belegt werden konnte.

#### **4.3.1 Kriterien der Tumormarkerinterpretation [56]**

Der ideale Tumormarker sollte zwei typische Charakteristika aufweisen: Erstens, er sollte nur dann in messbaren Mengen in die Blutbahn sezerniert werden, wenn die maligne Transformation einer Zelle erfolgt ist und zweitens, der Nachweis eines Tumormarkers sollte Rückschlüsse darüber geben, wo der Tumor sitzt. Trotz jahrelanger Forschung gibt es diesen idealen Tumormarker mit einer fast 100%igen Spezifität (bei gutartigen Erkrankungen und gesunden Menschen nicht nachweisbar) und 100%igen Sensitivität (immer nachweisbar sogar in einem frühen Tumorstadium) nicht.

Bei der klinischen Anwendung eines Tumormarkers ist es daher sehr wichtig zu wissen, dass jeder Patient seinen individuellen Basiswert für die verschiedenen Tumormarker aufweist. Verständlicherweise liegt in den meisten Fällen dieser individuelle Normalwert zum Zeitpunkt vor dem Tumorleiden nicht vor. Dieser Basiswert kann jegliche Wertelagen einnehmen: er kann sehr niedrig sein, im oberen Referenzbereich liegen oder aber auch die obere Normgrenze überschreiten. Dieser so genannte

Basiswert ist für jeden einzelnen Patienten nach erfolgter erster kurativer Therapie als sein spezieller ‚Normalwert‘ anzusehen, der für die weitere Verlaufsbeobachtung als Basis dient.

In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, welche Kriterien der Markerinterpretation sich dazu eignen, falsch-positive Befunde möglichst zu vermeiden und dabei aber trotzdem viele Patientinnen richtig zu detektieren [56]. Dabei wurden die Blutproben von 743 Patientinnen retrospektiv untersucht. Von diesen Patientinnen entwickelten 187 eine Fernmetastasierung und 556 Patientinnen blieben im Untersuchungszeitraum (1985-2007) rezidivfrei. Die mediane Beobachtungszeit betrug 65.5 Monate (Bereich 6.9-430.1 Monate) und die mediane Zeit bis zur Fernmetastasierung 45.7 Monate (Bereich 6.9-215.3 Monate). Im Rahmen dieser Analyse wurden für jede einzelne Patientin die individuellen Basiswerte sowohl für CEA als auch für CA 15-3 berechnet. Dieser wurde als Mittelwert von den ersten 2 Tumormarkerwerten nach der Primärtherapie bestimmt, wobei diese mindestens 4 Wochen zurücklag. Im weiteren Verlauf wurde dann ein reproduzierbarer Anstieg  $\geq 100\%$  von einem der beiden Tumormarker CEA und/ oder CA 15-3 im Vergleich zum individuellen Basiswert als Indikator für ein Rezidiv (Fernmetastasierung) gewertet. Dabei zeigte sich für die Kombination von CEA und CA 15-3 eine Sensitivität von 66.3% bei einer Spezifität von 98.4%. Diese Ergebnisse wurden zudem mit verschiedenen Cut-offs für CEA und CA 15-3 verglichen. Für CEA wurden 4 ng/ml und 6 ng/ml und für CA 15-3 30 U/ml und 60 U/ml als Grenzwert verwendet. Dabei konnte jeweils für die niedrigeren Grenzwerte (4 ng/ml und 30 U/ml) zwar eine etwas höhere Sensitivität erzielt werden jedoch zu Ungunsten der Spezifität. Für die höheren Grenzwerte (6 ng/ml und 60 U/ml) zeigten sich niedrigere Sensitivitäten bei gleich guter Spezifität wie bei der Kinetik-basierten Interpretation (Tab. 5).



Tabelle 5: Sensitivitäten und Spezifitäten von CEA und CA 15-3 nach [56]

Art der Interpretation	Sensitivität (N=187)			Spezifität (N=556)		
<b>CEA</b>						
	N	%	95% CI	N	%	95% CI
100% Anstieg	76	40.6	33.5-48.1	548	98.6	97.2-99.4
Grenzwert 4 ng/ml	77	41.2	34.0-48.6	519	93.3	90.9-95.3
Grenzwert 6 ng/ml	55	29.4	23.0-36.5	539	96.9	95.1-98.2
<b>CA 15-3</b>						
	N	%	95% CI	N	%	95% CI
100% Anstieg	105	56.1	48.7-63.4	555	99.8	99.0-100.0
Grenzwert 30 U/ml	113	60.4	53.0-67.5	508	91.4	88.7-93.6
Grenzwert 60 U/ml	69	36.9	30.0-44.2	556	100	99.3-100.0
<b>CEA/ CA 15-3</b>						
	N	%	95% CI	N	%	95% CI
100% Anstieg von CEA und CA 15-3	125	66.8	59.6-73.5	547	98.4	96.9-99.3
Grenzwert 4 ng/ml/ 30 U/ml	132	70.6	63.5-77.0	480	86.3	83.2-89.1
Grenzwert 6 ng/ml/ 60 U/ml	93	49.7	42.4-57.1	539	96.9	95.1-98.2

95% CI= Konfidenzintervall

Aus dieser Auswertung geht hervor, dass der Beurteilung eines Einzelwertes gegenüber einer Referenzbereichsgrenze nur noch eine geringe Bedeutung beigemessen werden kann. Demzufolge sollte die kinetische Entwicklung eines Tumormarkers während der Verlaufsbeobachtung als empfindlicheres diagnostisches Kriterium in den Vordergrund rücken.

### 4.3.2 Münchener Nachsorgestudie

Das Institut für Laboratoriumsmedizin im Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, hat im Rahmen einer Nachsorgestudie die Wertigkeit von Tumormarkerbestimmungen in der Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen überprüft. Die Münchener Mammakarzinom-Nachsorgestudie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und von dem Institut für

Laboratoriumsmedizin (Frau Dr. med. Petra Stieber) in Kooperation mit der Medizinischen Klinik III und der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Universität München im Jahre 1998 begonnen.

Es sollte geklärt werden, inwieweit es möglich ist, durch ein frühzeitiges Erkennen eines Wiederauftretens der Erkrankung mit Hilfe von Tumormarkern und einer entsprechend frühzeitigen Therapie die Prognose der Patientinnen zu verbessern. Ziel war es aber nicht nur, die Chancen des Überlebens, sondern auch das Leben mit der Krankheit zu verbessern, indem das Auftreten von Beschwerden verhindert oder verzögert werden sollte.

Im Rahmen dieser Studie wurde daher bei Mammakarzinompatientinnen ohne bekannte Fernmetastasen und ohne ein bekanntes Zweitkarzinom in der Nachsorgesituation untersucht, in wie weit Tumormarker dazu in der Lage sind, eine Fernmetastasierung frühzeitig anzuzeigen, noch bevor die Patientin symptomatisch ist. Allen Patientinnen wurde im Abstand von sechs Wochen eine Blutprobe abgenommen und die beim Mammakarzinom nach Kenntnisstand zu Studienbeginn relevanten Tumormarker CEA und CA 15-3 bestimmt. Die restlichen Blutproben wurden für spätere retrospektive Analysen (CA 125, HER2 im Serum, CYFRA 21-1, LDH, CRP) bei  $-80^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Aufgrund einer retrospektiven Subgruppenanalyse (siehe unter 4.3.2.1) wurde ab Ende 2005 die Tumormarkerbestimmung prospektiv um CA 125 erweitert. Es erfolgte unter kontinuierlicher Anwendung der gleichen Teste eine nach definierten Kriterien basierende, am individuellen Verlauf der Patientin orientierte Bewertung der Tumormarkerkonzentrationen wie sie bereits unter 4.3.1 beschrieben wurde [56]. Bei einem definierten Anstieg (100%) eines oder mehrerer Tumormarker im Vergleich zum individuellen Basiswert erhielten die Patientinnen eine Bildgebung. Vor dem Jahre 2007 war es die Entscheidung des behandelten Onkologen oder Gynäkologen, welches bildgebende Verfahren gewählt wurde. Ab dem Jahre 2007 wurde die Studie um ein Amendement erweitert, d.h. ab diesem Zeitpunkt

erhielten alle Patientinnen bei einem definierten Tumormarkeranstieg (CEA 100%, CA 15-3 75%, CA 125 150%) eine Ganzkörperbildgebung mittels PET-CT und/ oder Ganzkörper-MRT. Die von den Patientinnen zur Verfügung gestellten Unterlagen wurden gesammelt, in der Studienzentrale aufbewahrt (OP-Bericht, Arztbriefe, Unterlagen über eventuelle Chemo- oder Hormontherapie, Befundberichte der Blutuntersuchungen) und streng vertraulich behandelt. Im Rahmen dieser Studie wurden 813 Patientinnen über einen Zeitraum von über 10 Jahren (im Median 63,8 Monate) beobachtet. 31 Patientinnen entwickelten in dieser Zeit ein Lokalrezidiv, 94 eine Fernmetastasierung und 27 Patientinnen ein Zweitkarzinom. Im Folgenden werden zwei Subgruppenanalysen dieser prospektiven, nicht-randomisierten Nachsorgestudie vorgestellt. Die Endauswertung des gesamten Kollektivs liegt zum Zeitpunkt der Habilitationsschrift noch nicht vor.

#### **4.3.2.1 Verschiedene Biomarker in der Rezidivdiagnostik**

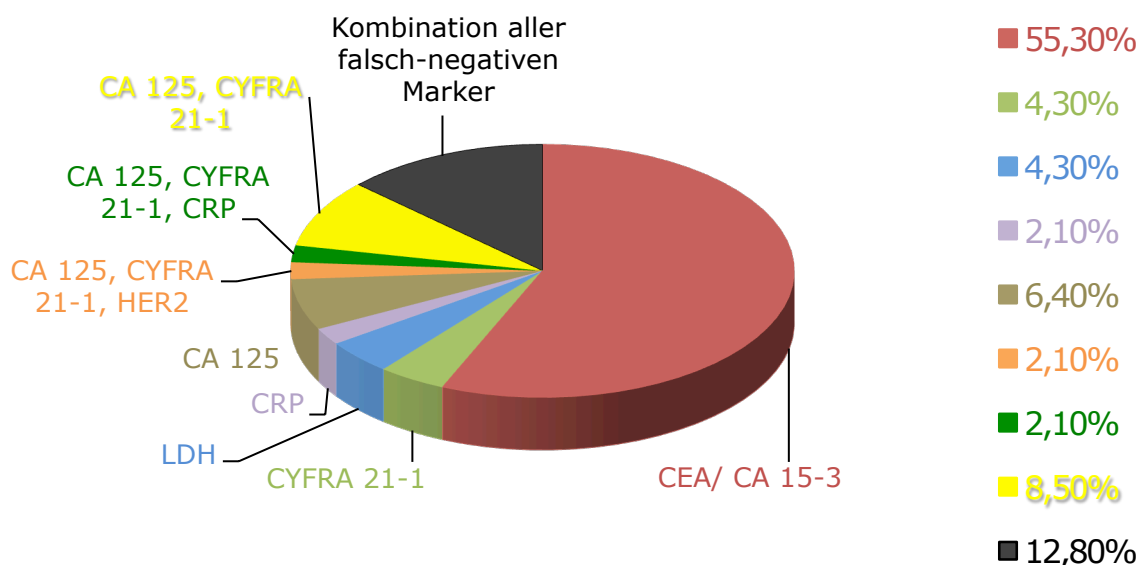
**[57]**

Ziel der vorliegenden Subgruppenanalyse war es, durch die Bestimmung von weiteren Biomarkern (CA 125, CYFRA 21-1, HER2 im Serum, LDH und CRP) die Sensitivität, die bereits durch die etablierten Serummarker CEA und CA 15-3 erreicht wurde, zu erhöhen ohne dabei an Spezifität zu verlieren.

