

**Aus dem Institut für Klinische Chemie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel

**Abschätzung der Therapieeffizienz beim
fortgeschrittenen Mammakarzinom mittels der
Tumormarker CEA und CA 15-3**

Dissertation

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

vorgelegt von

Dorit Lässig

aus Dresden

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Seidel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Friese

Priv. Doz. Dr. B. Mayer

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Frau Dr. med. Petra Stieber

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2007

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	- 9 -
2	DAS MAMMAKARZINOM	- 12 -
2.1	Epidemiologie und Risikofaktoren	- 12 -
2.1.1	Inzidenz	- 12 -
2.1.2	Mortalität	- 12 -
2.1.3	Risikofaktoren	- 13 -
2.2	Diagnostik beim Mammatumor	- 14 -
2.2.1	Mammographie	- 14 -
2.2.2	Diagnostik beim gesicherten Mammakarzinom	- 15 -
2.3	Pathomorphologie des Mammakarzinoms	- 16 -
2.3.1	Histologische Typen	- 16 -
2.3.1.1	Nichtinvasive Karzinome	- 16 -
2.3.1.1.1	Duktales nicht-invasives Carcinoma in situ (DCIS)	- 16 -
2.3.1.1.2	Lobuläres nicht-invasives Carcinoma in situ (LCIS)	- 17 -
2.3.1.2	Invasive Karzinome	- 17 -
2.3.1.2.1	Invasives duktales Karzinom	- 17 -
2.3.1.2.2	Invasives lobuläres Karzinom	- 17 -
2.3.2	Rezeptorstatus	- 18 -
2.3.2.1	Hormonrezeptoren	- 18 -
2.3.2.2	HER-2/neu-Status	- 18 -
2.3.3	TNM-Klassifikation und Grading	- 19 -
2.4	Prognosefaktoren	- 23 -
2.5	Tumormarker beim Mammakarzinom	- 25 -
2.5.1	Carcinoembryonales Antigen (CEA)	- 28 -
2.5.2	Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3)	- 29 -
2.5.3	HER-2/neu im Serum	- 30 -
2.5.4	Einsatz der Tumormarker beim Mammakarzinom	- 30 -
2.5.4.1	Screening und Diagnostik	- 31 -
2.5.4.2	Prognose	- 31 -
2.5.4.3	Nachsorge und Rezidivdiagnostik	- 31 -
2.5.4.4	Therapieverlaufskontrolle	- 32 -
2.6	Therapeutische Verfahren	- 33 -
2.6.1	Operative Verfahren	- 34 -
2.6.1.1	Brusterhaltende Therapie (BET)	- 34 -
2.6.1.2	Modifiziert radikale Mastektomie (MRM)	- 35 -

2.6.1.3	MRM mit simultanem Wiederaufbau	- 36 -
2.6.2	Strahlentherapie	- 36 -
2.6.3	Systemische Therapien	- 37 -
2.6.3.1	Chemotherapie	- 37 -
2.6.3.2	Hormontherapie	- 39 -
2.6.4	Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen Mammakarzinom	- 40 -
2.7	Rezidiv und Metastasierung	- 42 -
2.7.1	Lokoregionales Rezidiv	- 42 -
2.7.2	Fernmetastasierung	- 43 -
2.8	Nachsorge	- 43 -
3	MATERIAL UND METHODEN	- 45 -
3.1	Patientinnen	- 45 -
3.1.1	Verteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose	- 45 -
3.1.1.1	pTNM-Klassifikation	- 45 -
3.1.1.2	Pathomorphologie	- 47 -
3.1.1.3	Altersverteilung	- 48 -
3.1.1.4	Todesfälle und Überleben	- 49 -
3.1.1.5	Adjuvante Therapien	- 50 -
3.1.1.6	Rezidivierung	- 51 -
3.1.1.7	Therapien seit der ersten Fernmetastasierung	- 52 -
3.1.1.8	Teilkollektiv für die Beurteilung der Therapieeffizienz unter palliativer Chemotherapie	- 53 -
3.2	Tumormarkerbestimmungen	- 58 -
3.2.1	Carcinoembryonales Antigen (CEA)	- 58 -
3.2.2	Carbohydrates Antigen (CA 15-3)	- 58 -
3.3	Radiologische Evaluation der Therapieeffizienz	- 59 -
3.4	Statistik	- 61 -
3.4.1	Werteverteilung in Abhängigkeit der vorangegangenen Rezidive/ Metastasierungen	- 61 -
3.4.2	Werteverteilung in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation	- 61 -
3.4.3	Tumormarker im Verlauf als Kriterium der Therapieeffizienz unter palliativer Chemotherapie	- 61 -
4	ERGEBNISSE	- 63 -
4.1	Tumormarkerverteilung	- 63 -
4.1.1	Werteverteilung von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der vorausgegangenen Rezidive/ Metastasierungen	- 63 -
4.1.2	Sensitivität von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)	- 65 -

4.1.3	Werte Verteilung von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation	- 66 -
4.1.4	Sensitivität von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation	- 69 -
4.2	Tumormarker im Verlauf als Kriterium der Therapieeffizienz unter palliativer Chemotherapie	- 70 -
4.2.1	Patientenkollektiv	- 70 -
4.2.2	Werte Verteilung von CEA zu den verschiedenen Zeitpunkten unter palliativer Chemotherapie	- 71 -
4.2.2.1	Verteilung der prätherapeutischen Werte von CEA	- 71 -
4.2.2.2	Werte Verteilung von CEA zum Zeitpunkt des 1. Zwischenwertes	- 71 -
4.2.2.3	Werte Verteilung von CEA zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes	- 72 -
4.2.2.4	Werte Verteilung von CEA zum Zeitpunkt des klinischen Stagings	- 72 -
4.2.3	Werte Verteilung von CA 15-3 unter palliativer Chemotherapie	- 75 -
4.2.3.1	Verteilung der prätherapeutische Werte von CA 15-3	- 75 -
4.2.3.2	Werte Verteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des 1. Zwischenwertes	- 75 -
4.2.3.3	Werte Verteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes	- 76 -
4.2.3.4	Werte Verteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des klinischen Stagings	- 76 -
4.2.4	Veränderungen der CEA-Werte unter palliativer Chemotherapie	- 78 -
4.2.5	Veränderungen der CA 15-3-Werte unter palliativer Chemotherapie	- 84 -
4.2.6	Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ von CEA und/ oder CA 15-3	- 89 -
4.2.7	Aufstellung von Kriterien zur Befundinterpretation	- 92 -
4.2.7.1	Progressionskriterien	- 92 -
4.2.7.2	Non-Progressionskriterien	- 96 -
5	DISKUSSION	- 102 -
6	ZUSAMMENFASSUNG	- 111 -
7	LITERATURVERZEICHNIS	- 113 -
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 121 -
9	TABELLENVERZEICHNIS	- 123 -
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 125 -

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

In Deutschland erkrankt ungefähr jede 10. Frau an einem Mammakarzinom [1]. Das Risiko, erneut an Brustkrebs zu erkranken, beträgt im Durchschnitt 25 % und bei Patientinnen mit hohem Risiko sogar bis zu 50 % [2, 3]. Der Fortschritt der Medizin hat sich in den letzten Jahren bei der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms günstig ausgewirkt, so dass bis heute eine Vielzahl verschiedener Therapiekonzepte existiert. Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Es ist somit sehr schwierig, für jede einzelne Patientin die effektivste Therapie zu evaluieren. Aus diesem Grunde ist es von großem klinischem Interesse, Indikatoren zu finden, die so früh wie möglich und vor allem zuverlässig die Effektivität einer Therapie voraussagen können. Im klinischen Alltag finden sowohl laborchemische als auch radiologische Verfahren ihre Anwendung.

Eine Möglichkeit, den Therapieerfolg zu beurteilen, liegt in der Anwendung von bildgebenden Verfahren. Dazu zählen die Sonographie, die Kernspintomographie, die Computertomographie, Röntgen, die Skelettszintigraphie und die Positronenemissionstomographie. Den radiologischen Methoden mangelt es jedoch an der nötigen Feinheit, nur wenige Tumorzellen und kleine Veränderungen in der Tumorgroße zu erkennen. Bei 10-40 % der Patienten mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom sind die Metastasenlokalisationen auch trotz einer bestimmten Größe radiologisch schwierig zu beurteilen wie z. B. Knochenmetastasen, Pleuraergüsse und Aszites [4-7]. Es ist daher sowohl für den Arzt als auch für den Patienten sehr wichtig, zusätzliche Verfahren zur Therapiekontrolle heranzuziehen.

Eine weitere Möglichkeit stellen Tumormarker dar, wobei sich gezeigt hat, dass sich sowohl das Carcinoembryonale Antigen (CEA) als auch das Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) als die wichtigsten Tumormarker beim Mammakarzinom auszeichnen [8-12]. Aufgrund ihrer geringen diagnostischen Sensitivität (15-33%) sind sie weder in der Diagnostik noch im Screening einsetzbar [13-16]. In Bezug auf die Prognose zeigen die Tumormarker viel versprechende Ansätze, dennoch finden sie im routinemäßigen Alltag derzeit keine Anwendung [13, 17-19]. Eines ihrer Haupteinsatzgebiete liegt in der Verlaufskontrolle und in der Rezidivdiagnostik. Es hat sich erwiesen, dass durch den kombinierten Einsatz von CEA und CA 15-3 in 40-60% der Fälle Metastasen mit einer Vorlaufzeit von 2-18 Monaten früher

entdeckt werden können als durch radiologische Verfahren [4, 10, 12, 17, 18, 20-28].

Die frühe Entdeckung der Metastasierung mittels Tumormarker verfolgt primär zwei Ziele: zum einen die Diagnosestellung und zum anderen die Möglichkeit der frühzeitigen Therapieeinleitung. Gegner befürchten jedoch eine unnötige Verbreitung von Angst und sehen lediglich eine Vorverlegung der Metastasierung. Sie bezweifeln den Nutzen, da noch kein eindeutiger Überlebensvorteil durch den Einsatz der Tumormarker gezeigt werden konnte [29, 30]. Die Hypothese, dass die frühe Diagnose einer Metastasierung möglicherweise das Überleben verlängert, wird jedoch bestärkt durch die Tatsache, dass kleinere Tumore besser auf eine Therapie ansprechen als größere. Die Beziehung zwischen Tumorgroße und Therapieansprechen bedeutet somit, dass in einer weit fortgeschrittenen Erkrankung, die Ansprechraten schlechter und die progressionsfreien Intervalle kürzer sind [31].

Sowohl die Arbeitsgruppe um *Jäger* als auch um *Nicolini* konnten in kleinen Pilotstudien belegen, dass Patienten von der frühen Diagnose der Metastasierung im Gesamtüberleben profitieren. In der Studie von *Nicolini et al.* wurden unter allen Patienten, die eine Metastasierung aufwiesen, 36 Patienten „frühzeitig“ ohne radiologisches Korrelat lediglich anhand von signifikantem Tumormarkeranstieg therapiert. Hingegen wurden 32 Patienten erst nach radiologischem Beweis der Metastasierung behandelt. *Nicolini et al.* zeigten sowohl eine Verlängerung von der Zeit des Tumormarkeranstieges bis zum Zeitpunkt der klinischen und radiologischen Anzeichen einer Metastasierung (17,3 versus 2,9 Monate) als auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (42 % versus 19 % nach 84 Monaten nach Mastektomie) [32]. *Jäger et al.* zeigten, dass durch die frühzeitige Rezidivtherapie basierend auf steigenden Tumormarkern das Risiko, Metastasen zu entwickeln, von 88 % auf 39 % innerhalb von 12 Monaten gesenkt werden konnte [33].