Im Rahmen der Münchener Nachsorgestudie wurden routinemäßig CEA und CA 15-3 prospektiv bestimmt und die übrig gebliebenen Blutproben bei -80°C tief gefroren und aufbewahrt. Für diese retrospektive Analyse wurden insgesamt 1011 Blutproben von 95 der 813 Patientinnen ausgewertet. Es wurden von allen Patientinnen die Basiswerte und die Werte zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung folgender Biomarker zusätzlich bestimmt: CA 125, Cytokeratin-Fragment 19 (CYFRA 21-1), HER2 im Serum, Lactatdehydrogenase (LDH) und C-reaktives Protein (CRP).

Von diesen 95 ausgewerteten Patientinnen hatten 47 eine Fernmetastasierung. Die restlichen 48 Patientinnen waren bis zu dieser Auswertung rezidivfrei und dienten als Kontrollgruppe. Auch bei dieser Subanalyse wurde die Kinetik-basierte Markerinterpretation angewandt [56], d.h. ein Anstieg  $> 100\%$  eines oder mehrerer Biomarker zum individuellen Basiswert wurde als Indikator für eine Metastasierung gewertet. CEA erreichte dabei eine Sensitivität von 21.3% und CA 15-3 von 38.3%. Durch die Kombination beider Tumormarker erhöhte sich die Sensitivität auf 55.3% (richtig-positive Patientinnen). Definitionsgemäß war die Spezifität 100%, da nur Patientinnen als Kontrollgruppe ausgewählt wurden, die keine Erhöhung der Tumormarker CEA und CA 15-3 zeigten. 21 Patientinnen (44.7%) zeigten zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung weder ein CEA- und noch ein CA 15-3-Anstieg (falsch-negative Patientinnen). Mit der Bestimmung von CA 125, CYFRA 21-1, HER2 im Serum, LDH und CRP konnten jeweils folgende Sensitivitäten erreicht werden: 29.8%, 29.8%, 10.6%, 4.3% und 12.8%. Bei allen Biomarkern betrug dabei die Spezifität jeweils 100%. Abbildung 3 zeigt den zusätzlichen Gewinn an Sensitivität durch die verschiedenen Biomarkerkombinationen.

Abbildung 3: Sensitivitäten aller verwendeten Biomarker nach [57]



Es hat sich gezeigt, dass der Reproduzierbarkeit eines Anstiegs große Bedeutung beigemessen werden muss, denn nur so können falsch-positive Befunde vermieden werden. In dieser Analyse hatten bis zu 19% der Patientinnen ohne Rezidiv einen einmaligen 100%-Anstieg vor allem von CYFRA 21-1, LDH und CRP.

Durch die Hinzunahme von CA 125 und CYFRA 21-1 zu CA 15-3 und CEA konnte die Sensitivität um 21.3% bzw. um 17.0% ohne Spezifitätsverlust erhöht werden. Durch den zusätzlichen Einsatz der anderen Biomarker konnte zwar die Sensitivität ebenfalls erhöht werden, aber nicht in dem Ausmaß wie es durch CA 125 und CYFRA 21-1 erfolgt ist (HER2 im Serum 2.1%, LDH 4.3%, CRP 6.4%). CA 125 ist ein Biomarker, der vor allem seinen Einsatz beim Ovarialkarzinom findet [58]. Der Einsatz bei der Früherkennung des Mammakarzinomrezidivs ist nur spärlich untersucht worden. In einer Arbeit von Leonard et al. wurde von sehr niedrigen Sensitivitäten von 1% bis 27% beim frühen Mammakarzinom und höhere Sensitivitäten beim metastasierten Mammakarzinom (18-84%) berichtet [59]. Die Vielfalt von CA 125-Werten ist wahrscheinlich durch die Lokalisation der Metastasen erklärbar, denn hohe Werte sind häufiger bei einer viszeralen Metastasierung zu finden als bei Knochen- oder Weichteilmetastasen [60]. Norum et al. konnten zeigen, dass 91% der Fälle mit erhöhten Werten durch ein Pleurabefall bedingt war. Erhöhte CA 125-Werte waren mit einer höheren Tumorlast und auch schlechteren Prognose assoziiert [61]. In unserer Analyse war die Sensitivität bezüglich der frühen Entdeckung einer Metastasierung für CA 125 29.8% bei einer Spezifität von 100%. Da durch die zusätzliche Verwendung von CA 125 die Sensitivität um 21.3% gesteigert werden konnte, ist die Bestimmung von CA 125 in Kombination mit CEA und CA 15-3 in der Nachsorge sehr nützlich.

CYFRA 21-1 ist eigentlich ein sehr guter Marker beim Lungenkarzinom [62, 63]. Daten zu CYFRA 21-1 und Mammakarzinom wie sie bei den anderen Tumormarkern CEA, CA 15-3 oder HER2 im Serum vorhanden sind, existieren nicht. Die Sensitivität von CYFRA 21-1 für eine

Fernmetastasierung wird von einigen Autoren unter der Annahme angegeben, dass die Spezifität im Vergleich zu benignen Erkrankungen oder gesunden Probanden berechnet wurde und nicht im Vergleich zur eigentlich relevanten Gruppe, nämlich der krankheitsfreien Patientinnen nach Abschluss einer Primärtherapie. Unter dieser Voraussetzung und unter Verwendung eines Grenzwertes zwischen 3,3 ng/ml und 5,7 ng/ml erreichten Stieber et al. und Molina et al. Sensitivitäten von 64-65.6% bei einer Spezifität von 95-96% beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und Nakata et al. eine Sensitivität von 64,2% mit 100% Spezifität beim Mammakarzinom [64-66]. Andere Autoren berichten von Sensitivitäten zwischen 51% und 84.6% allerdings ohne die Angabe einer Spezifität, wobei letztere bei einem niedrigen Grenzwert von 2 ng/ml erreicht wurde [67-69]. In der Arbeit von Giovanella et al. wurden zusätzlich auch CYFRA 21-1-Werte bei 48 Patientinnen nach abgeschlossener Primärtherapie bestimmt. Dabei erreichte der Marker eine Sensitivität von 33%, wobei die Spezifität nicht angegeben wurde [67].

Während einige dieser Autoren eine Überlegenheit von CYFRA 21-1 gegenüber CEA und CA 15-3 annehmen und den alleinigen oder kombinierten Einsatz in der Nachsorge empfehlen [66, 68, 69], folgern Giovanella et al., dass CYFRA 21-1 keinen zusätzlichen Benefit zu CA 15-3 liefern kann und somit im Rahmen der Nachsorge nicht verwendet werden sollte [67]. In unserer Arbeit erreichte CYFRA 21-1 eine ähnliche Sensitivität (29.8%) wie Giovanella et al. Die deutlich höheren Sensitivitätsraten in den anderen Studien liegen wahrscheinlich darin begründet, dass diese Autoren CYFRA 21-1 nur bei Patientinnen mit einer bereits bekannten Metastasierung gemessen haben [65, 66, 69]. In unserer Analyse waren dagegen alle Patientinnen asymptomatisch, die Metastasierung wurde in einem sehr frühen Stadium entdeckt und die Spezifität erreichte 100%. In den Studien von Nakata und Rodriguez et al. waren die erreichten Spezifitäten deutlich niedriger oder wurden gar nicht angegeben. Wir konnten zeigen, dass 8 Patientinnen (17%) weder einen

Anstieg von CEA noch CA 15-3 aufwiesen, aber einen Anstieg von CYFRA 21-1 zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung.

Da keine Patientin zum Zeitpunkt der Metastasierung einen HER2-Anstieg von 100% zeigte, wurde dieser auf 50% reduziert. Mit dieser Verwendung von HER2 im Serum war die Sensitivität in unserer Arbeit dennoch nur bei 10.6%. Im Vergleich dazu werden in der Literatur durchaus höhere Werte von 32.6-55% mit einer Spezifität von 90-100% angegeben [38, 70]. Imoto et al. konnten sogar eine Sensitivität von 70% erreichen, allerdings mit einer schlechteren Spezifität [71]. Die niedrige Sensitivität in unserer Analyse ist insofern schlüssig, wenn man davon ausgeht, dass HER2 im Serum nur von HER2/neu-positiven Tumoren freigesetzt wird und auch nur 20-35% der Patienten diese Überexpression aufweisen [29]. Theoretisch ist es nicht möglich, erhöhte HER2-Werte zu finden, wenn keine Überexpression im Gewebe vorhanden ist. Molina et al. konnten dies in ihrer Arbeit bestätigen. Bei einem Grenzwert von 20 ng/ml hatten 80% der Patienten mit einer HER2-Überexpression einen positiven Wert bei einer Metastasierung im Vergleich zu 3.3% der Patienten ohne HER2-Überexpression [38]. In unserer Arbeit hatten nur 17% (8/47) eine HER2-Überexpression im Gewebe. Betrachtet man die 5 metastasierten Patientinnen, die durch HER2 im Serum entdeckt worden sind, so zeigt sich, dass nur 2 Patientinnen eine HER2-Überexpression im Gewebe aufwiesen. Zwei Patientinnen waren negativ und bei einer Patientin war der HER2-Status unbekannt. Die Negativität des HER2-Status bei den beiden Patientinnen kann dadurch erklärt werden, dass erhöhte HER2-Serumwerte (> 30 ng/ml) auch bei Patienten mit einer metastasierten Brustkrebserkrankung vorkommen [45]. Ebenso ist bekannt, dass eine Diskordanz zwischen Primarius und Metastase in Bezug auf den HER2-Status vorliegen kann [72]. Lower et al. konnten zeigen, dass in nur 66% der untersuchten Proben, der HER2-Status des Primärtumors und der Metastase identisch waren. In 23.7% zeigte der Primärtumor eine HER2-Überexpression und die Metastase nicht und in 9.7% der Fälle war der Primärherd negativ und die Metastase HER2-positiv.

Zusammenfassend zeigten 41 der 47 Patientinnen in unserer Analyse durch die Kombination aller Biomarker einen Anstieg mindestens eines Biomarkers zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung, d.h. es konnte eine Sensitivität von 87.2% bei einer Spezifität von 100% erreicht werden. Am meisten konnte die Sensitivität durch CA 125 erhöht werden, weshalb ab 2007 in der prospektiven Münchener Nachsorgestudie nicht nur CEA und CA 15-3 im Abstand von 6 Wochen bestimmt wurden sondern auch CA 125. CYFRA 21-1, LDH und CRP konnten zwar ebenfalls die Sensitivität steigern, sollten aber aufgrund der vielen Fälle mit einmaligen 100%-Anstiegen und der doch hohen Variationskoeffizienten (Tab. 6) in der Nachsorge nicht empfohlen werden.

Tabelle 6: Variationskoeffizienten aller Biomarker nach [57]

	N	Median	Standardabweichung	Variationsweite
CEA	48	4.858	5.207	0.000-17.155
CA 15-3	48	8.811	2.145	5.442-13.765
CA 125	48	13.618	13.124	4.789-88.170
CYFRA 21-1*	48	13.652	18.230	0.000-93.366
HER2	48	9.960	3.041	4.344-18.642
LDH	48	16.859	8.028	3.781-43.864
CRP <sup>#</sup>	48	16.304	42.683	0.000-195.383

\*Grenzwert 1.0 ng/ml, <sup>#</sup>Grenzwert 5.0 mg/l

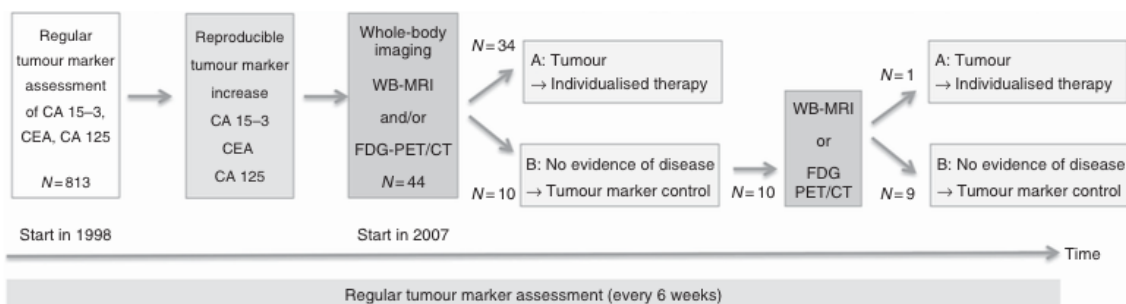
#### **4.3.2.2 In Kombination mit Ganzkörperbildgebung [73]**

Die vorliegende Subgruppenanalyse beinhaltet den Zeitraum Mai 2007 bis Dezember 2010. Alle Patientinnen erhielten im Rahmen der Münchener Nachsorgestudie zusätzlich zur Standardnachsorge (Mammographie, Anamnese, körperliche Untersuchung) regelmäßige Tumormarkerbestimmungen von CEA, CA 15-3 und CA 125 im Abstand von 6 Wochen.



Bei einem definierten Anstieg eines oder mehrerer Tumormarker im Vergleich zum individuellen Basiswert (75%-Anstieg von CA 15-3, 100%-Anstieg von CEA und 150%-Anstieg von CA 125) erhielten die Patientinnen eine Ganzkörperbildgebung entweder mittels PET-CT, Ganzkörper (GK)-MRT oder mittels beiden Bildmodalitäten. In der vorliegenden Subgruppenanalyse wurden nun insgesamt 44 von 813 Patientinnen ausgewertet, die alle einen definierten Tumormarkeranstieg im Vergleich zum individuellen Basiswert aufwiesen und sich einer Ganzkörperbildgebung unterzogen (Abb.4).

Abbildung 4: Studiendesign der Subgruppenanalyse aus [73]



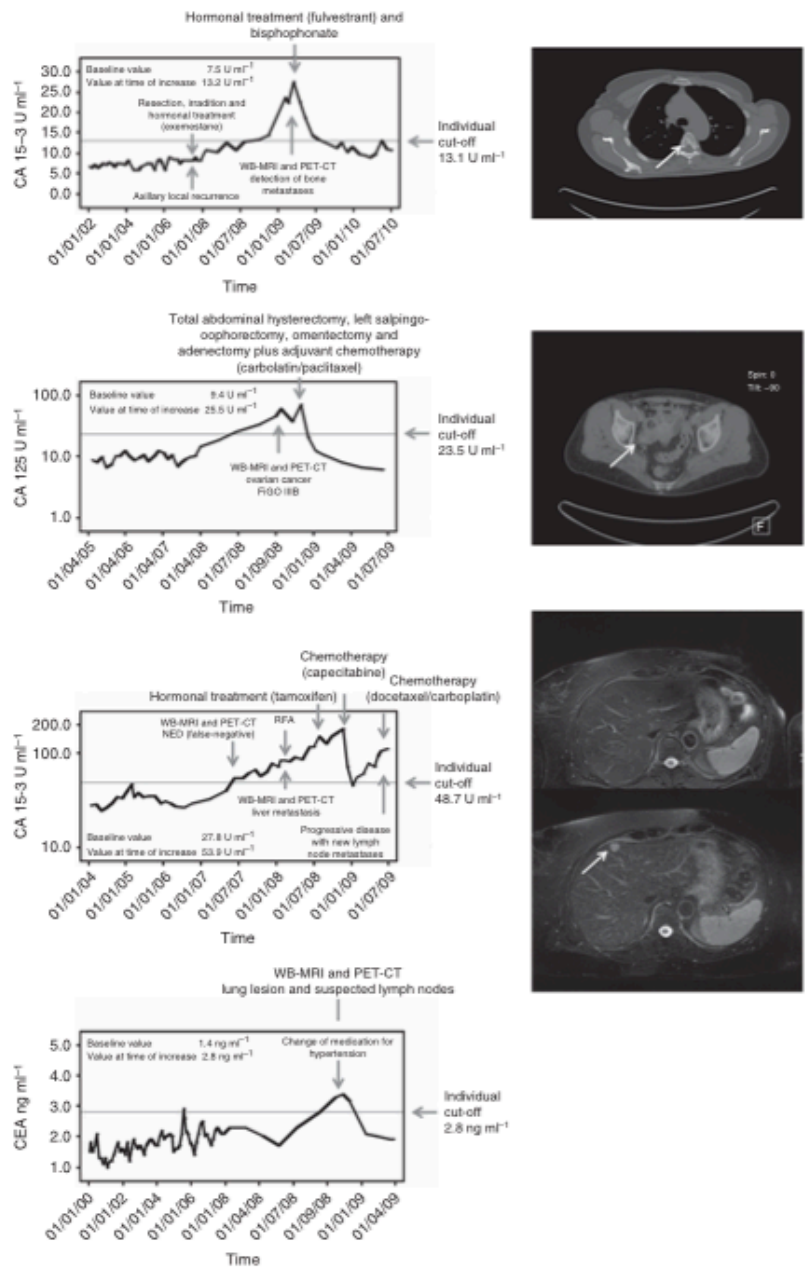
Legende: Seit 2007 erfüllten 44 Patientinnen die Einschlusskriterien. 28 Patientinnen zeigten ein Tumorrezidiv bei der ersten Untersuchung, 6 hatten ein Zweitmalignom und 10 zeigten keine Tumormanifestationen. Bei einer Patientin konnte erst 6 Monate später eine Lebermetastase entdeckt werden. Bei 2 Patientinnen ohne Tumornachweis fehlte eine Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten.

Bei Betrachtung der individuellen Basiswerte zeigte sich, dass die Wertelagen sich im Median nicht von denen bei gesunden Frauen unterschieden. Lediglich 10 von 44 Patientinnen zeigten einen Wert, der über dem Referenzbereich lag. CEA war mit 40.9% der häufigste Tumormarker, der einen signifikanten Anstieg zeigte, gefolgt von CA 15-5 mit 34.1% und CA 125 mit 18.2%. Bei den meisten Patientinnen (27/44) lag zwar der individuelle Basiswert innerhalb des Referenzbereiches und zeigte bei Anstieg einen Wert oberhalb des Referenzbereiches, dennoch gab es auch einige Patientinnen (11/44), bei denen sich sowohl der Basiswert als auch der Anstieg innerhalb des Referenzbereiches befanden. Daraus geht hervor, dass die Referenzbereiche nicht verwendet werden

sollten, sondern die individuellen Basiswerte einer jeden Patientin, die nach abgeschlossener Primärtherapie bestimmt werden sollten.

Bildgebend konnte man bei 77.3% (34/44) Patientinnen eine maligne Tumormanifestation feststellen, wovon 13.6% ein Zweitmalignom (multiples Myelom, Ovarial-, Cervix-, Magen-, Lungen- und Parotiskarzinom) und 63.7% eine Metastasierung des bekannten Mammakarzinoms aufwiesen. Dabei waren am häufigsten Knochenmetastasen (62.1%), gefolgt von Lymphknotenmetastasen (41.4%), Lebermetastasen (27.6%) und Lungenmetastasen (24.1%) vertreten. Auffällig war der große Anteil von Oligometastasen -definiert als max. 3 Läsionen in einem Organ-, welche bei 7 von 29 Patienten entdeckt werden konnten. Abbildung 5 zeigt exemplarisch die Befunde einer Patientin mit Knochenmetastasen (Abb. 5A), einer Patientin mit einem Zweitmalignom (Abb. 5B), eine Patientin mit einem primär falsch-negativen (Abb. 5C) und eine Patientin mit einem falsch-positiven Befund (Abb. 5D).

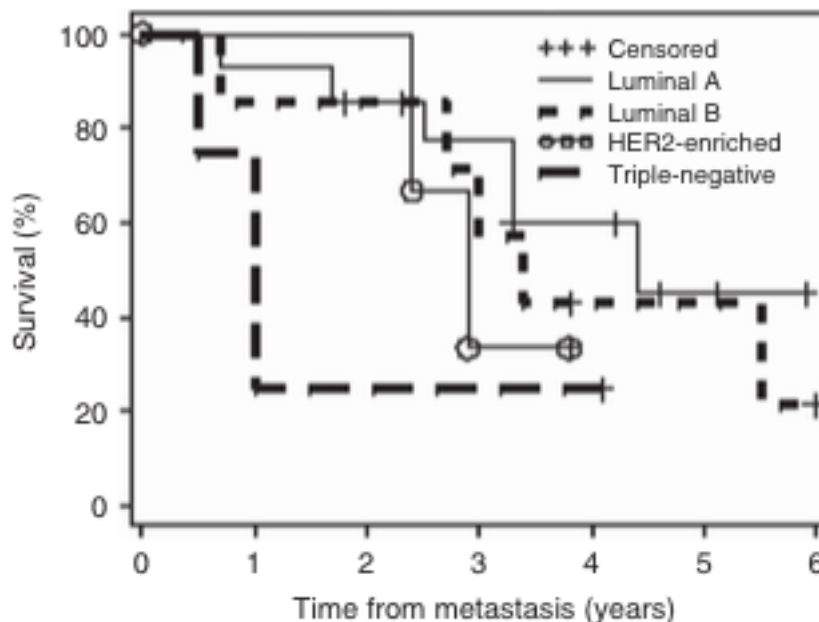
Abbildung 5: Tumormarkerverlauf und korrelierende Befunde in der GK-Bildgebung aus [73]



Legende: A) 47jährige Patientin mit Erstdiagnose (ED) Mammakarzinom 1998, axilläres Lokalrezidiv 2007 und ED Knochenmetastasen 06/2009; zum Zeitpunkt des Tumormarker (TM)-Anstiegs multiple Knochenfiliae; hier im CT eine osteolytische Konchenmetastase im 5. BWK. B) 53jährige Patientin mit ED Mammakarzinom 2003 und ED Ovarialkarzinom 09/2008; im PET-CT erhöhter SUV in der rechten Ovarialloge. C) 58jährige Patientin mit ED Mammakarzinom 2001 und TM-Anstieg 07/2007, aber kein Korrelat weder im MRT noch im PET-CT; eine Lebermetastase wurde in der Folgeuntersuchung nach 6 Monaten entdeckt. D) 81jährige Patientin mit ED Mammakarzinom 1995, TM-Anstieg in 10/2009; in der GK-Bildgebung kein Korrelat; während des TM-Anstieges wechselte die Patientin ihre Bluthochdruckmedikation; im Verlauf dann Normalisierung der TM-Werte.

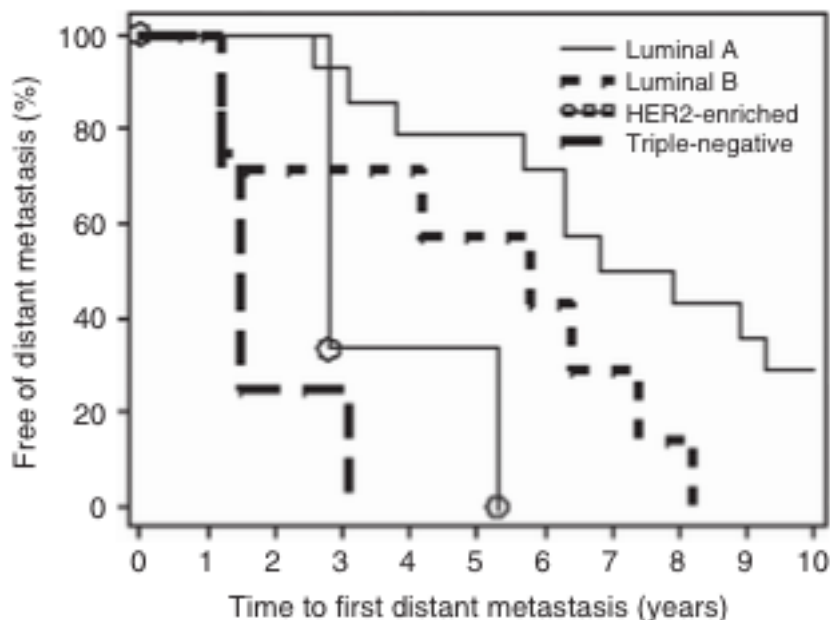
Wegen der Tumorbiologie und des geringeren Behandlungsdrucks konnte zum Zeitpunkt der Metastasierung fast die Hälfte der Patientinnen noch mit einer Hormontherapie behandelt werden. Aufgrund der frühen Diagnosestellung konnten sogar 3 Patientinnen mit Zweitmalignom mit einem kurativen Ansatz behandelt werden. Betrachtet man die Überlebensraten der metastasierten Patientinnen, so konnte ein Trend für ein längeres 3- bzw. 5-Jahres-Überleben für die Patientinnen mit Oligometastasierung (71.4% bzw. 53.6%) im Vergleich zu den Patientinnen mit einer diffusen Metastasierung bei Entdeckung (56.7% bzw. 34.8%) beobachtet werden. Wie bereits in der Literatur beschrieben [3, 6, 7], konnte auch in dieser Subgruppenanalyse eine Abhängigkeit zwischen Gesamtüberleben und molekularem Subtyp gezeigt werden. Patientinnen mit einem Luminal A-Tumor hatten im Vergleich zu den Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom das längste mediane Gesamtüberleben (52.4 Monate vs. 12.2 Monate, Abb. 6).

Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des molekularen Subtyps aus [73]



Betrachtet man das krankheitsfreie Überleben, so konnte ebenfalls eine Abhängigkeit vom molekularen Subtyp festgestellt werden (Abb. 7). Patientinnen mit einem Luminal A-Tumor wiesen statistisch das längste krankheitsfreie Überleben mit 88.4 Monate auf, gefolgt von den Patientinnen mit Luminal B-Tumoren (41.1 Monate), HER2-überexprimierenden Tumoren (34.3 Monate) und triple-negativen Mammakarzinomen (12.2 Monate). Kennecke et al. und Minicozzi et al. konnten ähnliche Ergebnisse in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und den molekularen Subtyp zeigen [3, 74]. Diese konnten ebenfalls darlegen, dass sowohl die Patientinnen mit triple-negativen als auch mit HER2-überexprimierenden Tumoren immer in den ersten 5 Jahren rezidierten. Bei den Luminal A- und B-Tumoren erfolgte ein mögliches Rezidiv meistens jenseits der ersten 5 Jahre. Aufgrund dieser Tatsache sollte nicht nur die Dauer der Nachsorge überdacht werden, sondern auch eine risiko-adaptierte Nachsorge angestrebt werden.

Abbildung 7: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des molekularen Subtyps (N=28) aus [73]



Trotz einiger Limitationen der Studie (keine randomisierte Studie, kleine Fallzahl mit einer eher prognostisch günstigen Patientengruppe) kann man

folgern, dass ein definierter Tumormarkeranstieg (zum individuellen Basiswert) in Kombination mit einer Ganzkörperbildgebung eine effektive Methode in der Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen darstellt.

#### **4.4 Therapieverlaufskontrolle**

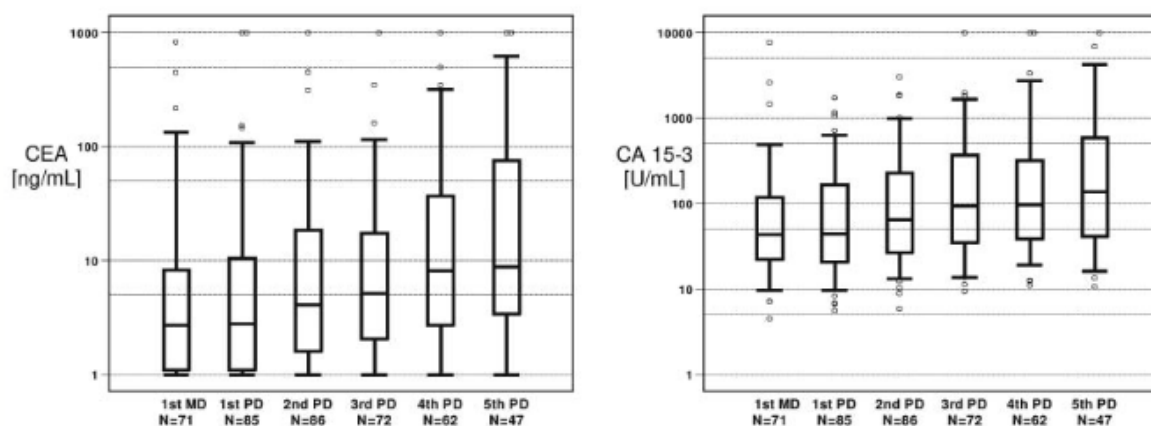
Eines der Haupteinsatzgebiete der Tumormarker CEA und CA 15-3 liegt in der Verlaufskontrolle. Die Fähigkeit der Tumormarker in der Therapiekontrolle wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Einige Autoren konnten zeigen, dass die Bestimmung der Tumormarker eine objektive Methode zur Therapiesteuerung darstellt [75-79]. Dennoch wird auch berichtet, dass Tumormarker nicht in der Lage zu sein scheinen, die konventionelle radiologische Diagnostik bezüglich der Therapieeffizienzkontrolle zu ersetzen [80]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse können aus dem Mangel an Kriterien zur Interpretation resultieren.

##### **4.4.1 Korrelation von CEA und CA 15-3 mit dem Ausmaß der Erkrankung [81]**

Es ist bekannt, dass das Erkrankungsmaß und die Höhe eines Tumormarkerwertes miteinander korrelieren. Colomer et al. konnten zeigen, dass Patienten mit multipler Metastasierung öfter höhere CA 15-3-Werte ( $> 40$  U/ml) aufwiesen als Patienten mit einer singulären Metastasierung (81,2 % versus 51,4 %). Ebenfalls wurden CA 15-3-Erhöhungen öfter bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Mammakarzinom nachgewiesen als bei Patienten in weniger ausgeprägtem Erkrankungsstadium (93,3% versus 48,4%). Patienten, die im Laufe der Studie verstarben, hatten zu Beginn der Studie häufiger erhöhte CA 15-3-Werte als Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit noch lebten (84,2 % versus 67,0 %) [82]. In unserer Arbeit konnte dies ebenfalls gezeigt werden, d.h. je öfter eine Patientin im Laufe ihrer Erkrankung progredient wurde, desto höher war der entsprechende CEA- bzw. CA 15-3-Wert. Dabei zeigte sich ein

Ansteigen sowohl der Mediane von CEA als auch der Mediane von CA 15-3. Die Konzentrationen von CEA/ CA 15-3 im Median waren im Folgenden: 2.7 ng/ml / 43.8 U/ml zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung (1st MD); 2.8 ng/ml / 44.7 U/ml zum Zeitpunkt des ersten Progresses ( 1st PD); 4.1 ng/ml / 65.4 U/ml beim 2. Progress (2nd PD) und 5.2 ng/ml / 94.0 U/ml beim 3. Progress (3rd PD) (Abb. 8).

Abbildung 8: Werteverteilung von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Krankheitsprogression aus [81]



Legende: 1st MD = first metastatic disease; 1st PD = progressive disease

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass auch die Sensitivitäten für CEA und/ oder CA 15-3 mit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD) korrelierten, d.h. je ausgeprägter das Tumorstadium war desto häufiger wiesen die Patientinnen einen Wert über der 95. Perzentile gesunder Individuen (für CEA 2.5 ng/ml, für CA 15-3 23.2 U/ml) auf. Diese Grenzwerte wurden anhand der Daten des Institutes für Laboratoriumsmedizin des Klinikum Großhadern erhoben. Die Cut-offs liegen weit unter den Cut-offs, die zum Teil in der Literatur beschrieben werden [39, 40, 76, 83-85]. Durch die Kombination beider Tumormarker wurde somit die Detektionsrate einer Metastasierung von 80.3% bei der ersten Metastasierung bis zu 95.7% beim 5. Progress. Waren noch fast 20% der Patienten zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs negativ, waren es mit fortschreitender Erkrankung deutlich weniger (4% bei 5th PD) (Tab.

7). Das bedeutet, dass fast jeder Patient im Laufe seiner Erkrankung einen erhöhten Tumormarker aufweist.

Tabelle 7: Sensitivitäten von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Krankheitsprogression (Grenzwerte: CEA 2.5 ng/ml, CA 15-3 23.2 U/ml) nach [81]

Krankheitsverlauf	Sensitivität (%)		
	CEA	CA 15-3	CEA/ CA 15-3
Diagnose der Metastasierung (n=71)	53.5	71.8	80.3
1. PD (n=85)	52.9	69.4	80.0
2. PD (n=86)	61.6	80.2	83.7
3. PD (n=72)	70.8	87.5	94.4
4. PD (n=62)	79.0	88.7	95.2
5. PD (n=47)	80.9	87.2	95.7

#### 4.4.2 Beurteilung der Therapieeffizienz [86]

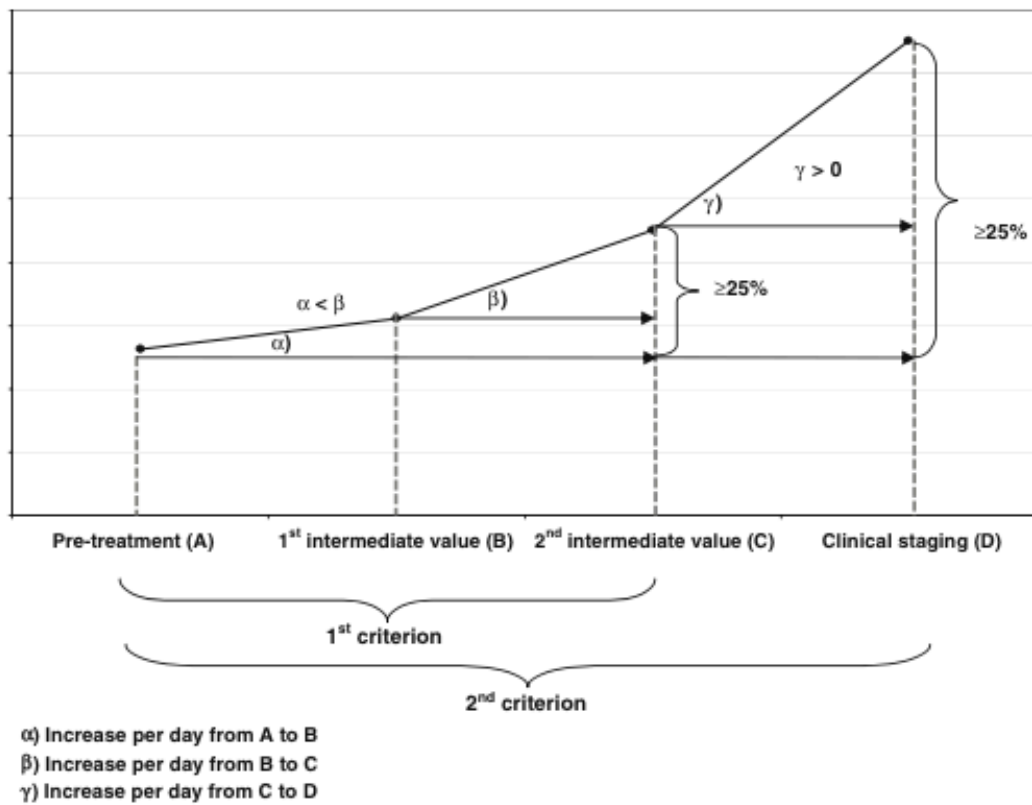
Das Therapiemonitoring ist eines der Haupteinsatzgebiete der Tumormarker, weshalb auch die American Society of Oncology deren Bestimmung für diesen Zweck empfehlen [33]. Dennoch besteht der Klinikalltag eher darin, Tumormarker als zusätzliches Diagnostikum zur Radiologie zu gebrauchen als diese als alleinige Therapieentscheidung zu verwenden. Im Folgenden wird der Einsatz der Tumormarker CEA und CA 15-3 im Rahmen der Therapieeffizienzkontrolle näher beleuchtet.