Die Tatsache, dass Patienten im Rahmen von Studien nur aufgrund steigender Tumormarker und ohne radiologisches Korrelat einer Therapie zugeführt werden, erfordert die Spezifität der Tumormarker in der Therapiekontrolle. Die Fähigkeit der Tumormarker in der Therapiekontrolle wurde bereits durch einige Studien belegt [24, 34-50]. Dennoch wird auch bezweifelt, dass die Bestimmung der Tumormarker eine objektive Methode zur Therapiesteuerung darstellt [51, 52].

Gegenwärtig sind das Vertrauen und die Sicherheit in die Tumormarker verloren gegangen, was nicht nur aus dem Mangel an Erfahrung in Bezug auf die

Interpretation resultiert, sondern vor allem darauf beruht, dass in keiner prospektiven Studie ein Überlebensvorteil durch den Einsatz der Tumormarker gezeigt werden konnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Analyse folgende Fragen hinsichtlich des Einsatzes der Tumormarker CEA und CA 15-3 in der Therapiekontrolle zu beantworten:

- Wie aussagekräftig sind CEA und CA 15-3 zum Zeitpunkt der Metastasierung hinsichtlich der Lokalisation und des Ausmasses der Metastasen?
- Korrelieren die Tumormarker CEA und CA 15-3 mit dem radiologischen Ansprechen auf eine Chemotherapie?
- Können die Tumormarker CEA und CA 15-3 früher als die Bildgebung die Therapieeffizienz vorhersagen?
- Können die Tumormarker CEA und CA 15-3 die Bildgebung bei der Beurteilung der Therapieeffizienz ersetzen?

2 DAS MAMMAKARZINOM

2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren [1]

2.1.1 Inzidenz

Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom der Frau in den industrialisierten Ländern. Es erkranken jährlich über eine Million Menschen weltweit an Brustkrebs. Im Jahre 1997 erkrankten in Deutschland 45800 Frauen an einem Mammakarzinom, ein Viertel aller Krebsneuerkrankungen. Die Inzidenz für das Jahr 1997 betrug 109/ 100 000 Frauen. In Deutschland erkrankt somit jede 10. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. In Bezug auf die Inzidenz und demzufolge auch auf die Mortalität im internationalen Vergleich bestehen große Unterschiede zwischen den einzelnen Kontinenten, insbesondere zwischen den Industrie- und Entwicklungsländern. Besonders an den altersstandardisierten Raten (ASR) sind die Differenzen deutlich zu sehen: die Inzidenz in den Industrieländern beträgt 63,22 im Gegensatz dazu 23,07 in den Entwicklungsländern. Im Zeitraum von Anfang 1996 bis Mitte 1998 erkrankten im Einzugsgebiet München und Umgebung über 3000 Patientinnen an einem Mammakarzinom, wobei 52% zwischen 50 und 69 Jahren, 27,8% über 70 Jahre und die restlichen 20,2% unter 50 Jahre alt waren. Obwohl die Inzidenz der Brustkrebserkrankungen in Deutschland bis zum Ende der Achtziger Jahre ziemlich und im geringen Maße auch die Mortalität angestiegen ist, sind die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten in den vergangenen 10 Jahren relativ konstant geblieben. Das Verhältnis von Brustkrebs beim Mann zu dem bei der Frau beträgt 1:100. Jährlich erkranken etwa 400 Männer in Deutschland an Brustkrebs, wobei Männer im Median ungefähr zehn Jahre später erkranken [53].

2.1.2 Mortalität

Das Mammakarzinom steht an erster Stelle der Krebstodesursachen gefolgt vom kolorektalen Karzinom und vom Bronchialkarzinom bei Frauen. Im Jahre 2000 verstarben 17814 Menschen an einem Mammakarzinom [54]. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten in Deutschland sind mit anderen europäischen Ländern vergleichbar, wobei sie für Deutschland in dem Zeitraum 1990-1994 nach *Levi* 22,12 betrug. Für die Mortalitätsraten von Dänemark, Niederlande und Großbritannien wurden höhere Werte ermittelt, hingegen niedrigere für Schweden und Norwegen, wobei in diesen Ländern auch weniger Neuerkrankungen auftreten [55]. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Mammakarzinom-Patienten beträgt 76,4% und die 10-

Jahres-Gesamtüberlebensrate 59,4%. Unter Berücksichtigung der pT-Klassifikation erhält man bei kleinen Tumoren (pT1) höhere 5- und 10-Jahresüberlebensraten nämlich von 91,0% und 81,7% als bei größeren Tumoren (pT3) von 61,5% und 40,7%. Ungefähr 25% aller tumorbedingten Sterbefälle können auf T3/4-Tumoren zurückgeführt werden. Entscheidender Parameter für das Überleben ist der Lymphknotenstatus. Von nodal-negativen Patientinnen leben nach fünf Jahren noch 94,8% bzw. nach zehn Jahren 86,4%, hingegen werden bei Patientinnen mit zehn und mehr befallenen Lymphknoten 5- bzw. 10-Jahreüberlebensraten von lediglich 48,1% bzw. 27,3% erreicht.

2.1.3 Risikofaktoren

Das lebenslange Risiko der Durchschnittsbevölkerung an Brustkrebs zu erkranken beträgt etwa 10%. Die eigentliche Ursache für Brustkrebs ist unbekannt. Es konnten aber sowohl endogene (Patienten bedingt) als auch exogene (Patienten unabhängige) Risikofaktoren identifiziert werden. Zur Verteilung von Häufigkeiten der Risikofaktoren und ihrer Kombinationen liegen in Deutschland keine gesicherten Daten vor. Etwa 5% aller Frauen, die an Brustkrebs erkranken, tragen das sogenannte BRCA1- und das BRCA2-Gen, die aufgrund gegenwärtiger Schätzungen zu einem Risiko von 70-90% führen, im Laufe des Lebens an einem Mamma- und/ oder Ovarialkarzinom zu erkranken. Treten Fälle von Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades auf, so erhöht sich das Risiko um das 2-3-fache. Indizien für eine mögliche Rolle der Östrogene bei der Entstehung des Mammakarzinoms liefern zahlreiche epidemiologische Daten, die auf eine Risikoerhöhung durch frühe Menarche und späte Menopause, auf eine Risikominderung durch Ovariectomie in jungen Jahren hinweisen. Dennoch werden die Frage der Hormonsubstitution und die Risikoerhöhung kontrovers diskutiert. Schließlich ist zu sagen, dass eine mehr als 5 Jahre andauernde Hormonsubstitution das Risiko für das Auftreten des Mammakarzinoms mäßig um den Faktor 1,2 bis 1,4 erhöht. Eine zusammenfassende Darstellung über gesicherte Faktoren für das Erkrankungsrisiko spiegelt Tabelle 1 wieder.

Tab. 1: Etablierte Risikofaktoren [56]

Risikofaktor	Relatives Risiko
Familiäre Belastung (Verwandtschaft ersten Grades)	1,4-13,6
Alter (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre)	6,5
Gutartige Brusterkrankung (atypische Hyperplasie)	4,0-4,4
Alter bei erster Lebendgeburt (> 30 Jahre vs. < 20 Jahre)	1,3-2,2
Alter bei Menopause (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre)	1,5-2,0
Familiäre Belastung (Verwandtschaft zweiten Grades)	1,5-1,8
Gutartige Brusterkrankung: Biopsie (mit jedem histologischen Befund)	1,5-1,8
Alter bei Menarche (< 12 Jahre vs. ≥ 14 Jahre)	1,2-1,5
Hormonersatztherapie	1,0-1,5

2.2 Diagnostik beim Mammatumor

Bei der Vorstellung von Patientinnen in der primärärztlichen Versorgung werden folgende Symptome in der Reihenfolge mit absteigender Häufigkeit festgestellt: Knoten oder Verdacht auf Knoten, Hautveränderungen (Apfelsinhaut, Ekzem der Mamille), sezernierende Mamille und Brustschmerzen. Da der tastbare Knoten mit Abstand das häufigste Symptom bei der Vorstellung von Patientinnen darstellt, ist die klinische Untersuchung der Brust einschließlich der axillären, infra- und supraklavikulären Lymphknoten ein entscheidender Bestandteil des gynäkologischen Vorsorgeprogramms. Dennoch trägt die Selbstuntersuchung allein nicht zur Krebsfrüherkennung und somit zur Mortalitätsreduktion bei. Lediglich für die mammographische Untersuchung wurden dafür Nachweise erbracht [1].

2.2.1 Mammographie

Im Rahmen der Krebsfrüherkennung haben die Selbstuntersuchung, die ärztliche Untersuchung und die Mammographie Bedeutung. Laut Empfehlung des Manuals „Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ des Tumorzentrums Münchens (10. Auflage) wird die Durchführung einer Mammographie bei asymptomatischen Frauen empfohlen [1]:

- Zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr,
- In zwei Ebenen in Kombination mit einer ärztlich-klinischen Untersuchung,

- In Untersuchungsintervallen von längstens 24 Monaten und
- Unter Sicherung der technischen und der Befundqualität.

Jede Patientin sollte eine Mammographie sowohl im kraniokaudalen als auch im schrägen/obliquen Strahlengang erhalten [57]. Die Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden kann einen informativen Zugewinn erbringen und wird deshalb additiv durchgeführt. Insbesondere bei Frauen unter 35 Jahren hat die Mammasonographie ihren Platz [57, 58]. Die Kernspintomographie (MRT) kann vor allem bei dichten, mastopathisch veränderten Mammae eingesetzt werden und auch eine Hilfestellung bei Verdacht auf multizentrische Tumoren geben [59].

Kriterien, die in der Mammographie auf ein Karzinom hinweisen können, sind:

- Mikroverkalkungen
- Neu aufgetretene einseitige Verdichtungen
- Suspekte und unscharf begrenzte Verdichtungen (besonders mit radiären Ausläufern)

Bei jedem Karzinomverdacht erfolgt in der Regel die histologische Abklärung mittels Biopsie oder Exstirpation des suspekten Knotens in toto.

2.2.2 Diagnostik beim gesicherten Mammakarzinom

Die Diagnostik beim histologisch nachgewiesenen Mammakarzinom dient vor allem zum Staging und zur Prognoseeinschätzung des Karzinoms. Alle Patientinnen sollten hinsichtlich der Tumorausbreitung vollständig klinisch untersucht und nach dem TNM-System der UICC klassifiziert werden. Eine Fernmetastasierung kann mittels einer Röntgen-Thoraxaufnahme, einer Skelettszintigraphie sowie einer Abdomensonographie ausgeschlossen werden. Das Mammakarzinom ist eine Tumorerkrankung, dessen Charakter die frühzeitige Zusammenarbeit, Konsultation und Abstimmung zwischen verschiedenen medizinischen Disziplinen notwendig macht, um eine optimale Behandlung für den einzelnen Patienten garantieren zu können.