Der Vergleich von Studien im Bereich der Therapiekontrolle ist oft schwierig, da häufig verschiedene Grenzwerte zur Definition einer signifikanten Änderung der Wertelagen verwendet werden. Robertson et al. konnte in ihrer Arbeit zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied machte, ob eine Änderung eines Tumormarkerwertes von >10% oder >20% gewählt wurde. In deren prospektiven Studie wurde ein Therapieversagen in 87% und ein Therapieansprechen in 68% der Patienten richtig benannt, wenn ein biochemischer Indexscore bestehend aus CEA, CA 15-3 und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit



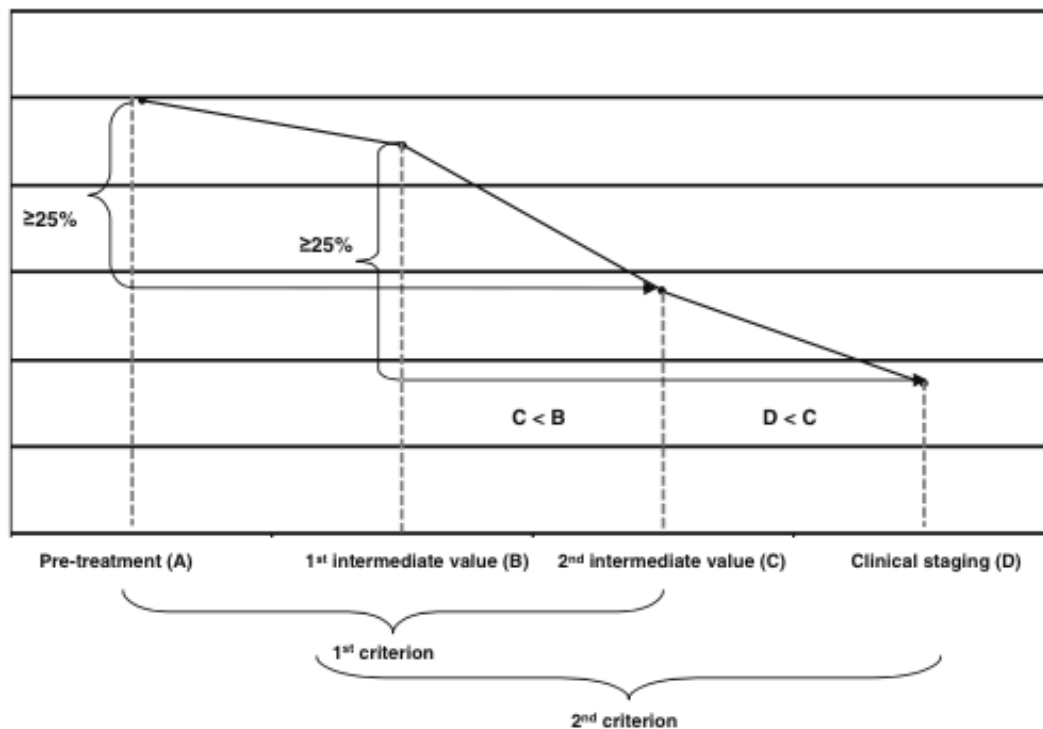
angewandt wurde [76, 87]. Tondini et al. konnte eine gute Korrelation zwischen einem Anstieg und/ oder Abfall >25% und einem Therapieversagen bzw. Ansprechen vorzeigen, wobei CA15-3 dem CEA deutlich überlegen war was (60.3% vs. 39.6%) [79]. Einen Anstieg >25% bzw. einen Abfall >50% forderte van Dalen et al. und erreichten damit Sensitivitäten von 31% für CEA und 37% für CA15-3 [78]. In unserer retrospektiven Analyse wurde ein Anstieg bzw. Abfall  $\geq 25\%$  als signifikante Änderung eines oder beider Tumormarker gewertet. Es wurden dafür insgesamt die Therapieerläufe von 77 Patientinnen untersucht. Alle Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Evaluation metastasiert und unterzogen sich einer Chemotherapie. Da die Patientinnen mehrere Therapielinien erhielten, wurden alle Therapieerläufe von Januar 1999 bis Dezember 2004 evaluiert, bei denen Tumormarkerwerte verfügbar waren. Zur Beurteilung des Therapieansprechens wurden radiologische Kontrolluntersuchungen, meist in 3-Monatsintervallen durchgeführt. Die Modalität der Bildgebung war sehr variabel und wurde durch den behandelnden Arzt festgelegt. Dabei zeigten insgesamt 24.7% ein Therapieansprechen (CR+PR), 27.3% eine Stabilisierung ihrer Erkrankung (SD) und 48.0% der Patienten einen Progress (PD-Gruppe). Für die Auswertung des biochemischen Ansprechens wurden die Patientinnen mit CR+PR und SD zu einer Gruppe, der sog. Non-PD-Gruppe zusammengefügt. Die Tumormarkerwerte wurden an 4 Zeitpunkten bestimmt: prätherapeutisch (A), nach 20–30 Tagen (1. Zwischenwert= B), nach 40–60 Tagen (2. Zwischenwert = C) und zum Zeitpunkt des radiologischen Stagings (D; im Median 86 Tage; Bereich 21–174 Tage). Aus diesen 4 Zeitpunkten wurden 2 Kriterien für ein Therapieversagen und 2 Kriterien für ein Therapieansprechen gebildet (Abb. 9 und 10). Ein biochemischer Progress bzw. Ansprechen wurde dann angenommen, wenn eines der beiden Kriterien (Abb. 9 oder 10) erfüllt war.

Abbildung 9: Kriterien des biochemischen Therapieversagens aus [86]



Criteria of biochemical progression
<b>1<sup>st</sup> criterion</b> An increase from A to C of $\geq 25\%$ <u>plus</u> a greater increase per day from A to B than from A to C
<b>2<sup>nd</sup> criterion</b> An increase from A to D of $\geq 25\%$ <u>plus</u> any increase from C to D

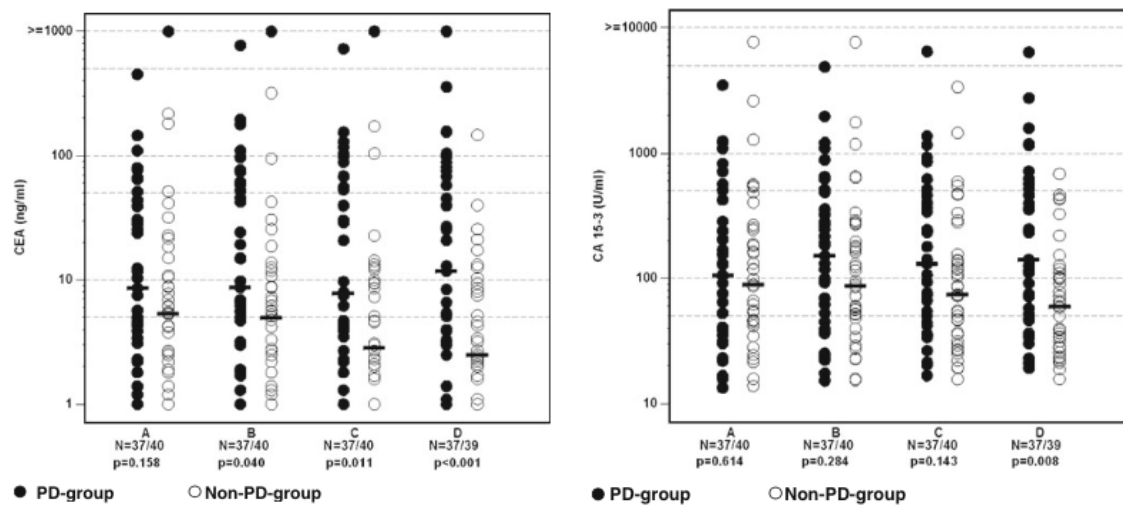
Abbildung 10: Kriterien des biochemischen Ansprechens aus [86]



Criteria of biochemical response
<b>1<sup>st</sup> criterion</b> Decrease from A to C of $\geq 25\%$ plus $C < B$
<b>2<sup>nd</sup> criterion</b> Decrease from B to D of $\geq 25\%$ plus $D < C$

In unserer Arbeit scheinen in Bezug auf das Therapieansprechen Patientinnen mit niedrigeren prätherapeutischen Werten besser auf eine Therapie anzusprechen als Patientinnen mit einem hohen Ausgangswert. Die Wertelagen der Patientinnen mit einem Therapieansprechen waren signifikant niedriger als die Werte der Patientinnen mit einem Therapieversagen. In Übereinstimmung mit anderen Autoren konnte in unserer retrospektiven Analyse ebenso gezeigt werden, dass Patientinnen, die von einer Chemotherapie profitierten, signifikant niedrigere Werte sowohl für CEA als auch für CA 15-3 zum Zeitpunkt der radiologischen Auswertung aufwiesen als Patientinnen, die nicht auf eine Chemotherapie ansprachen [76, 88].

Abbildung 11: Wertelagen von CEA und CA 15-3 zu den verschiedenen Zeitpunkten (A-D) aus [86]



Sowohl in der PD-Gruppe als auch in der Non-PD-Gruppe gab es Patientinnen, die Anstiege und Abfälle  $\geq 25\%$  aufwiesen. Besonders interessant war, dass nicht nur 59.5% der Patientinnen in der PD-Gruppe einen Anstieg  $\geq 25\%$  bis zum ersten Zwischenwert zeigten, sondern auch 30.8% der Patientinnen in der Non-PD-Gruppe.

Der transiente Tumormarkeranstieg während der ersten Wochen der Chemotherapie trotz eines radiologischen Therapieansprechens wurde bereits in der Literatur beschrieben [89-91]. Dieses Phänomen kann durch Tumorlyse und Tumormarkerfreisetzung durch zerfallende Zellen erklärt werden und kann dadurch falsche Signale einer Tumorprogression senden. Sjöström et al. konnte diesen paradoxen Anstieg nach 3-4 Wochen ebenfalls beobachten und folgerte, dass Tumormarker die radiologische Beurteilung nicht ersetzen können [80]. Aufgrund dieser möglichen Anstiege ist es nicht möglich, nach 3-4 Wochen eine adäquate Aussage bezüglich einer Therapieeffektivität machen zu können.

Da aber auch 24% der Patientinnen in der Non-PD-Gruppe ansteigende Tumormarker bis zum 2. Zwischenwert (40-60 Tage nach Beginn der Behandlung) aufwiesen, ist auch eine Aussage nur auf Basis des prätherapeutischen Wertes und des 2. Zwischenwertes nicht möglich. Um diesen Anstieg von einer wirklichen Progression zu unterscheiden, ist es

daher besonders wichtig, die Kinetik der Tumormarker zwischen den einzelnen Zeitpunkten (A→B und B→C) zu beobachten. Robertson et al. konnte zwar ebenfalls eine sehr gute Korrelation zwischen der biochemischen und radiologischen Beurteilung nach 3-6 Monaten zeigen, aber auch er stimmt überein, dass eine zusätzliche Bestimmung der Tumormarker nach 3-6 Wochen nach Beginn der Therapie erforderlich ist. In deren Arbeit wurden auch zwei Therapien als ineffektiv falsch klassifiziert, da die Zwischenwerte fehlten [76].

Um zu zeigen, dass die Tumormarker in der Therapiekontrolle dennoch sinnvoll eingesetzt werden können, haben wir retrospektiv die oben beschriebenen Progression- und Non-Progressionskriterien bestimmt. Durch die Anwendung dieser Kriterien konnte bei 70.1% der Patientinnen eine richtige Aussage bezüglich der Therapieeffektivität getroffen werden. Bei 13% der Patientinnen wurde die Therapieeffektivität falsch beurteilt und in 16.9% war eine Aussage aufgrund von unterschiedlichen Markerkonstellationen von CEA und CA 15-3 nicht möglich. Bei den Therapien, die falsch beurteilt wurden, handelt es sich um insgesamt 10 Therapien, wobei 7 als effektiv eingestuft worden waren, obwohl sie ineffektiv waren und 3 als ineffektiv, obwohl sie effektiv waren. Von den 7 Patientinnen mit falsch beurteiltem Therapieansprechen konnte bei 5 Patientinnen eine Erklärung gefunden werden. Bei 2 Patientinnen zeigte das radiologische Staging diskordante Befunde mit teils regredienten und teils progredienten Metastasen. Eine andere Patientin hatte bildgebend eine stabile Erkrankung, entwickelte aber mehr Symptome und eine weitere zeigte zwar 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie einen deutlichen Tumormarkerabfall, verweigerte aber zu diesem Zeitpunkt die radiologische Beurteilung. Fünf Monate später – zum Zeitpunkt des radiologischen Stagings – zeigten die Tumormarker bereits wieder eine ansteigende Tendenz. Unser Kriterium wurde dennoch erfüllt, da der Wert zum Zeitpunkt des Stagings die Höhe des prätherapeutischen Wertes noch nicht wieder erreicht hatte. Bei der letzten falsch-positiven Patientin wurde im Staging eine Meningiosis carcinomatosa vermutet. Trotz

fallender Tumormarker wurde die Therapie geändert. Nach einer kurzen Dauer wurde eine Varizella zoster-Infektion mit einer Fazialisparese diagnostiziert. Die ursprünglich vermutete Meningiosis, und somit der Progress der Erkrankung konnte somit nicht bestätigt werden. Fasst man nun die Erklärungen der falsch-positiven Befunde zusammen, so hätte man mit den Kriterien des Therapieansprechens eine Sensitivität von mehr als 82% erreichen können. Bei den 3 Therapien, die biochemisch als ineffektiv eingestuft worden waren, obwohl sie effektiv waren, handelt es sich bei einer Patientin um eine stabile Erkrankung nach radiologischer Beurteilung und bei einer anderen um ein gemischtes Therapieansprechen. Die dritte Patientin zeigte radiologisch sogar eine partielle Remission ihrer Lebermetastasen, weshalb eine Unterbrechung der effektiv zu scheinenden Therapie falsch gewesen wäre. Zwei Monate später jedoch entwickelte die Patientin Hirnmetastasen und verstarb noch im gleichen Monat. Die Tumormarker haben somit die Tumorprogression mit einer Lead time von 2 Monaten angezeigt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine klare Korrelation zwischen Tumormarkerkinetik und radiologischen Therapieansprechen besteht. Unter Verwendung der Progressions- und Non-Progressionskriterien wäre eine Therapiebeurteilung nach 1 Monat nicht möglich gewesen. Nach 2 Monaten jedoch hätten bereits 40% und nach mehr als 3 Monaten sogar 70% der Patientinnen bezüglich ihres Therapieansprechens richtig beurteilt werden können.

Um die Sensitivität der Tumormarker noch zu verbessern, sind klar definierte Zeitpunkte des radiologischen Stagings sinnvoll. In unserer retrospektiven Analyse konnte der behandelnde Arzt den Zeitpunkt und die Modalität bestimmen. Im Median wurde nach 86 Tagen eine Bildgebung durchgeführt, wobei diese zwischen 21 und 174 Tagen variierten. Zudem hatten ein Viertel der Patientinnen vor Beginn der Therapie und am Ende unterschiedliche bildgebende Verfahren.

Der Nutzen durch die Verwendung von Tumormarkern gegenüber der Bildgebung ist dennoch vielfältig. Sie sind nicht nur schnell verfügbar,

sondern auch kostensparend und nicht strahlenbelastend. Die Erkenntnisse aus unserer retrospektiven Studie erlauben es für einen Teil der Patienten, die Bildgebung zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen, falls die Tumormarker ein Therapieansprechen signalisieren. Sollten die Tumormarker hingegen einen Progress anzeigen, so sollte eine Bildgebung durchgeführt werden, um sich einen Überblick über neue Tumormanifestationen zu verschaffen, welche therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen würden.

## 5 Ausblick

In den kommenden Jahren wird die personalisierte Medizin nicht nur bei der Therapie des Mammakarzinoms zunehmend an Bedeutung gewinnen, sondern auch bei der Betreuung der Patientinnen in der Nachsorge. Die molekularen Subtypen bedürfen demnach nicht nur einer risiko-adaptierten Therapie, sondern sollten auch in einer risiko-stratifizierten Nachsorge eingebunden werden. Ziel ist es daher, die Erkenntnisse zum Thema Kinetik-basierte Tumormarkeranalysen in der Nachsorge weiter voranzutreiben. Ein definierter Tumormarkeranstieg im Vergleich zum individuellen Basiswert in Kombination mit einer Ganzkörperbildgebung ist eine effektive Methode in der Nachsorge von Brustkrebspatientinnen. Inwieweit Patientinnen von einer früheren Diagnose der Metastasierung und damit auch verbunden mit einer früheren Therapie und längerem Überleben profitieren, muss in einer neuen Nachsorgestudie überprüft werden. Dies soll mit Hilfe der PONS-Stiftung erreicht werden. Die PONS-Stiftung ist die **P**atienten-**O**rientierte-**N**achsorge-**S**tudie-Stiftung, die sich für eine risiko-adaptierte Nachsorge bei Patientinnen mit Brustkrebs einsetzt. Im Rahmen dieser Studie soll nach einem bestimmten Protokoll, welches regelmäßige Tumormarkeranalysen (CEA, CA 15-3, CA 125) und Ganzkörperbildgebungen (PET-CT und GK-MRT) beinhaltet, vorgegangen werden. Ein Pilot-Projekt dieser Studie ist bereits in Italien durch Dr. Claudio Zamagni von dem Universitätsklinikum Bologna im September 2014 initiiert worden (NCT02261389; KRONOS, PONS-S Italy). Dabei handelt es sich um eine randomisierte Phase II-Studie, die Kinetik-basierte Tumormarkeranalysen in Kombination mit Ganzkörperbildgebung mit einer Standardnachsorge vergleicht. In Analogie zu diesem Studienkonzept soll bei unserer Studie zusätzlich noch auf das unterschiedliche Risikoprofil (auf Grundlage der molekularen Subtypen) eingegangen werden. Die Patientinnen sollen nach Abschluss der Primärtherapie mittels dem MamaTyper® stratifiziert werden. Dieser molekulare in vitro diagnostische Test basiert auf quantitativer real-time PCR und ermöglicht eine akkurate und reproduzierbare Bestimmung der



Expressionsstärke der Biomarker ESR1, PGR, ERBB2 und MKI67. Je nach Befund werden die Patientinnen im Anschluss nach ihrem Risikoprofil stratifiziert. Bei Patientinnen mit Hochrisiko-Situation wird zusätzlich zu den Tumormarkeranalysen jährlich eine Ganzkörperbildgebung durchgeführt werden. Da gezeigt werden konnte, dass die Patientinnen (außer Patienten mit triple-negativen Mammakarzinom) häufig eine Metastasierung erst 5 Jahre nach Erstdiagnose aufweisen, soll im Rahmen der Nachsorgestudie auch die Dauer der Nachsorge deutlich verlängert werden.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende schriftliche Zusammenfassung der kumulativen Habilitationsarbeit zeigt wichtige Beiträge zum sinnvollen Einsatz der Tumormarker vor allem in der Prognoseabschätzung, Therapieführung und Rezidivdiagnostik des Mammakarzinoms. Es konnte gezeigt werden, dass ein definierter Tumormarkeranstieg von CEA und CA 15-3 im Vergleich zum individuellen Basiswert ein deutlich besseres Sensitivitäts- und Spezifitätsprofil liefert als eine Grenzwert-orientierte Interpretation der Tumormarker. Somit wird der Beurteilung eines Einzelwertes gegenüber eines Referenzbereiches nur noch eine geringe Bedeutung beigemessen werden. Demzufolge sollte die kinetische Entwicklung eines Tumormarkers während der Verlaufsbeobachtung als empfindlicheres diagnostisches Kriterium in den Vordergrund rücken. Durch die Hinzunahme weiterer Biomarker (CA 125, HER2 im Serum, CYFRA 21-1, LDH und CRP) konnte die Sensitivität ohne Spezifitätsverlust weiter verbessert werden, so dass dies in Kombination mit der Ganzkörperbildgebung (PET-CT und Ganzkörper-MRT) eine effektive Methode in der Nachsorge von Brustkrebspatientinnen darstellt. Inwieweit aber klare Schlussfolgerungen aus den vorliegenden Studienergebnissen gezogen werden können, muss in einer prospektiven Nachsorgestudie überprüft werden.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass HER2 im Serum und CA 15-3 eine prognostische Aussagekraft haben. Patientinnen mit einem prätherapeutisch erhöhten HER2-Wert und erhöhten CA 15-3-Wert hatten eine deutlich schlechtere Prognose als Patientinnen ohne diese erhöhten Werte. Diese Beobachtungen könnten zukünftig in adjuvanten Therapiestrategien und intensiveren Nachsorgekonzepten bedacht werden. Im Bereich des Therapiemonitoring konnte nachgewiesen werden, dass eine klare Korrelation sowohl zwischen erhöhten Tumormarkerwerten und einem Fortschreiten der Erkrankung besteht als auch zwischen Tumormarkerkinetik und radiologischen Therapieansprechen. Diese Erkenntnisse erlauben es für einen Teil der

Patienten, die radiologische Bildgebung zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen, falls die Tumormarker ein Therapieansprechen signalisieren. Sollten die Tumormarker hingegen ein mögliches Therapieversagen anzeigen, so sollte eine Bildgebung durchgeführt werden, um sich einen Überblick über neue Tumormanifestationen zu verschaffen, welche therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen würden.

## 7 Abbildungen und Tabellen

ABBILDUNG 1:	Kaplan-Meier-Kurven mit 95%-Konfidenzintervall (schattiertes Areal) für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von HER2 im Serum ( $p < 0.001$ ) und HER2-Status im Gewebe ( $p < 0.001$ ).....	14
ABBILDUNG 2:	Kaplan-Meier-Kurven mit 95%-Konfidenzintervall (schattiertes Areal) für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von CA 15-3 ( $p < 0.001$ ) und von der Kombination CA 15-3/ HER2 im Serum ( $p < 0.0001$ ).....	14
ABBILDUNG 3:	Sensitivitäten aller verwendeten Biomarker, wobei die richtig-positiven Patientinnen im Uhrzeigersinn angeordnet sind.....	20
ABBILDUNG 4:	Studiendesign der Subgruppenanalyse.....	25
ABBILDUNG 5:	Tumormarkerverlauf und korrelierende Befunde in der GK-Bildgebung .....	27
ABBILDUNG 6:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit des molekularen Subtyps ...	28
ABBILDUNG 7:	Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des molekularen Subtyps (N=28) .....	29
ABBILDUNG 8:	Wertevertelung von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Krankheitsprogression .....	31
ABBILDUNG 9:	Kriterien des biochemischen Therapieversagens.....	34
ABBILDUNG 10:	Kriterien des biochemischen Ansprechens .....	35
ABBILDUNG 11:	Wertelagen von CEA und CA15-3 zu den verschiedenen Zeitpunkten (A-D) .....	36
TABELLE 1:	Leitlinien der aktuellen Nachsorge modifiziert .....	6
TABELLE 2:	Tatsächlich durchgeführte Nachsorgeuntersuchungen .....	8
TABELLE 3:	Korrelation von HER2 im Serum und im Gewebe .....	12
TABELLE 4:	Zusammenhang zwischen HER2 im Serum, CEA, CA 15-3 und den klinisch-pathologischen Merkmalen .....	13
TABELLE 5:	Sensitivitäten und Spezifitäten von CEA und CA 15-3.....	17
TABELLE 6:	Variationskoeffizienten aller Biomarker .....	24
TABELLE 7:	Sensitivitäten von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Krankheitsprogression (Cut-offs: CEA 2.5 ng/ml, CA 15-3 23.2 U/ml).....	32