2.3 Pathomorphologie des Mammakarzinoms

2.3.1 Histologische Typen [1, 60, 61]

Das Mammakarzinom umfasst diejenigen bösartigen Tumoren, die von den Epithelien mit Merkmalen von Milchgängen oder von lobulären Drüsenendstücken ausgehen. Abgesehen von diesen häufigen Karzinomformen lassen sich auch seltene Karzinomtypen mit etwas geringerer Malignität abgrenzen. Das Mammakarzinom ist am häufigsten im äußeren Quadranten lokalisiert und am zweithäufigsten im Mamillenbereich. Gelegentlich tritt es multifokal oder beidseitig auf.

2.3.1.1 *Nichtinvasive Karzinome*

2.3.1.1.1 Duktales nicht-invasives Carcinoma in situ (DCIS)

Nach der WHO ist das duktales Carcinoma in situ definiert als Karzinom innerhalb der Brustdrüsengänge, das keine Stromainvasion zeigt und folglich deren anatomischen Grenzen nicht überschreitet [62]. Etwa 90-95% aller In-situ-Karzinome stellen die intraduktalen dar. Die Tumorepithelverbände zeigen in unterschiedlichem Ausmaß solide, papilläre oder kribiforme Muster. Die Tumorzellen gehen oft im Milchganginneren zugrunde, verkalken und bilden den so genannten Mikrokalk. Dadurch lassen sie sich wie ein Hautmitesser herausdrücken. Tumoren, die ein derartiges Verhalten aufweisen, werden als Komedokarzinome bezeichnet. Diese mammographisch erkennbaren Kalzifikationen weisen 70-95% der intraduktalen Karzinome auf. In den letzten Jahren ist aufgrund des breiten Einsatzes der Mammographie der Anteil der DCIS an den neu diagnostizierten Karzinomen auf 10-20% gestiegen [1]. Allerdings ist deutlich geworden, dass es sich bei den DCIS um eine Präkanzerose handelt. Nach unbehandelten DCIS liegt das Risiko ein invasives Karzinom zu entwickeln bei 30-50% [63]. Üblicherweise tritt das intraduktale Karzinom unizentrisch auf und zeigt häufig ein multifokales bzw. diskontinuierliches Ausbreitungsmuster, wobei der Abstand zwischen zwei Herden nicht größer als 1 cm beträgt. Eine Multizentrität (Abstand zwischen zwei Herden > 4 cm) scheint nur in 1-2% vorzuliegen [1].

2.3.1.1.2 Lobuläres nicht-invasives Carcinoma in situ (LCIS)

Das lobuläre Carcinoma in situ, das in den Läppchen entsteht, ist wie das DCIS durch den fehlenden Nachweis der Stromainvasion gekennzeichnet. Dennoch ist der LCIS, welches 5-10% aller In-situ-Karzinome ausmacht, vom DCIS klar abzugrenzen. Das LCIS stellt sowohl im morphologischen, diagnostischen als auch im therapeutischen Sinne eine eigene Entität dar [64]. Seine häufige Multizentrität (70%), Bilateralität (30%) und Vergesellschaftung mit invasiven Karzinomformen machen es zu einer gefährlichen Brustveränderung. In der Regel ergibt sich die Diagnose des LCIS als Zufallsbefund bei einer histologischen Abklärung eines unklaren Mammabefundes. Das LCIS wird nicht als direkte Präkanzerose angesehen. Vielmehr gilt es als Indikator für ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines invasiven Karzinoms [65]. Mit einem Übergang in ein invasives Karzinom muss innerhalb von 20 Jahren in ungefähr 30% der Fälle gerechnet werden. Zudem besteht ein etwa 10-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms.

2.3.1.2 *Invasive Karzinome*

2.3.1.2.1 Invasives duktales Karzinom

Das invasive duktales Karzinom ist mit 80% der häufigste Karzinomtyp, der sich histologisch in verschiedene Muster darstellt. Da dieser Tumor nicht in eine der anderen Kategorien passt, wird er als „not otherwise specified (NOS)“ bezeichnet. Innerhalb dieser Gruppe zeigt etwa ein Drittel ein szirrhöses und solides Wachstumsmuster. In etwa 40% liegen Mischformen (solid-szirrhös-tubulär-medullär) vor. Einige invasive duktales Mammakarzinome weisen auch intraduktale Tumorkomponenten auf, die unter therapeutischen Aspekten bei großen Anteilen eine wichtige Rolle spielen.

2.3.1.2.2 Invasives lobuläres Karzinom

Das mit einer Häufigkeit von 15% auftretende invasive lobuläre Karzinom ist durch seine Kleinzelligkeit und sein diffuses infiltrierendes Wachstum gekennzeichnet. Prognostisch verhält sich das invasive lobuläre Karzinom stadienbezogen wie das invasive duktales Karzinom.

2.3.2 Rezeptorstatus

2.3.2.1 Hormonrezeptoren

Zu einer histologischen Aufarbeitung eines Tumorpräparates gehört auch die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus. Zum einen hat dies Bedeutung für die Risikoeinschätzung der Erkrankung, denn Zellen mit Hormonrezeptorexpression zeigen eine niedrigere Wachstumsgeschwindigkeit. Zum anderen liefern sie aber auch Hinweise für zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten durch hormonelle Beeinflussung. Der Rezeptorstatus kann sowohl biochemisch bei ausreichendem Tumormaterial als auch immunhistologisch vorgenommen werden. Man unterscheidet Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) voneinander. Östrogene können das Tumorwachstum fördern, indem sie die Freisetzung von Wachstumsfaktoren bewirken. Im Gegenzug dazu kann durch den Entzug von Östrogenen das Tumorwachstum gebremst werden. Um zu entscheiden, ob ein Tumor als rezeptor-positiv zu werten ist, stehen verschiedene histologische Scores zur Verfügung. Diese kombinieren im Allgemeinen die Anzahl der positiven Zellen und die Färbeintensität. In Deutschland findet üblicherweise der immunreaktive Score (IRS) nach *Remmele* und *Stegner* Anwendung. Dabei werden die Werte für Färbeintensität (0-3) und Prozentsatz positiver Zellen (0-4) miteinander multipliziert, sodass sich Scorewerte von 0 bis 12 ergeben [66].

Tab. 2: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner [66]

Prozentsatz positiver Zellkerne		X	Färbeintensität	= IRS
Keine positiven Kerne	0 Punkte	Keine Färbereaktion	0 Punkte	0-12 Punkte
<10% positive Kerne	1 Punkt	Schwache Färbereaktion	1 Punkt	
10-50% positive Kerne	2 Punkte	Mäßige Färbereaktion	2 Punkte	
50-80% positive Kerne	3 Punkte	Starke Färbereaktion	3 Punkte	
>80% positive Kerne	4 Punkte			

2.3.2.2 HER-2/neu-Status

Von Seiten der Pathologie wird neben der Steroidhormonrezeptorexpression die Expression von HER-2/neu bestimmt. Auch die Bestimmung des HER-2/neu-Status hat einen therapeutischen Hintergrund. Durch die Zulassung des humanisierten Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) erhielt die Bestimmung des HER-2/neu-Status einen besonderen Stellenwert. Das HER-2/neu-Onkoprotein ist ein transmembranöser

Wachstumsfaktor vom Tyrosinkinase-Typ, das durch ein Protoonkogen auf dem Chromosom 17 codiert wird. Normale Epithelzellen besitzen zwei Kopien dieses Protoonkogens und exprimieren nur physiologische Mengen des wachstumsregulierenden HER2-Rezeptorproteins, welches nicht organspezifisch und somit in vielen Organen, wie z.B. in der Lunge, im Darm, in der Prostata und der Brust zu finden ist [67]. Eine Überexpression des HER-2/neu-Onkoproteins zeigen ungefähr 25% der invasiven Mammakarzinome. Höchstwahrscheinlich ist dies in den meisten Fällen auf eine Amplifikation des HER-2/neu-Gens zurückzuführen. Grundsätzlich kann die Bestimmung des HER-2/neu-Status auf der Gen-, der mRNA- oder der Proteinebene erfolgen. Nach derzeitigem Kenntnisstand bieten sich vor allem die Immunhistochemie (DAKO) zur Detektion einer Proteinüberexpression und die Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) zur Erfassung einer Genamplifikation an. Je nach Färbeintensität der Zellmembranen kann eine schwache (1+), mäßige (2+) und starke (3+) Überexpression unterschieden werden. Bei schwach positivem Reaktionsausfall (2+) bietet sich eine zusätzliche FISH zur Frage nach der Genamplifikation an. Eine Herceptin®-Therapie ist derzeit für Patientinnen mit einem HER-2/neu-positiven (HER-2/neu 3+ oder FISH positiv) Mammakarzinom sowohl in der adjuvanten Situation für 1 Jahr als auch in der metastasierten Situation zugelassen. Bis heute ist es noch offen, inwieweit die Chemosensitivität bzw. -resistenz eines Tumors mittels des HER-2/neu-Status vorhergesagt werden kann, und ob HER-2/neu als ein unabhängiger Prognosefaktor angesehen werden kann.

2.3.3 TNM-Klassifikation und Grading

Das anatomische Ausmaß eines malignen Tumorbefalls auf den Gesamtorganismus wird durch die TNM-Klassifikation, die von der UICC 1987 festgelegt wurde, beschrieben. Die verschiedenen T-, N- und M-Klassifikationen werden in einzelne Stadien zusammengefasst. Die klinische (cTNM oder prätherapeutische) Klassifikation wird von der posttherapeutischen (pathologischen oder postchirurgischen = pTNM) unterschieden. In diesem System beschreibt T (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors, N (Nodus) das Fehlen bzw. Vorhandensein von (juxta-)regionären Lymphknotenmetastasen und M (Metastasen) das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen. Die pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten erfordert mindestens die Entfernung und Untersuchung der unteren axillären Lymphknoten (Level I), wobei > 6 Lymphknoten nachgewiesen werden sollten. Bei der Untersuchung von zwei Levels werden mehr als 10 Lymphknoten gefordert. Aufgrund der erheblichen Morbidität mit Lymphödem, Bewegungseinschränkung und

persistierenden Sensibilitätsstörungen wird die Lymphknotendissektion zunehmend in Frage gestellt. Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2004 und 2005 stellt die Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) eine operative Alternative für das axilläre Staging dar. Unter der Voraussetzung einer geeigneten Selektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung ist die SLNB ausreichend etabliert. Eine Ebenbürtigkeit beider Verfahren konnte bislang belegt werden, wobei der endgültige wissenschaftliche Äquivalenznachweis durch prospektiv randomisierte Multizenterstudien zur onkologischen Sicherheit noch weiterhin aussteht.

Nach der 6. Auflage der TNM-Klassifikation werden nun N- und pN-Kategorien unterschieden. Demzufolge sind bei der pN-Klassifikation vor allem Ausdehnung, Lokalisation und Anzahl der befallenen Lymphknoten von Bedeutung. Die pT-Kategorien bzw. die pM-Kategorien entsprechen weiterhin den T-Kategorien bzw. den M-Kategorien [68]. Die pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms ist in Tabelle 3 und 4 zusammengestellt.