## 8 Literaturverzeichnis

1. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
2. EBCTCG, E.B.C.T.C.G., *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
3. Kennecke, H., et al., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3271-7.
4. Cardoso, F., et al., *Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades?* Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 197-207.
5. Dawood, S., et al., *Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(30): p. 4891-8.
6. Metzger-Filho, O., et al., *Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX*. J Clin Oncol, 2013. **31**(25): p. 3083-90.
7. Seah, D.S., et al., *Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy*. J Natl Compr Canc Netw, 2014. **12**(1): p. 71-80.
8. Iwata, H., *Future treatment strategies for metastatic breast cancer: curable or incurable?* Breast Cancer, 2012. **19**(3): p. 200-5.
9. Kobayashi, T., et al., *Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review*. Breast Cancer, 2012. **19**(3): p. 218-37.
10. Hellman, S. and R.R. Weichselbaum, *Oligometastases*. J Clin Oncol, 1995. **13**(1): p. 8-10.
11. Tait, C.R., et al., *The oligometastatic state in breast cancer: hypothesis or reality*. Breast, 2005. **14**(2): p. 87-93.
12. Pagani, O., et al., *International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?* J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(7): p. 456-63.
13. Investigators, T.G., *Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators*. Jama, 1994. **271**(20): p. 1587-92.
14. Rosselli Del Turco, M., et al., *Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up*. JAMA, 1994. **271**(20): p. 1593-7.
15. Janni, W., *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Manual Mammakarzinome, Zuckschwerdt, München, 2007. **11. Aufl.**
16. Laessig, D., et al., *Sind die gegenwärtigen Leitlinien noch zeitgemäß?* InFo Onkologie, 2009. **12**(7): p. 1-4.
17. Cocconi, G., *Follow-up of patients with breast cancer*. JAMA, 1994. **272**(21): p. 1657; author reply 1658-9.
18. Stemmler, H.J., et al., *Die Betroffenen wollen mehr Nachsorge – vor allem apparativ*. FRAUENARZT, 2006. **47**(10): p. 916-918.
19. Stemmler, H.J., et al., *Follow-Up for Breast Cancer – the Patients' View*. Breast Care, 2006. **1**(5): p. 316-319.
20. Jacobs, E.L. and C.M. Haskell, *Clinical use of tumor markers in oncology*. Curr Probl Cancer, 1991. **15**(6): p. 299-360.
21. Gold, P. and S.O. Freedman, *Demonstration of Tumor-Specific Antigens in Human Colonic Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption Techniques*. J Exp Med, 1965. **121**: p. 439-62.
22. Gold, P. and S.O. Freedman, *Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system*. J Exp Med, 1965. **122**(3): p. 467-81.
23. Khoo, S.K. and I.R. Mackay, *Carcinoembryonic antigen in serum in diseases of the liver and pancreas*. J Clin Pathol, 1973. **26**(7): p. 470-5.
24. Khoo, S.K., P.S. Hunt, and I.R. Mackay, *Studies of carcinoembryonic antigen activity of whole and extracted serum in ulcerative colitis*. Gut, 1973. **14**(7): p. 545-8.
25. Sturgeon, C.M., L.C. Lai, and M.J. Duffy, *Serum tumour markers: how to order and interpret them*. BMJ, 2009. **339**: p. b3527.
26. Stieber, P., et al., *Clinical evaluation of the Elecsys CA 15-3 test in breast cancer patients*. Clin Lab, 2003. **49**(1-2): p. 15-24.
27. Yamauchi, H., V. Stearns, and D.F. Hayes, *When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(8): p. 2334-56.

28. Baselga, J., *Is circulating HER-2 more than just a tumor marker?* Clin Cancer Res, 2001. **7**(9): p. 2605-7.
29. Slamon, D.J., et al., *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.* Science, 1987. **235**(4785): p. 177-82.
30. Carney, W.P., et al., *Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer.* Clin Chem, 2003. **49**(10): p. 1579-98.
31. Carney, W.P., et al., *Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer.* Clin Breast Cancer, 2004. **5**(2): p. 105-16.
32. Molina, R., et al., *Serum levels of C-erbB-2 (HER-2/neu) in patients with malignant and non-malignant diseases.* Tumour Biol, 1997. **18**(3): p. 188-96.
33. Harris, L., et al., *American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5287-312.
34. Pestalozzi, B.C., et al., *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer.* Ann Oncol, 2005. **16 Suppl 1**: p. i7-9.
35. Kataja, V.V., et al., *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC).* Ann Oncol, 2005. **16 Suppl 1**: p. i10-2.
36. Sturgeon, C.M., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers.* Clin Chem, 2008. **54**(12): p. e11-79.
37. Molina, R., et al., *c-erbB-2 oncoprotein, CEA, and CA 15.3 in patients with breast cancer: prognostic value.* Breast Cancer Res Treat, 1998. **51**(2): p. 109-19.
38. Molina, R., et al., *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, 1996. **74**(7): p. 1126-31.
39. Tomlinson, I.P., et al., *Tumour marker CA15-3: possible uses in the routine management of breast cancer.* Eur J Cancer, 1995. **31A**(6): p. 899-902.
40. Molina, R., et al., *Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients.* Breast Cancer Res Treat, 1995. **36**(1): p. 41-8.
41. Jager, W., et al., *Serial CEA and CA 15-3 measurements during follow-up of breast cancer patients.* Anticancer Res, 2000. **20**(6D): p. 5179-82.
42. Molina, R., et al., *Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations.* Tumour Biol, 2005. **26**(6): p. 281-93.
43. Molina, R., et al., *Circulating levels of HER-2/neu oncoprotein in breast cancer.* Clin Chem Lab Med, 2012. **50**(1): p. 5-21.
44. Sorensen, P.D., et al., *Serum HER-2 concentrations for monitoring women with breast cancer in a routine oncology setting.* Clin Chem Lab Med, 2009. **47**(9): p. 1117-23.
45. Di Gioia, D., et al., *Serum HER2 supports HER2-testing in tissue at the time of primary diagnosis of breast cancer.* Clin Chim Acta, 2014. **430**: p. 86-91.
46. Park, B.W., et al., *Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes.* Ann Oncol, 2008. **19**(4): p. 675-81.
47. Molina, R., et al., *Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value.* Tumour Biol, 2010. **31**(3): p. 171-80.
48. Lee, J.S., et al., *Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer.* Ann Oncol, 2013. **24**(5): p. 1225-31.
49. Canizares, F., et al., *Preoperative values of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis.* Tumour Biol, 2001. **22**(5): p. 273-81.
50. Ebeling, F.G., et al., *Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer.* Br J Cancer, 2002. **86**(8): p. 1217-22.
51. Li, H., et al., *Preoperative CA 15-3 levels predict the prognosis of nonmetastatic luminal A breast cancer.* J Surg Res, 2014. **189**(1): p. 48-56.
52. Kandl, H., L. Seymour, and W.R. Bezwoda, *Soluble c-erbB-2 fragment in serum correlates with disease stage and predicts for shortened survival in patients with early-stage and advanced breast cancer.* Br J Cancer, 1994. **70**(4): p. 739-42.
53. Ludovini, V., et al., *Evaluation of serum HER2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation with clinicopathological parameters and survival.* Ann Oncol, 2008. **19**(5): p. 883-90.
54. Kong, Y., et al., *High serum HER2 extracellular domain levels: correlation with a worse disease-free survival and overall survival in primary operable breast cancer patients.* J Cancer Res Clin Oncol, 2012. **138**(2): p. 275-84.
55. Di Gioia, D., et al., *Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer.* Clin Chim Acta, 2015. **440**: p. 16-22.

56. Stieber, P., et al., *Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer-A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients*. Clin Chim Acta, 2015. **448**: p. 228-231.
57. Di Gioia, D., et al., *Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3*. Clin Chim Acta, 2016. **461**: p. 1-7.
58. Meyer, T. and G.J. Rustin, *Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer*. Br J Cancer, 2000. **82**(9): p. 1535-8.
59. Leonard, G.D., et al., *CA 125 elevation in breast cancer: a case report and review of the literature*. Breast J, 2004. **10**(2): p. 146-9.
60. Berruti, A., et al., *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, 1994. **30A**(14): p. 2082-4.
61. Norum, L.F., B. Erikstein, and K. Nustad, *Elevated CA125 in breast cancer--A sign of advanced disease*. Tumour Biol, 2001. **22**(4): p. 223-8.
62. Molina, R., et al., *Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors*. Tumour Biol, 2003. **24**(4): p. 209-18.
63. Stieber, P., et al., *CYFRA 21-1 in the early diagnosis of recurrent disease in non small cell lung carcinomas (NSCLC)*. Anticancer Res, 1999. **19**(4A): p. 2665-8.
64. Stieber, P., et al., *Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and tissue polypeptide specific antigen (TPS) as tumour markers in lung cancer*. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1993. **31**(10): p. 689-94.
65. Molina, R., et al., *Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in malignant and nonmalignant diseases*. Tumour Biol, 1994. **15**(6): p. 318-25.
66. Nakata, B., et al., *Serum CYFRA 21-1 is one of the most reliable tumor markers for breast carcinoma*. Cancer, 2000. **89**(6): p. 1285-90.
67. Giovanella, L., et al., *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, 2002. **40**(3): p. 298-303.
68. Nakata, B., et al., *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, 2004. **91**(5): p. 873-8.
69. Rodriguez, C.A., et al., *Serum CYFRA 21-1 is one of the most reliable tumor markers for breast carcinoma*. Cancer, 2002. **95**(3): p. 670-1; author reply 671.
70. Baskic, D., et al., *Clinical evaluation of the simultaneous determination of CA 15-3, CA 125 and sHER2 in breast cancer*. Biomarkers, 2007. **12**(6): p. 657-67.
71. Imoto, S., et al., *Serum c-erbB-2 protein is a useful marker for monitoring tumor recurrence of the breast*. Int J Cancer, 2007. **120**(2): p. 357-61.
72. Lower, E.E., et al., *HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **113**(2): p. 301-6.
73. Di Gioia, D., et al., *Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase*. Br J Cancer, 2015. **112**(5): p. 809-18.
74. Minicozzi, P., et al., *Relative and disease-free survival for breast cancer in relation to subtype: a population-based study*. J Cancer Res Clin Oncol, 2013. **139**(9): p. 1569-77.
75. Soletormos, G., et al., *Tumor markers cancer antigen 15.3, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen for monitoring metastatic breast cancer during first-line chemotherapy and follow-up*. Clin Chem, 1996. **42**(4): p. 564-75.
76. Robertson, J.F., et al., *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, 1999. **35**(1): p. 47-53.
77. Nicolini, A. and A. Carpi, *Postoperative follow-up of breast cancer patients: overview and progress in the use of tumor markers*. Tumour Biol, 2000. **21**(4): p. 235-48.
78. Van Dalen, A., et al., *The prognostic significance of increasing marker levels in metastatic breast cancer patients with clinically complete remission, partial remission or stable disease*. Int J Biol Markers, 1998. **13**(1): p. 10-5.
79. Tondini, C., et al., *Comparison of CA15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer*. Cancer Res, 1988. **48**(14): p. 4107-12.
80. Sjostrom, J., et al., *Serum tumour markers CA 15-3, TPA, TPS, hCGbeta and TATI in the monitoring of chemotherapy response in metastatic breast cancer*. Scand J Clin Lab Invest, 2001. **61**(6): p. 431-41.
81. Laessig, D., et al., *Importance of CEA and CA 15-3 during disease progression in metastatic breast cancer patients*. Anticancer Res, 2007. **27**(4A): p. 1963-8.