Die Bestimmung des histopathologischen Malignitätsgrades erfolgt nach den Kriterien der WHO in 3 Graden. Diese beruht im Wesentlichen auf einem Vorschlag von *Bloom* und *Richardson* [69]. Das Tumorgrading ist nach den aktuellsten Empfehlungen der UICC nach den Angaben von *Elston* und *Ellis* durchzuführen [70]. Im Gradingssystem nach UICC entspricht dem Karzinom mit hohem Differenzierungsgrad WHO-Grad I, einem Karzinom mit mittlerem Differenzierungsgrad ein WHO-Grad II und niedrig und undifferenzierten Karzinomen ein WHO-Grad III.

Tab. 3: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [68]

T – Primärtumor

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
pT1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
pT1mic	Mikroinvasion ≤ 0,1 cm in größter Ausdehnung
pT1a	≤ 0,5 cm in größter Ausdehnung
pT1b	> 0,5 cm und ≤ 1 cm in größter Ausdehnung
pT1c	> 1 cm und ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor > 2 cm und ≤ 5 cm in größter Ausdehnung

pT3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT4a	Mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT4b	Mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT4d	Inflammatorisches Karzinom

pN – Regionäre Lymphknoten

pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknoten Metastasen
pN1mi	Mikrometastasen (> 0,2 mm, aber < 2 mm in größter Ausdehnung)
pN1	Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.
pN1a	Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine > 2 mm in größter Ausdehnung
pN1b	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.
pN1c	Metastasen in 1-3 ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.
pN2	Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch auffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine > 2 mm in max. Ausdehnung
pN2b	Metastasen in klinisch auffälligen axillären Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von ≥ 1 positiven axillären Lymphknoten; oder in > 3 axillären Lymphknoten mit klinisch negativen, mikroskopischen Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

pN3a	Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine > 2 mm in größter Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten.
pN3b	Metastasen in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von ≥ 1 positiven axillären Lymphknoten; oder Metastasen in > 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die durch Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren.
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

pM – Fernmetastasen

pMX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tab. 4: Stadieneinteilung beim Mammakarzinom nach UICC [71]

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

2.4 Prognosefaktoren [1]

Mammakarzinome zeigen eine große Variabilität des biologischen Verhaltens. Da Tumorzellen die Fähigkeit zur frühen hämatogenen Streuung besitzen, liegt bei einem Teil der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine systemische Erkrankung vor. Zuverlässige Aussagen über das Vorliegen einer systemischen Beteiligung sind zurzeit nur begrenzt möglich. Für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie werden Prognosefaktoren benötigt, da eine solche Therapie nur dann gerechtfertigt ist, wenn der voraussichtliche Nutzen gegenüber den Belastungen (toxische Nebenwirkungen, Beeinträchtigung der Lebensqualität, finanzieller Aufwand) überwiegt. Prognosefaktoren geben darüber Auskunft, ob ein Rezidiv- oder Metastasierungsrisiko existiert und somit eine adjuvante Therapie nützlich ist. Im Folgenden werden die klassischen und neueren Prognosefaktoren dargestellt.

Klassische Prognosefaktoren:

- Bis zum heutigen Zeitpunkt ist der axilläre Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Parameter für Rezidiv und Überleben. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert sogleich mit dem Rezidiv- und Sterberisiko.
- Ebenfalls besteht eine positive Wechselbeziehung zwischen der Größe des Primärtumors und dem Axillabefall. Für nodal-positive Karzinome ist die Tumorgöße nicht oder nur gering prognostisch wichtig, im Vergleich dazu ist für nodal-negative Karzinome die Größe des Tumors jedoch ein beachtlicher prognostischer Faktor.
- Ebenso prognostisch bedeutsam sind morphologische Eigenschaften des Tumors: Bestimmte Sonderformen wie tubuläre, papilläre und muzinöse Karzinome haben eine deutlich bessere Prognose als die häufigeren duktaalen Karzinome. Tumoreinbruch in Blut- oder Lymphgefäße deutet auf eine schlechtere Prognose hin. Der Differenzierungsgrad im histologischen Grading korreliert mit der Rezidivfreiheit, d.h. sehr gut differenzierte Karzinome (G1) haben eine signifikant bessere Prognose als schlecht differenzierte Karzinome (G3).
- Von großer prognostischer Bedeutung ist auch das Vorhandensein von Hormonrezeptoren am Tumorgewebe, das mit einer günstigeren Prognose einhergeht. Insgesamt ist der Steroidrezeptorstatus weniger ein prognostischer, als vielmehr ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer Hormontherapie.

- Karzinome, die in oder nach der Menopause entstehen, haben eine bessere Prognose als prämenopausale Karzinome.

Neuere Prognosefaktoren:

Zusätzlich zu dem Tumorstadium und den konventionellen morphologischen Klassifikationen können durch Spezialuntersuchungen zahlreiche weitere Kriterien bestimmt werden, die in Zusammenhang mit der Prognose stehen können. Dabei handelt es sich um Faktoren, die genauere Aufschlüsse über die Tumorbiologie, z.B. die Tumorpheriferation oder die Expression von Onkogenprodukten oder Tumor-Suppressor-Antigenen betreffend, liefern. Die Bedeutung dieser Faktoren ist eher im Zusammenhang mit dem Einsatz neuer Therapiemodalitäten, wie der neoadjuvanten Chemotherapie oder neuer adjuvanter Therapien, wie der Herceptin-Therapie zu sehen. Nach dem derzeitigen Wissenstand kann eine allgemeingültige Empfehlung der Art, ob und wenn ja, welche dieser Prognosefaktoren beim Mammakarzinom untersucht werden sollten, nicht gegeben werden.

In Tabelle 5 werden eine Reihe neuer Prognosefaktoren, die morphologische, zellkinetische und tumorbiologische Aspekte berücksichtigen, den bekannten „klassischen“ Prognosefaktoren gegenübergestellt.

Tab. 5: Prognosefaktoren beim Mammakarzinom nach [1]

„Klassische“ Prognosefaktoren	Neuere Prognosefaktoren
TNM-Status	Proliferation und DNS-Ploidie
<ul style="list-style-type: none"> • Tumorgöße • Lymphknotenstatus • Fernmetastasierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Tymidin-Labeling-Index (TLI) • S-Phase, Ploidie • Ki-67-Antigen, PCNA • EGF-Rezeptor
Morphologie	Invasion und Metastasierung
<ul style="list-style-type: none"> • Grading (G1-G3) • Histologischer Typ • Vaskuläre Invasion 	<ul style="list-style-type: none"> • Urokinase Plasminogenaktivator (uPA) • Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) • Kathepsin D
Steroidhormonrezeptor	Onkogene/ Suppressorgene
<ul style="list-style-type: none"> • Östrogenrezeptor (ER) • Progesteronrezeptor (PR) 	<ul style="list-style-type: none"> • HER-2/neu-Onkoprotein • p53 • Erb-B3, C-myc, TGF-alpha • TGF-beta
Menopausenalter	Tumorzellnachweis im Knochenmark

2.5 Tumormarker beim Mammakarzinom

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, den Verlauf und die Prognose 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, β 2-Mikroglobulin), ektopisch gebildete Hormone (z.B. ACTH, Calcitonin) und ektopisch gebildete Proteine (z.B. monoklonale Immunglobuline, Bence-Jones-Protein) [72].

Um einen Tumormarker im klinischen Alltag einsetzen zu können, sollten bestimmte Kriterien erfüllt sein:

1. Sein Auftreten sollte in hohem Maße mit der Entstehung und dem Wachstum eines malignen Tumors verknüpft sein: hohe Spezifität (Tab. 6) von $> 95\%$ gegenüber der Normalbevölkerung (geringe Rate an falsch-positiven Befunden).
2. Er sollte eine hohe Empfindlichkeit beim Vorliegen eines Malignoms, eines Rezidivs oder einer Metastasierung aufweisen: hohe Sensitivität $> 50\%$ (niedrige Rate falsch-negativer Befunde).
3. Es sollte eine gute Korrelation zwischen der Markerkonzentration in Serum und/oder Körperflüssigkeit und Tumormasse und damit der Tumorausbreitung bestehen.
4. Die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Bestimmungsmethode sollten gewährleistet sein: d.h. die Resultate müssen sowohl innerhalb einer Testreihe als auch innerhalb verschiedener Chargen mit hinreichender Genauigkeit übereinstimmen: Intraassay-Varianz $< 5\%$, Interassay-Varianz $< 10\%$.
5. Für die Brauchbarkeit eines Tumormarkers in der Diagnostik sollten auch ein optimaler positiver und negativer Vorhersagewert gefordert werden. Ein positiver prädiktiver Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit innerhalb einer

repräsentativen Kontrollgruppe bei positivem Testergebnis ein Tumorleiden vorliegt. Im Gegensatz dazu zeigt ein negativer prädiktiver Wert an, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei negativem Testergebnis Tumorfreiheit herrscht.

6. Es sollten ein nur geringer Kosten- und Arbeitsaufwand und eine gute Umweltverträglichkeit bestehen.

Tab. 6: Definitionen von Spezifität, Sensitivität, positivem und negativem prädiktiven Wert (PV)

Spezifität	=	$\frac{\text{Anzahl richtig-negativer Ergebnisse}}{\text{Anzahl richtig-negativer Ergebnisse} + \text{Anzahl falsch positiver Ergebnisse}}$
Sensitivität	=	$\frac{\text{Anzahl richtig-positiver Ergebnisse}}{\text{Anzahl richtig positiver Ergebnisse} + \text{Anzahl falsch-negativer Ergebnisse}}$
Positiver PV	=	$\frac{\text{Anzahl richtig-positiver Ergebnisse}}{\text{Anzahl richtig-positiver Ergebnisse} + \text{Anzahl falsch-positiver Ergebnisse}}$
Negativer PV	=	$\frac{\text{Anzahl richtig-negativer Ergebnisse}}{\text{Anzahl richtig-negativer Ergebnisse} + \text{Anzahl falsch-negativer Ergebnisse}}$

Die Konzentrationen eines Tumormarkers unterliegen verschiedenen Einflussgrößen. Zum einen sind sie abhängig von der Bestimmungsmethode. Unter Verwendung von Kits verschiedener Hersteller können in der gleichen Probe unterschiedliche Werte gemessen werden. Auf diese Weise können sowohl in der Einzelbeurteilung (Fragestellung: normal - pathologisch) als auch in der Verlaufsbeurteilung bei einem Methodenwechsel (Fragestellung: Status idem – Progression – Remission) Fehlinterpretationen resultieren mit entsprechenden Konsequenzen für die Patienten. Folglich ist es zwingend erforderlich, die verwendete Methodik anzugeben und bei einem Wechsel der Methode vorübergehend parallele Bestimmungen durchzuführen.

Zum anderen müssen auch sonstige mögliche Einfluss- und Störgrößen, die Änderungen in der Tumormarkerkonzentration hervorrufen können, bekannt sein. Einen Überblick darüber liefert Tabelle 7. Erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass bei einigen benignen Erkrankungen auch erhöhte Tumormarkerkonzentrationen festzustellen sind. Da diese aber bei den einzelnen Tumormarkern unterschiedlich sind, werden sie in den folgenden Abschnitten gesondert besprochen.

Tab. 7: Einflussgrößen auf die Tumormarkerkonzentration [73]

- Produktion des Tumormarkers
 - Freisetzung des Tumormarkers
 - Tumormasse
 - Blutversorgung
 - Tagesrhythmik
 - Körperlage bei der Blutentnahme
 - Iatrogene Einflüsse: Rektale Untersuchung, Koloskopie, Zystoskopie
 - Tumormarkerkatabolismus: Nierenfunktion, Leberfunktion, Cholestase
 - Lebensgewohnheiten
-

Bei der klinischen Anwendung eines Tumormarkers ist es 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. Der Beurteilung eines Einzelwertes gegenüber einer Referenzbereichsgrenze wird nur noch geringe Bedeutung beigemessen. Demzufolge rückt die kinetische Entwicklung eines Markers während der Verlaufbeobachtung als empfindlicheres diagnostisches Kriterium in den Vordergrund.

In aller Regel kommen die heute zur Verfügung stehenden Tumormarker bei mehreren Tumorentitäten vor. Da sie sich aber auch in niedrigen Konzentrationen sowohl bei Gesunden als auch bei benignen Erkrankungen nachweisen lassen, sind sie demzufolge weder tumorspezifisch noch organspezifisch (ausgenommen das Prostata-spezifische Antigen (PSA) beim Mann). Somit gilt ihr Auftreten am ehesten als tumorassoziiert.

Da die Sensitivitäten der Tumormarker in der Regel noch sehr gering sind, sind sie weder zur Tumorfrüherkennung noch zum Screening geeignet. In Kombination mit etablierten Vorsorgeverfahren können bei bestimmten Risikogruppen Marker wie das Carcinoembryonale Antigen (CEA) und Kalzitinin für C-Zelltumore, Alpha-Fetoprotein (AFP) für Keimzelltumore und für das hepatozelluläre Karzinom sowie das Humane Choriongonadotropin (HCG) für Keimzell- und Trophoblasttumoren wertvolle Zusatzinformationen liefern [73]. Die größte Bedeutung besitzen Tumormarker ohne

Zweifel in der onkologischen Nachsorge und Therapiekontrolle. Die drei klinischen Schwerpunkte manifestieren sich in der Überprüfung der Radikalität nach Primärdiagnose, in der Früherkennung von Rezidiven und/oder Metastasen und in der Überwachung der Effektivität lokaler und systemischer Therapieformen.

Bis heute wurde eine Vielzahl von Tumormarkern bei der Diagnostik des Mammakarzinoms untersucht. Dazu gehören vor allem das carcinoembryonale Antigen, das Cancer Antigen 15-3 und das HER-2/neu, die in den folgenden Abschnitten näher ausgeführt werden.

2.5.1 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Vor mehr als 35 Jahren wurde das carcinoembryonale Antigen (CEA) 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. Bislang sind sechs verschiedene Antigendeterminanten nachgewiesen worden. Es existiert eine Reihe von Genen (mindestens 14), die für CEA und CEA-ähnliche Antigene (nonspecific cross reacting antigen NCA 1 und 2, Biliäres Glykoprotein BGP) kodieren (CEA-Familie) [74-76]. Wie das Alpha-Fetoprotein gehört das carcinoembryonale Antigen zur Gruppe der carcinofoetalen Antigene, die während der Embryonal- und Fetalzeit gebildet werden. Aufgrund der postnatalen Repression sind bei gesunden Erwachsenen kaum Serumwerte messbar. Erst durch das Vorhandensein und die Ausbreitung bestimmter Malignome kommt es zu einer De-Repression, welche die erneute Bildung von CEA stimuliert. Nebst malignen Tumoren kann es auch durch andere Einflüsse zu erhöhten Serumkonzentrationen kommen. Als Beispiele seien hier genannt der Einfluss des Rauchens auf die Höhe des CEA-Wertes und die Reaktion mit humanen Anti-Maus-Ig-Antikörpern (HAMA) bei Patienten, die eine „Frischzellentherapie“ erhalten haben. Bei Vorhandensein von HAMAs ergeben sich bei den zweistufigen monoklonalen Assays falsch hohe Werte. Leicht bis mäßig erhöhte CEA-Werte lassen sich auch 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, Empysem, Mukoviszidose). Hauptsächlich bei der Nachbetreuung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen, mit Magen-, Mamma- und Bronchialkarzinomen findet CEA seine klinische Anwendung.

Es hat sich durch jahrelange Untersuchungen gezeigt, dass sich die kombinierte Bestimmung von CA 15-3 (und/ oder eines anderen Muzinmarkers) und CEA durch eine deutlich additive Empfindlichkeit beim Mammakarzinom auszeichnet. Wird auf die zusätzliche Bestimmung von CEA verzichtet, wird in ca. 20-30% der Fälle die frühzeitige Entdeckung einer Progression des Mammakarzinoms versäumt [8-12].

2.5.2 Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3)

Seit ca. 15 Jahren ist beim Mammakarzinom der Muzinmarker CA 15-3 als Tumormarker der ersten Wahl 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. Mit Hilfe zweier monoklonaler Antikörper, zum einen MAK 115D8 gegen das Milchfettkügelchen-Antigen MAM-6a auf der Festphase gerichtet und zum anderen MAK DF3 gegen eine Membranfraktion menschlicher Mammakarzinomzellen gerichtet, kann es gemessen werden [77, 78].

Es besteht eine gute Korrelation zwischen der diagnostischen Sensitivität des CA 15-3 und der Tumormasse, d.h. je fortgeschrittener das Tumorstadium desto höher die Sensitivität. Zum Beispiel ergibt sich im Stadium I eine Sensitivität von nur 4-16%, die sich jedoch im Stadium IV auf 54-91% erhöht [79]. Gleiches gilt auch in Bezug auf die Tumorgroße, d.h. Patientinnen mit einem T1/2-Tumor zeigen in nur 14-23% der Fälle hohe CA 15-3-Werte und im Gegenzug dazu weisen Patientinnen mit großem Primarius (T3/4-Tumor) in 27-86% der Fälle hohe Werte auf [80, 81]. Da CA 15-3 weder organ- noch tumorspezifisch ist, kommen geringste Konzentrationen auch bei gesunden Menschen physiologischerweise vor. Somit können verschiedene benigne akute oder chronische Entzündungen zu einer vermehrten Freisetzung von CA 15-3 führen. Dabei zeigen zum Beispiel Patientinnen mit benignen Mammaerkrankungen in 4% der Fälle Werte > 25 U/ml [82] mit Myomastopathie in 3-11% der Fälle Werte über 28 U/ml [83] und Patientinnen mit einem Fibroadenom in 7,7% der Fälle erhöhte Werte. Jedoch werden auch erhöhte Serumkonzentrationen bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (20% >30 U/ml) [84], bei Patienten mit einer HIV-Infektion (stadienabhängig 50% >18 U/ml), bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen (5%) und bei Patienten mit Bronchialerkrankungen (15%) gemessen [85]. Ebenso kommt es bei anderen Tumorerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium wie z.B. beim Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom zu einer vermehrten Freisetzung von CA 15-3. Seine klinische Relevanz findet CA 15-3 in der Verlaufs- und Therapieeffizienzkontrolle des Mammakarzinoms.

In früheren Jahren wurden weitere Tests, z.B. CA 549 und CA 27.29, beschrieben. Diese Tests entdecken jedoch identische oder ähnliche Strukturen des MUC1-Antigens und besitzen somit eine dem CA 15-3-Test vergleichbare Bedeutung. Der kombinierte Einsatz von Muzin-Glykoproteinen liefert keine zusätzlichen Informationen und ist demnach redundant [11, 86].

2.5.3 HER-2/neu im Serum

Wie bereits erwähnt ist das HER-2/neu-Onkoprotein ein transmembranöser Wachstumsfaktor, der den Angriffspunkt für die Antikörpertherapie mit Herceptin® darstellt. Das HER-2/neu-Onkoprotein hat ein Gesamtmolekulargewicht von 185 kDa. Es besteht aus drei Anteilen, nämlich aus einer Tyrosinkinase, einem kleinen transmembranösen Anteil und aus einer extrazellulären Domäne (97-115 kDa), die von der Zelloberfläche abgesondert werden kann. Einige Studien haben gezeigt, dass sich dieser Anteil des HER-2/neu-Onkoproteins im Blutkreislauf gesunder Frauen nachweisen lässt und bei Patientinnen mit Mammakarzinom, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, erhöht sein kann [87-89]. Während ungefähr 30% der Brustkrebs-Patientinnen bei der Erstdiagnose eine HER-2/neu-Überexpression zeigen, weisen etwa 50% der Frauen im metastasierten Stadium erhöhte Spiegel des HER-2/neu im Serum auf [90-93]. Das Haupteinsatzgebiet für HER-2/neu im Serum liegt derzeit in der Therapieeffizienzkontrolle (mit Herceptin®) bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom.

2.5.4 Einsatz der Tumormarker beim Mammakarzinom [94]

Verschiedene internationale Expertengruppen haben Leitlinien erarbeitet, die Empfehlungen zum richtigen Einsatz von Tumormarkern beim Mammakarzinom liefern. Diese Leitlinien wurden von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Jahre 1996 (überarbeitet im Jahre 1997, 1998 und 2000) [4, 52, 95, 96], von der National Federation of French Cancer Centres im Jahre 2000 [97] und von der European Group of Tumour Markers (EGTM) im Jahre 1999 (überarbeitet im Jahr 2005) [94, 98] aufgestellt.

2.5.4.1 Screening und Diagnostik

Wegen der geringen diagnostischen Sensitivität (15-33%) der Tumormarker CEA und CA 15-3 bei Patientinnen mit einer Brustkrebserkrankung sind diese nicht in der Diagnostik und im Screening einsetzbar [13-16, 18]. Erhöhte Serumspiegel bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines bereits fortgeschrittenen Stadiums (M1), wobei niedrige Wertelagen von CEA und CA 15-3 ein malignes Geschehen nicht ausschließen.

2.5.4.2 Prognose

In Bezug auf die Prognose kommt den tumorassoziierten Markern CEA und CA 15-3 eine Bedeutung zu. Es hat sich gezeigt, dass Tumormarkerwerte mit der Tumorgroße und dem Lymphknotenstatus korrelieren. Patientinnen mit einem nodal-positiven Mammakarzinom und einem großen Primärtumor weisen signifikant höhere Werte im Serum auf als Patientinnen mit einem Karzinom ohne Lymphknotenbeteiligung und kleinem Tumor [13, 17, 18]. Dieser Zusammenhang lässt auf eine prognostische Aussagekraft der Tumormarker deuten. In einer retrospektiven Analyse von *Ebeling et al.* wurde die Beziehung zwischen den Serumwerten von CEA und CA 15-3 und der Rezidivierung und dem Überleben von 1046 Patienten mit Mammakarzinom ohne Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gemeinsam mit den klinisch etablierten Prognosefaktoren wie Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Grading und Hormonrezeptorstatus untersucht. Dabei zeigte sich der postoperative Abfall von CEA als ein valider unabhängiger Prognosefaktor. Es konnte eine Assoziation zwischen erhöhten präoperativen Tumormarkerwerten und einem höherem Rezidivrisiko und kürzerem Überleben dargestellt werden. Ebenso zeigte sich eine signifikante Verkürzung des rezidivfreien Intervalls und des Überlebens bei einem postoperativen Abfall des präoperativen Wertes um mehr als 33% sowohl für CEA als auch für CA15-3 [19].