82. Colomer, R., A. Ruibal, and L. Salvador, *Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with the extent of metastatic disease*. *Cancer*, 1989. **64**(8): p. 1674-81.
83. Soletormos, G., et al., *Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA and TPA*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(4): p. 481-6.
84. Gion, M., et al., *Tumor markers in breast cancer follow-up: a potentially useful parameter still awaiting definitive assessment*. *Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCaM)*. *Ann Oncol*, 1995. **6 Suppl 2**: p. 31-5.
85. Nicolini, A., et al., *Evaluation of serum CA15-3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients*. *Br J Cancer*, 1991. **64**(1): p. 154-8.
86. Di Gioia, D., et al., *Kinetics of CEA and CA15-3 correlate with treatment response in patients undergoing chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC)*. *Tumour Biol*, 2011. **32**(4): p. 777-85.
87. Dixon, A.R., et al., *Serological monitoring of advanced breast cancer treated by systemic cytotoxic using a combination of ESR, CEA, and CA 15.3: fact or fiction?* *Dis Markers*, 1991. **9**(3-4): p. 167-74.
88. Mughal, A.W., et al., *Serial plasma carcinoembryonic antigen measurements during treatment of metastatic breast cancer*. *JAMA*, 1983. **249**(14): p. 1881-6.
89. Hayes, D.F., et al., *CA15-3 and CEA spikes during chemotherapy for metastatic breast cancer*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988. **7**(38a).
90. Yasasever, V., et al., *Utility of CA 15-3 and CEA in monitoring breast cancer patients with bone metastases: special emphasis on "spiking" phenomena*. *Clin Biochem*, 1997. **30**(1): p. 53-6.
91. Cheung, K.L., C.R. Graves, and J.F. Robertson, *Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer*. *Cancer Treat Rev*, 2000. **26**(2): p. 91-102.



## 9 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk eines einzelnen. Daher ist es an der Zeit, mich bei den Menschen zu bedanken, die mich dabei begleitet und unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Hiddemann, Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums der Universität München - Großhadern für die klinische Ausbildung und seine immerwährende Unterstützung meiner akademischen Laufbahn. Als Vorsitzender des Fachmentorats hat er es ermöglicht, meine wissenschaftlichen Aktivitäten voranzubringen.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Professor Dr. med. Volker Heinemann für seine außerordentliche Hilfe bei meinen wissenschaftlichen Aktivitäten und für das in mich gesetzte Vertrauen. Durch die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe Onkologie verdanke ich ihm meinen wissenschaftlichen Werdegang. Über die vielseitigen fachlichen Diskussionen und die zahlreichen motivierenden Gespräche bin ich ihm sehr dankbar. Seine klinische Kompetenz und Faszination für die Wissenschaft haben mich geprägt.

Eine weitere entscheidende Stütze dieser Arbeit war die enge Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Petra Stieber (Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München). Ihre Betreuung im Rahmen meiner Dissertation und die daraus resultierenden Projekte haben mein Interesse an der wissenschaftlichen Tätigkeit geweckt. Meine Arbeit enthält außer eigenen Untersuchungen auch Ergebnisse, die in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Marie Dresse (Teile der Doktorarbeit) und Frau Dr. med. Irene Blankenburg (Teile der Doktorarbeit) am Institut für Laboratoriumsmedizin entstanden sind. Für diese wertvolle und fruchtbare Kooperation bin ich sehr dankbar.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin aussprechen, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Ohne ihre Unterstützung wären die meisten der vorliegenden Arbeiten nicht möglich gewesen.

Bei Herrn Professor Dr. med. Michael Vogeser (Institut für Laboratoriumsmedizin) bedanke ich mich für seine Unterstützung als Mitglied meines Fachmentorats.

Mein Dank gilt zudem allen Patienten und Probanden, die bereit waren, an den Studien teilzunehmen.

Meiner Familie danke ich für ihr stets entgegengebrachtes Verständnis für meine Arbeit und ihre Hilfe bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit.

## 10 Publikationsliste

### Originalarbeiten

1. **Di Gioia D**, Blankenburg I, Nagel D, Heinemann V, Stieber P  
*Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3*  
Clinica Chimica Acta 2016  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.07.014>  
IF: 2.79 (2015)
2. Stieber P, Nagel D, Blankenburg I, Heinemann V, Untch M, Bauerfeind I, **Di Gioia D**  
*Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer – a retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients*  
Clinica Chimica Acta 2015 Aug 25; 448: 228–231  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.022>  
IF: 2.79 (2015)
3. Giessen-Jung C, Nagel D, Glas M, Spelsberg F, Lau-Werner U, Modest DP, Schulz C, Heinemann V, **Di Gioia D\***, Stieber P  
*Preoperative serum markers for individual patient prognosis in stage I–III colon cancer*  
Tumour biology 2015  
\* Dorit Di Gioia and Petra Stieber contributed equally to this work.  
<https://doi.org/10.1007/s13277-015-3522-z>  
IF: 3.61 (2014/2015)
4. **Di Gioia D**, Schmidt GP, Stieber P, Nagel D, Heinemann V, Baur-Melnyk A  
*Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumor marker increase*  
British Journal of Cancer. 2015 Mar 3;112(5):809-18.  
[DOI: 10.1038/bjc.2015.8](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.8)  
IF: 5.569 (2015)
5. **Di Gioia D**, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Stieber P  
*Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer*  
Clinica Chimica Acta 2015 Feb 2;440:16-22.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.11.001>

IF: 2.79 (2015)

6. **Di Gioia D**, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Kahlert S, Stieber P

*Serum HER2 supports HER2-testing in tissue at the time of primary diagnosis of breast cancer.*

Clinica Chimica Acta. 2014 Mar 20;430:86-91.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.036>

IF: 2.82 (2014)

7. **Di Gioia D**, Heinemann V, Nagel D, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, Koehnke T, Stieber P

*Kinetics of CEA and CA15-3 correlate with treatment response in patients undergoing chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC).*

Tumour biology 2011, 32(4):777-785.

<https://doi.org/10.1007/s13277-011-0180-7>

IF: 2.14 (2011)

8. Stemmler HJ, **Di Gioia D**, Freier W, Tessen HW, Gitsch G, Jonat W, Brugger W, Kettner E, Abenhardt W, Tesch H, Hurtz HJ, Rösel S, Brudler O, Heinemann V

*Randomised phase II trial of gemcitabine plus vinorelbine vs gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine plus capecitabine in patients with pretreated metastatic breast cancer.*

British journal of cancer 2011, 104(7):1071-1078.

<https://doi.org/10.1038/bjc.2011.86>

IF: 5.04 (2011)

9. Heinemann V, **Di Gioia D**, Vehling-Kaiser U, Harich HD, Heinrich B, Welt A, Ziske C, Deutsch G, Pihusch R, Kolbl H, Hegewisch-Becker S, Michl M, Stemmler HJ

*A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer.*

Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2011, 22(3):603-608.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdq409>

IF: 6.43 (2011)

10. Geiger S, Cnossen JA, Horster S, **Di Gioia D**, Heinemann V, Stemmler HJ  
*Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005.*  
Anticancer drugs 2011, 22(9):933-939.  
<https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32834860af>  
IF: 2.41 (2011)
11. Stemmler HJ, **Lässig D**, Stieber P, Bauerfeind I, Kahlert S, Fasching PA, Beckmann MW, Glattes M, Goldmann-Posch U, Hoffmann V, Untch M, Heinemann V  
*The Reality in the Surveillance of Breast Cancer Survivors – Results of a Patient Survey*  
Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2008: 1 1-7.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104718/>  
IF: 0.0
12. **Laessig D**, Stemmler HJ, Vehling-Kaiser U, Fasching PA, Melchert F, Kolbl H, Stauch M, Maubach P, Scharl A, Morack G, Meerpohl H, Weber B, Kalischefski B, Heinemann V  
*Gemcitabine and carboplatin in intensively pretreated patients with metastatic breast cancer.*  
Oncology 2007, 73(5-6):407-414.[1]  
<https://doi.org/10.1159/000136796>  
IF: 2.44 (2007)
13. **Laessig 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 research 2007, 27(4A):1963-1968.  
<http://ar.iijournals.org/content/27/4A/1963.full.pdf>  
IF: 1.41 (2007)
14. Boeck S, Wilkowski R, Bruns CJ, Issels RD, Schulz C, Moosmann N, **Laessig D**, Haas M, Golf A, Heinemann V  
*Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer.*  
Oncology 2007, 73(3-4):221-227.  
<https://doi.org/10.1159/000127413>  
IF: 2.44 (2007)

15. Stemmler HJ, Schmitt M, Harbeck N, Willems A, Bernhard H, **Lässig D**, Schoenberg S, Heinemann V  
*Application of intrathecal trastuzumab (Herceptintrade mark) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer.*

Oncology reports 2006, 15(5):1373-1377.

<https://doi.org/10.3892/or.15.5.1373>

IF: 1.57 (2006)

16. Stemmler HJ, Stieber P, **Lässig D**, Bauerfeind I, Fasching P, Beckmann M, Glattes, Goldmann-Posch U, Hoffmann V, Heinemann V  
*Follow-up for Breast Cancer – the Patients` View.*

Breast Care 2006; 1:316-319.

<http://dx.doi.org/10.1159%2F000095454>

IF: 0.68 (5-year impact)

Kumulierter IF: 44.93

## Case Reports

1. Lechner-Tschoep K, **Di Gioia D**, Pastore A, Johnson T, Stemmler HJ  
[*Multiple myeloma: abdominal pain during treatment*].

Dtsch Med Wochenschr 2013, 138(3):87-88.

<https://doi.org/10.1055/s-0032-1327383>

IF: 0.55 (2013/2014)

2. Giessen C, **Di Gioia D**, Huber B, Seppi B, Graser A, Duerr HR, Mayr D, Kirchner T, Rosenwald A, Forstpointner R, Heinemann V, Bogner JR, Ostermann H

*Primary effusion lymphoma (PEL) without effusion: a patient case report of a PEL solid variant.*

Journal of clinical pathology 2012, 65(2):189-190.

<https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1136/jclinpath-2011-200279>

IF: 2.44 (2012)

3. Stemmler HJ, Mengele K, Schmitt M, Harbeck N, **Laessig D**, Herrmann KA, Schaffer P, Heinemann V

*Intrathecal trastuzumab (Herceptin) and methotrexate for meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a case report.*

Anti-cancer drugs 2008, 19(8):832-836.

<https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32830b58b0>

IF: 2.36 (2008)

4. Moosmann N, **Laessig D**, Michaely HJ, Schulz C, Heinemann V

*Effective second-line treatment with cetuximab and bevacizumab in a patient with hepatic metastases of colorectal cancer and hyperbilirubinemia.*

Onkologie 2007, 30(10):509-512.

<https://doi.org/10.1159/0000106098>

IF: 1.03 (5-year impact)

5. 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 2005, 28(2):95-97.

<https://doi.org/10.1159/000082803>

IF: 1.03 (5-year impact)

## Sonstige Veröffentlichungen

1. Ismann B, Kampmann E, **Di Gioia D**, Roeder F, Abdel-Rahman S, Lindner LH  
*Oberflächenhyperthermie und regionale Tiefenhyperthermie - Sinnvolle Ergänzungen zur Chemo- und Strahlentherapie*  
In|Fo|Onkologie 03/2016: 34-42
2. Ismann B, Kampmann E, **Di Gioia D**, Bücklein V, Röder F, Issels RD, Lindner LH  
*Hochrisiko-Weichteilsarkome: Systemische Therapieansätze mit und ohne Hyperthermie*  
TZM News 04/2014 (16 Jg.)
3. **Di Gioia D**, Neff J, Nikolajek K  
*Regionale Hyperthermie beim Mammakarzinom: Indikation und Erfahrung*  
Journal Onkologie Ausgabe 04/2014
4. **Lässig D**, Stemmler HJ, Stieber P, Heinemann V  
*Sind die gegenwärtigen Leitlinien noch zeitgemäß?*  
InFo Onkologie 12(8): 55 (2009)
5. **Laessig D**, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, Stieber P  
*CEA und CA 15-3 beim fortgeschrittenen Mammakarzinom*  
J Lab Med: 31(2): 70-75, 2007