2.5.4.3 Nachsorge und Rezidivdiagnostik

Eines der Haupteinsatzgebiete der Tumormarker CEA und CA 15-3 liegt in der Verlaufskontrolle. CEA- und CA 15-3-Bestimmungen im Verlauf sind eine nützliche diagnostische Methode in der Rezidivdiagnostik. Dennoch wird deren routinemäßiger Einsatz ausserhalb von Studien derzeit nicht empfohlen. Es hat sich jedoch erwiesen, dass die Tumormarker fähig sind, bei 40-60% der Patientinnen ein erneutes Auftreten

der Erkrankung vor der klinischen Manifestation (radiologische Diagnostik) anzukündigen. Die lead-time, also der Zeitraum von der erstmaligen Erhöhung der Tumormarker bis zum klinischen oder apparativen Nachweis des Rezidivs bzw. der Metastasierung umfasst 2 bis 18 Monate [4, 17, 18, 20-28]. Jedoch gibt es je nach Lokalisation der Rezidivierung unterschiedliche Sensitivitäten der Tumormarker. Einige Studien konnten zeigen, dass bei der frühzeitigen Diagnose des lokoregionären Rezidivs die Tumormarker nicht geeignet sind. Die Methode der Wahl ist und bleibt dafür die klinische Untersuchung [99-101].

Im Gegensatz dazu werden in 40-50 % erhöhte Serumspiegel für CEA und in 50-70 % für CA 15-3 bei Patientinnen mit einer Metastasierung gefunden [22, 23, 102, 103]. Die kombinierte Bestimmung der beiden Marker ermöglicht somit bei 60-80 % der Patientinnen die frühe Diagnose einer Metastasierung. Obwohl die Spezifität der Tumormarker bei der frühzeitigen Entdeckung einer Progression hoch ist, zeigt sie eine starke Abhängigkeit von den gewählten Cut-offs (Grenzwerten). In der Studie von *Molina* et al. wurde dies deutlich. Bei der Verwendung von einem Cut-off von 5 ng/dl für CEA und 35 U/ml für CA 15-3 betrug der Anteil der falsch-positiven Ergebnisse (hohe Werte bei Patientinnen ohne Rezidivierung) für CEA 5 % und für CA 15-3 6,5 %. Durch die Erhöhung der Cut-offs (CEA 10 ng/dl, CA 15-3 60 U/ml) und durch die Wiederholung der Bestimmung eines erhöhten Wertes konnte die Spezifität auf 99,3 % erhöht werden [23]. Trotz des prädiktiven Wertes von ungefähr 80 % für eine spätere klinische Metastasenmanifestation besteht zum jetzigen Zeitpunkt noch kein Anlass, ohne radiologischen Nachweis einer Metastasierung eine gezielte und effektive Therapie einzuleiten. Gegenwärtig konnten einige Studien mit kleinen Fallzahlen zeigen, dass durch eine frühzeitig eingeleitete systemische Therapie der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann [33, 104].

2.5.4.4 Therapieverlaufskontrolle

Eine wichtige Rolle der Tumormarker spiegelt sich zudem in der Therapieverlaufskontrolle wider. Gewöhnlich zeigen Patienten in Remission fallende und Patienten in Progression steigende Tumormarker [34, 35, 43-45, 105-107]. Viele Studien haben bereits die Fähigkeit der Tumormarker bei der Kontrolle der Therapieeffizienz untersucht. Obwohl die Studien der einzelnen Arbeitsgruppen sehr stark bezüglich der Erkrankungsstadien der Patienten und bezüglich der Kriterien für die Tumormarkerbestimmungen variieren, kommen die meisten Autoren zu dem

Entschluss, dass die Bestimmung der Tumormarker eine objektive Methode zur Therapiesteuerung darstellt [24, 34-50].

Zur Therapiekontrolle wurde 1990 von *Williams et al.* ein biochemischer Index-Score, bestehend aus einem MUC-1-Antigen (CA 15-3), CEA und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) retrospektiv abgeleitet und prospektiv im Rahmen unizentrischer und multizentrischer Studien validiert [35, 108, 109]. *Robertson et al.* konnte zeigen, dass unter Anwendung dieses biochemischen Index-Scores praktisch alle Patienten mit UICC-beurteilbaren Läsionen auch biochemisch beurteilbar waren. In seiner prospektiv durchgeführten Studie konnte in 87% der Fälle die Tumorprogression unter Therapie und in 68% der Fälle ein Therapieansprechen mittels des biochemischen Index-Scores angezeigt werden [35, 110].

Patienten, die aufgrund der Metastasenlokalisationen wie z.B. Knochenmetastasen, maligne Pleuraergüsse oder Aszites der radiologischen Diagnostik nicht zugänglich sind, konnten dennoch mit Hilfe der Tumormarker CEA und CA 15-3 bezüglich ihres Therapieansprechens beurteilt werden. *Cheung et al.* konnten an einer kleinen Patientenzahl von 36 Patienten darlegen, dass trotz schlechter radiologischer Beurteilbarkeit, 86 % der Patienten mittels des biochemischen Index-Score klassifiziert werden konnten. Davon zeigten 28 % der Patienten ein biochemisches Ansprechen während die Bildgebung keine Aussage bezüglich des Therapieerfolges zuließ [111]. Diese Tatsache verleiht ein Gefühl der Sicherheit nicht nur für den Arzt, sondern auch für den Patienten.

Zwei kleine Pilotstudien konnten zeigen, dass Patienten von einer Tumormarker-gesteuerten Therapie sowohl durch eine verbesserte Lebensqualität als auch durch ein längeres Gesamtüberleben profitierten [32, 33, 111]. Im Jahre 2003 präsentierten *Nicolini et al.* eine Arbeit, die zeigte, dass von den Patienten, die trotz negativer Bildgebung - jedoch bei erhöhten Tumormarkerwerten- therapiert worden sind, nach 36 Monaten noch 28 % der Patienten lebten im Vergleich dazu nur noch 9,4 % von den Patienten, die erst nach positivem radiologischen Befund behandelt worden sind [104].

2.6 Therapeutische Verfahren [1, 112]

Jedes Mammakarzinom ohne klinisch manifeste Fernmetastasen wird in der Regel mit kurativem Ziel behandelt. Die kurative Therapie umfasst zwei Grundelemente, nämlich die Operation und die sich fakultativ daran anschließende Strahlentherapie und die Hormon- und Chemotherapie als adjuvante Therapie. In den Frühstadien des

Mammakarzinoms haben adjuvante Therapiemaßnahmen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Unter einer adjuvanten Therapie versteht man alle tumorbezogenen Maßnahmen, die ergänzend zur operativen Tumorexstirpation angewandt werden. Ziel einer adjuvanten Behandlung ist die Vorbeugung eines Rezidivs sowie die Vernichtung einzelner, im Körper noch verborgener Tumorzellen (Mikrometastasen).

2.6.1 Operative Verfahren

Grundsätzlich gilt, dass jeder suspekte Gewebebezirk komplett zu entfernen ist. Durch die operative Primärtherapie soll der Primärtumor vollständig und mit tumorfreien Resektionsrändern entfernt werden. Dafür stehen verschiedene allgemein anerkannte chirurgische Vorgehensweisen zur Verfügung, wobei das Ausmaß des operativen Eingriffes in erster Linie vom klinischen und histopathologischen Befund bestimmt wird. In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen operativen Verfahren näher erläutert.

2.6.1.1 Brusterhaltende Therapie (BET)

Ziel der brusterhaltenden Therapie ist es, der Patientin das eigene Organ mit möglichst intaktem Erscheinungsbild und möglichst normaler Konsistenz zu erhalten, ohne aber die lokale Tumorkontrolle und die Aussicht auf Heilung zu gefährden. Eingeschränkt radikale Eingriffe können prinzipiell eine Quadrantenresektion, Segmentresektion oder Tumorektomie sein. Die standardmäßig empfohlenen Techniken für eine brusterhaltende Operation sind neben der lokalen Exzision des Primärtumors mit tumorfreien Absetzungsrändern die axilläre Lymphonodektomie (Level I und II) und die Bestrahlung der Restbrust mit 45 - 50 Gy + Boost.

Eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Radiatio ist bezüglich des Überlebens zu einer alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mindestens gleichwertig [113-117].

Indikationen für ein brusterhaltendes Therapieverfahren sind [118]:

- Lokal begrenzte nicht-invasive Karzinome der Brust (DCIS, LCIS)
- Invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen

- Invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen
- Keine Multizentrität
- Präoperative Bereitschaft zur Radiatio

2.6.1.2 Modifiziert radikale Mastektomie (MRM)

Fehlen die Voraussetzungen für die Anwendung brusterhaltender Operationsmethoden, so ist heute die modifiziert radikale Mastektomie die Methode der Wahl. Es werden dabei das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut, der Nippel-Areola-Komplex und die Faszie des M. pectoralis entfernt.

Bei Infiltration der Pectoralismuskulatur kann die Operation mit Entfernung des M. pectoralis major und minor (ROTTER-HALSTED) zu einer radikalen Mastektomie erweitert werden.

Eine Indikation zur modifiziert radikalen Mastektomie wird gestellt bei [119, 120]:

- Diffusen ausgedehnten Kalzifikationen vom malignem Typ
- Ausgedehntem assoziierten intraduktalem Karzinom > 4-5 cm
- Multizentrität (Definition nach *Faverly et al.* 1994 [121])
- Inkompletter Tumorentfernung, auch nach Nachexzision
- Inflammatorischem Mammakarzinom ggf. nach Vorbehandlung
- Fehlender technischer Möglichkeit zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender operativer Therapie (Patientin kann nicht flach liegen, Arm kann nicht abduziert werden)
- Ablehnung einer Nachbestrahlung von Seiten der Patientin
- Wunsch der Patientin

2.6.1.3 MRM mit simultanem Wiederaufbau

Die schwere psychische Belastung durch die Mastektomie kann durch die Einbeziehung von primärer oder sekundärer Brustrekonstruktion in den Behandlungsplan gemildert werden. Plastisch rekonstruktive Interventionen sind im Rahmen des Primäreingriffes oder im Intervall durchführbar. Sie dienen zum einen der Defektdeckung und dem Volumenersatz und zum anderen auch dem Anliegen der Patientin nach Wiederherstellung ihres weiblichen Erscheinungsbildes. Die Entscheidung, ob eine Sofortrekonstruktion oder eine plastische Operation im Intervall erfolgt, ist abhängig von der individuellen Situation der Patientin und ihren Wünschen. Welches rekonstruktive Verfahren für die einzelne Patientin zum Tragen kommt, hängt neben ihren persönlichen Vorstellungen auch von der Größe der Brust und den Narben- und Gewebsverhältnissen ab, und ob eine Bestrahlung geplant oder bereits vorangegangen ist.

2.6.2 Strahlentherapie

Ziel der Strahlentherapie ist es, das Risiko eines lokoregionales Rezidivs zu minimieren. Fortschritte in der lokalen Tumorkontrolle sind bereits eindeutig belegt worden.

Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung schließt die gesamte Restbrust und die angrenzende Thoraxwand ein. Die Dosis beträgt ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (1,8-2,0 Gy) [122]. Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes kann die lokale Rezidivrate insbesondere bei Frauen mit hohem Lokalrezidivrisiko weiter senken. Das Risiko eines intramammären Rezidivs wird auf etwa ein Viertel gesenkt, d.h. die Rate an intramammären Rezidiven innerhalb von 8-10 Jahren liegt bei alleiniger Operation plus Systemtherapie bei 30-40 % und verringert sich nach Bestrahlung auf 5-10 % [113, 123]. Aus diesem Grund ist die Nachbestrahlung der Brust ein fester Bestandteil bei der brusterhaltenden Therapie.

Die postoperative Radiatio nach Mastektomie kann das Risiko eines lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs ebenfalls vermindern und die Heilungswahrscheinlichkeit erhöhen. Bei Risikopatientinnen verbessert die adjuvante Strahlentherapie nach Mastektomie die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um bis zu 10 % [124-126]. Sie ist indiziert bei verbliebenem Tumorrest, großen Tumoren (> 5 cm), Infiltration von Haut, Pektoralisfaszie oder -muskulatur (T4) oder bei Befall von axillären Lymphknoten (mehr als 3) bzw. anderer LK-Regionen.

Der klinische Nutzen der Radiotherapie des lokoregionalen Lymphabflusses ist bislang unzureichend validiert. Bei der individuellen Entscheidung über eine Bestrahlung der Axilla ist sorgfältig zwischen dem Risiko eines lokoregionalen Rezidivs und der Gefahr einer erhöhten Morbidität (z.B. Armlymphödem) abzuwägen. Im Allgemeinen wird die Axilla nach typischer Lymphadenektomie nicht bestrahlt. Eine Radiatio ist bei ausgedehntem Axillabefall mit Kapseldurchbruch oder einer Lymphangiosis carcinomatosa im Fettgewebe oder nach unzureichender Entfernung befallener axillärer Lymphknoten indiziert [127-129].

2.6.3 Systemische Therapien

Durch lokale Radikalität bei der chirurgischen Behandlung ist die durch die Metastasierung bestimmte Prognose nicht zu verbessern. Die Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialist Cooperative Group (EBCTCG) konnte zeigen, dass durch eine adjuvante Therapie in Form einer zytotoxischen Chemotherapie und/ oder einer Hormontherapie sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben in allen Altersgruppen unabhängig vom Lymphknotenstatus verbessert werden kann [130, 131]. Dadurch erhält die adjuvante systemische Behandlung einen hohen Stellenwert. Bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie werden Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Rezeptorstatus, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren zur Risikoeinstufung berücksichtigt. Jedoch bleibt es der individuellen Entscheidung jeder Patientin vorbehalten, ab welchem persönlichen Risiko sie selbst auf eine Therapie verzichtet.

2.6.3.1 Chemotherapie

Die von der Early Breast Cancer Trialist Cooperative Group (EBCTCG) erbrachten Daten zeigten, dass die positiven Effekte einer adjuvanten Chemotherapie auf die Rezidiv- und Sterberisiken am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt sind. Allerdings ist auch ein Nutzen für postmenopausale Frauen zu verzeichnen [132]. Für eine adjuvante Chemotherapie werden analog den Empfehlungen des Tumorzentrums München die in Tabelle 8 genannten Schemata empfohlen. Während bei älteren oder vorbehandelten Patientinnen in einem schlechten Allgemeinzustand auch immer auf das CMF- oder EC-Schema zurückgegriffen werden kann, erfüllt das FEC-Schema den Standard bei nodal-negativen Patientinnen. Bei nodal-positiven Patientinnen wird ein Taxan-basiertes Regime empfohlen (AGO-S3-Leitlinie).

Der Einsatz einer primären (neoadjuvanten) Chemotherapie noch vor einer chirurgischen Intervention bei einem histologisch gesicherten invasiven Mammakarzinom wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen angesehen. Die Hauptzielsetzung dieser Therapiestrategie beinhaltet die Möglichkeit eines so genannten Down-Stagings, d. h. bei initial großen Tumoren (ungünstiger Quotient: Tumor > Brustgröße) durch Verkleinerung des Tumors eine brusterhaltende Operabilität zu erreichen.

Tab. 8: Auswahl der gebräuchlichsten Chemotherapieschemata [1]

Schema	Medikamente	Zyklen
<i>Schemata der ersten Wahl</i>		
FEC bzw. FAC	5-Fluoruracil Epirubicin (oder Doxorubicin) Cyclophosphamid	6 Zyklen
TAC	Docetaxel Adriamycin Cyclophosphamid	4 Zyklen
AC → T bzw. EC → T	Doxorubicin (oder Epirubicin) Cyclophosphamid <i>danach</i> Paclitaxel	4 Zyklen
<i>Schemata der zweiten Wahl</i>		
EC bzw. AC	Epirubicin (oder Doxorubicin) Cyclophosphamid	4 Zyklen
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluoruracil	6 Zyklen
EC → CMF bzw. E → CMF bzw. A → CMF	Epirubicin Cyclophosphamid (oder Epirubicin mono oder Doxorubicin mono) <i>danach</i> Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluoruracil	4 Zyklen <i>danach</i> 4 Zyklen

2.6.3.2 Hormontherapie

Adjuvante Therapiemaßnahmen sind neben der Chemo- und Strahlentherapie vor allem auch medikamentöse Maßnahmen endokriner Art. Die Art der Therapie richtet sich nach dem Menopausen- und Hormonrezeptorstatus. Alle endokrinen Therapiemaßnahmen sind darauf ausgerichtet, die Östrogenproduktion zu unterdrücken oder die Interaktion der Östrogene mit ihren zellulären Rezeptoren zu inhibieren. Der wesentliche aussagende Faktor zur Beurteilung der Ansprechwahrscheinlichkeit einer Hormontherapie ist die Höhe des Östrogen- und Progesteronrezeptorgehaltes der Tumorzellen. Bei der Behandlung des Mammakarzinoms sind verschiedene ablative und additive Hormontherapien effektiv.

Die Ausschaltung der Ovarialfunktion stellt eine wirksame adjuvante Behandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom dar. Die chirurgische Ovariectomie oder Radiomenolyse stellen irreversible Maßnahmen dar, während die Therapie mit GnRH-Analoga den Vorteil der Reversibilität hat. Sie bewirken über eine Verminderung der Gonadotropinausschüttung eine Unterdrückung der ovariellen Östrogenproduktion und somit eine Senkung des Östrogenspiegels. Für Patientinnen in der Postmenopause gilt Tamoxifen als Hormontherapie der ersten Wahl. Es handelt sich dabei um ein nichtsteroidales Antiöstrogen und ein SERM (selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator) der 1. Generation. Es hat eine hohe Affinität zum Östrogenrezeptor und unterdrückt die östradiolspezifische Stimulation des Zellstoffwechsels. Während bei prämenopausalen Frauen die Östrogensynthese hauptsächlich in den Ovarien erfolgt, decken Frauen in der Menopause ihren Östrogenbedarf vorwiegend durch Umwandlung zirkulierender Androgene in Leber, Muskeln oder peripherem Fettgewebe. Das Schlüsselenzym ist dabei die Aromatase: Auch Brustkrebszellen selbst exprimieren Aromatase und können sich somit ihr eigenes Wachstumssubstrat aus Androgenen bilden. Hemmstoffe der Aromatase, so genannte Aromatasehemmer, werden dabei auch therapeutisch eingesetzt.

Die Entscheidung über die Art der adjuvanten endokrinen Therapie ist abhängig vom Menopausenstatus. Für prämenopausale Patientinnen gilt Tamoxifen weiterhin als Standard. Bei postmenopausalen Patientinnen ist der primäre Einsatz eines Aromataseinhibitors gerechtfertigt oder zumindest wird eine sequentielle Therapie (T→AI) empfohlen.

Auch die endokrine Therapie wird im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie eingesetzt. Eine Indikation findet sie insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen, bei denen eine Operation und/oder

Chemotherapie kontraindiziert ist. Eine Übersicht über Einzelsubstanzen der endokrinen Therapie gibt Tabelle 9.

Tab. 9: Übersicht über häufig verwendete Präparate der endokrinen Therapie [1]

Wirksubstanzen (Präparate/Beispiele)
GnRH-Analoga
• Goserelin (Zoladex®)
• Leuprorelin (Enantone-Gyn®)
Antiöstrogene
• Tamoxifen (Nolvadex®)
• Toremifen (Fareston®)
Östrogenrezeptorantagonist
• Fulvestrant (Faslodex®)
Aromatasehemmer
• Anastrozol (Arimidex®)
• Letrozol (Femara®)
• Exemestan (Aromasin®)
Gestagene
• Medroxyprogesteronacetat (Clinovir®)
• Megestrolacetat (Megestat®)

2.6.4 Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen Mammakarzinom [1, 133]

Trotz optimaler Ersttherapie ist bei 40 bis 50 % der Patientinnen mit operablem Mammakarzinom in einem Zeitraum bis zu 20 Jahren mit einem Rückfall zu rechnen. Für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms stehen verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung, die zwar nicht mehr ein kuratives Ziel verfolgen, aber dennoch zu einer guten Palliation und möglicherweise zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen können. Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER-2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.

Ziele einer Therapie mit palliativem Ansatz sind folgende:

- die Erhaltung des beschwerdefreien Zustandes und die Erhaltung des sozialen Umfeldes bei asymptomatischen Patientinnen

- die Wiederherstellung der Beschwerdefreiheit und die Wiedereingliederung in das soziale Umfeld bei Patientinnen mit Symptomen
- die Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität

Zur Verfügung stehen hormonelle Maßnahmen, zytostatische Mono- oder Kombinationstherapien, immunologische Therapien, Strahlentherapie bei isolierten Metastasen und die Behandlung mit Bisphosphonaten bei osteolytischer Skelettmetastasierung.

Wann immer klinisch vertretbar, sollte primär eine endokrine Therapie eingesetzt werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten oder eine isolierte Knochen- oder Weichteilmetastasierung aufweisen, profitieren von einer antihormonellen Behandlung. Bei Patientinnen in der Menopause sind Aromatasehemmer der dritten Generation Medikamente der ersten Wahl. Bei erneutem Fortschreiten des Tumorleidens finden Antiöstrogene, Östrogen-Rezeptor-Antagonisten und schließlich hochdosierte Gestagene ihren Einsatz. Bei prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen wird zunächst durch Gabe von GnRH-Analoga oder durch eine Ovariectomie die Ovarialfunktion ausgeschaltet. Bei progressivem Tumorgeschehen können zusätzlich Antiöstrogene, anschließend Aromatasehemmer der dritten Generation und später auch Gestagene eingesetzt werden.

Nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmöglichkeiten, bei symptomatischer Erkrankung oder bei rascher Tumorprogression ist die Chemotherapie empfohlen. Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe wird keine einheitliche Therapiestrategie für die zytostatische Behandlung vorgegeben. Monochemotherapien weisen zwar im Vergleich zu Polychemotherapien niedrigere Remissionsraten auf, werden aber dennoch wegen ihrer besseren Verträglichkeit und geringeren Rate an Toxizitäten bevorzugt eingesetzt. Erst bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie angezeigt. Gegenwärtig gelten in der Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Anthrazykline, Anthrachinone, Taxane und Vinorelbin. In der Kombinationstherapie werden diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen verabreicht. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombinationen mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. Nach Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen kann mit weiteren Therapiekonzepten ein Ansprechen und eine Linderung von Beschwerden dennoch erzielt werden.

Zudem bestehen beim metastasierten Mammakarzinom immuntherapeutische Ansätze, nämlich in der Verabreichung des humanisierten Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) gegen die extrazelluläre Domäne des membrangebundenen HER-2/neu-Onkoproteins. Der Einsatz ist nur bei Patientinnen indiziert, deren Tumore eine HER-2/neu-Überexpression (HER-2/neu 3+ oder FISH positiv) aufweisen. In Studien konnte ein synergistischer Effekt durch die Kombination des monoklonalen Antikörpers mit einer Chemotherapie, insbesondere mit Paclitaxel nachgewiesen werden [91].

Bereits seit vielen Jahren ist bekannt, dass Bisphosphonate zu einer Verringerung von Knochenkomplikationen bei Tumorerkrankungen führen. Dies gilt insbesondere für das Mammakarzinom, das multiple Myelom und für das Prostatakarzinom. Aufgrund ihrer sehr hohen chemischen Ähnlichkeit zur physiologischen Knochensubstanz werden Bisphosphonate an die Knochenmatrix gebunden. Ihr Haupteffekt besteht in der Hemmung der osteoklastischen Knochenresorption. Klinisch werden durch Bisphosphonate tumorbedingte Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und das Auftreten von Hyperkalzämien signifikant vermindert und eine Progredienz der Skelettmetastasen verzögert. Die zur Verfügung stehenden Wirksubstanzen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tab. 10: Übersicht klinisch relevanter Bisphosphonate

• Clondronat	Bonefos®, Ostac®
• Pamidronat	Aredia®
• Ibandronat	Bondronat®
• Zoledronat	Zometa®

2.7 Rezidiv und Metastasierung

2.7.1 Lokoregionales Rezidiv [1, 112]

Als lokales bzw. lokoregionales Rezidiv wird ein erneutes Auftreten von Tumormanifestationen nach brusterhaltender Therapie in der ipsilateralen Brust und nach Mastektomie im Bereich der ipsilateralen Thoraxwand bzw. der Narben bezeichnet. Bei einem Befall homolateraler axillärer oder infraklavikulärer Lymphknoten spricht man von einem regionalen Rezidiv. Lokalrezidive nach brusterhaltender Verfahren und anschließender Bestrahlung werden in 5-10 % (nach 10 Jahren) beobachtet. Die mediane 5-Jahres-Überlebenszeit beträgt dabei 45-79%. Thoraxwandrezidive nach Mastektomie treten mit einer Häufigkeit von 2-20 % und Rezidive in der Axilla mit einer Häufigkeit von 0,1-8 % auf. Die 5-Jahres-Überlebensraten belaufen sich bei diesen Patientinnen auf 24-78% bzw. 31-77% [134].

Beim Auftreten eines Lokalrezidivs ohne nachweisbare Fernmetastasen besteht noch in 30% die Aussicht auf eine kurative Behandlung ohne die spätere Manifestation einer Fernmetastasierung. Daher besteht die Therapie von Lokalrezidiven in der operativen Intervention und der Bestrahlung. Die lokale Tumorkontrolle kann durch eine simultane Chemotherapie ergänzt werden. Tritt ein Lokalrezidiv in Kombination mit Fernmetastasen auf, treten die Grundsätze für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms in Kraft. Demzufolge haben systemische Therapien (siehe Kapitel 2.6.4.) ergänzt durch lokale Therapien mittels Operation und/oder Strahlentherapie Vorrang.

2.7.2 Fernmetastasierung [1, 112]

Mammakarzinome sind maligne Erkrankungen, die eine große Tendenz zur frühzeitigen Metastasierung über den Lymph- und Blutweg aufweisen. Am häufigsten finden sich Metastasen in Lymphknoten, Lunge, Skelett, Leber, Haut und im ZNS [135]. Mit abnehmender Häufigkeit werden Wirbelkörper, proximaler Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerus befallen. Mit Hilfe der Skelettszintigraphie wird die Ausdehnung der Metastasierung beurteilt. Weitere bildgebende Verfahren (Röntgenuntersuchung, CT, MRT) geben zusätzliche Informationen über suspekte Herde z.B. stabilitätsgefährdete Areale. Sowohl zur lokalen Stabilisierung bzw. Minderung der Frakturgefahr bei Knochenmetastasen als auch zur Schmerzkontrolle stellt die Strahlentherapie eine sehr effektive Therapie dar. Auf die weitere Behandlung der Fernmetastasen wird an dieser Stelle auf Kapitel 2.6.4. verwiesen. Die Basisuntersuchung bei Lebermetastasen ist die Lebersonographie, die allerdings bei Problemen in der Differenzialdiagnostik durch die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie ergänzt wird. Bei Lungenmetastasen gilt die Röntgen-Thorax-Untersuchung als Basisdiagnostik. Ebenso finden auch hier bei speziellen Fragestellungen Kernspintomographie und die Computertomographie ihren Einsatz.

2.8 Nachsorge

Das Risiko, erneut an Brustkrebs zu erkranken, beträgt bei Patientinnen im Durchschnitt ungefähr 25%, bei Patientinnen mit hohem Risiko, d. h. großer Primarius und nodal-positivem Befund sogar 50%. Neunzig Prozent der Rückfälle entstehen in den ersten 5 Jahren nach Operation, wobei 70% der Patientinnen zu diesem Zeitpunkt

bereits symptomatisch und nur 30% noch asymptomatisch sind. Es errechnet sich daher mindestens bis zum zehnten Jahr nach Erstdiagnose eine jährliche Progressionsrate von 5-8% [2, 3].

Aus diesem Grund beginnt die Nachsorge des Mammakarzinoms mit der abgeschlossenen Primärtherapie. Unter der Nachsorge ist nicht nur die Verlaufskontrolle oder Nachbeobachtung der Erkrankung zu verstehen sondern auch eine Unterstützung in der physischen, psychischen sowie in der psychosozialen Rehabilitation. Die symptomorientierte und den individuellen Bedürfnissen der Patientinnen angepasste Nachsorge besteht grundsätzlich aus Anamnese und körperlicher Untersuchung. Die Art und Intervalle der Nachsorge orientieren sich hauptsächlich an der Primärtherapie, gegebenenfalls an etwaigen Therapiefolgen und an Risikofaktoren. Nachdem klinische Studien gezeigt haben, dass intensive Nachsorgeuntersuchungen mit Röntgendiagnostik der Lunge, Skelettszintigraphie und Oberbauchsonographie bei asymptomatischen Patienten keinen Überlebensvorteil erbringen, wird routinemäßig nicht mehr nach Fernmetastasen gesucht [136, 137]. Erst mit dem Auftreten von Beschwerden finden gezielte apparative und laborchemische diagnostische Maßnahmen ihre Anwendung. Eine routinemäßige Bestimmung der Tumormarker wird derzeit nicht empfohlen. Die Dauer der Nachsorgeuntersuchungen ist auf mindestens zehn Jahre ausgelegt, wobei diese allmählich in individuell modifizierte Krebsfrüherkennungsuntersuchungen übergehen. Eine Übersicht über derzeitig empfohlene Nachsorgerichtlinien sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tab. 11: Nachsorgeschema für symptomfreie Frauen nach Brustkrebserkrankung nach [112]

Jahre nach Primärtherapie	1-3 Jahre	4-5 Jahre	≥ 6 Jahre
Anamnese			
Körperliche Untersuchung	3 Monate	6 Monate	jährlich
Aufklärung/Information			
Selbstuntersuchung	monatlich		
Mammographie bei BET			
• Ipsilateral	6 Monate		jährlich
• kontralateral	jährlich		jährlich
Mammographie bei MRM	jährlich		
Weitere Diagnostik Laboruntersuchungen	bei klinischen Verdacht auf Rezidiv/ Metastasen		

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientinnen

In die Studie wurden diejenigen Patientinnen eingeschlossen, die entweder an einem primär metastasierten Mammakarzinom (M1; n=28) erkrankt sind, oder die im Laufe ihrer Brustkrebserkrankung Fernmetastasen (M0; n=119) entwickelten. Dabei wurden die Krankengeschichte und Befunde von insgesamt 147 Patientinnen retrospektiv analysiert, die im Zeitraum Januar 1992 bis Dezember 2004 im Klinikum Großhadern behandelt wurden. Davon befanden sich 71 (48,3%) Patientinnen in der Klinik für Geburts- und Frauenheilkunde und 76 (51,7%) Patientinnen in der Medizinischen Klinik III in Behandlung.

3.1.1 Verteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

3.1.1.1 *pTNM-Klassifikation*

Bei 128 (87,1%) Patientinnen lagen Informationen über die Tumorgöße vor. Dabei hatten 45 (30,6%) Patientinnen einen T1-Tumor. Die meisten Patientinnen (43,5%) wiesen einen Tumor der Größe T2 auf. Mit 12,3% waren Tumoren größer als 5 cm (T3, T4) am seltensten vertreten (Tabelle 12).

Bei 38 (25,9%) Patientinnen konnten keine regionären Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (N0). Sechszundsiebzig (52,4%) Patientinnen zeigten einen Lymphknotenbefall von 1-3 positiven Lymphknoten (N1). Die histologische Untersuchung ergab bei 13 (8,8%) Patientinnen mehr als 4 positive Lymphknoten. Bei 20 (13,8%) Patientinnen wurden die regionären Lymphknoten nicht beurteilt.

Einhundertneunzehn (81,0%) Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ohne Nachweis von Fernmetastasen (M0). Bei 28 (19%) lag ein primär metastasiertes Mammakarzinom vor. Davon waren 5 (17,8%) Patientinnen primär nur ossär, 7 (25,0%) hepatisch und 3 (10,7%) Patientinnen pulmonal metastasiert. Bei 10 (42,8%) Patientinnen konnten mehr als eine Metastasenlokalisation nachgewiesen werden. Die einzelnen Metastasenlokalisationen sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tab. 12: Übersicht über die pTNM-Klassifikation bei Primärdiagnose

Jahr der Primärdiagnose, n (%)	
1977-1987	14 (9,5)
1988-1998	80 (54,4)
1999-2002	53 (36,1)
TumorgroÙe, n (%)	
Tis	1 (0,7)
T1	45 (30,6)
T2	64 (43,5)
T3	12 (8,2)
T4	6 (4,1)
Unbekannt	19 (12,9)
Lymphknotenstatus, n (%)	
N0	38 (25,9)
N1	76 (52,4)
N2	13 (8,8)
Unbekannt	20 (13,6)
Fernmetastasen, n (%)	
M0	119 (81,0)
M1	28 (19,0)
Metastasenlokalisation bei Primärdiagnose, n (%)	
Knochen	5 (17,8)
Knochen + Leber	2 (7,1)
Knochen + Lunge	1 (3,6)
Knochen + Lymphknoten	2 (7,1)
Leber	7 (25,0)
Lunge	3 (10,7)
Lunge + Lymphknoten	1 (3,6)
Lymphknoten	1 (3,6)
Lymphangiosis carcinomatosa	1 (3,6)
Multiple Metastasenlokalisationen (≥ 3)	5 (17,9)

3.1.1.2 Pathomorphologie

Bei 112 (76,2%) Patientinnen war ein invasiv duktales und bei 9 (6,1%) Patientinnen ein invasiv lobuläres Mammakarzinom nachweisbar. Patientinnen mit Sonderformen (3,9%) und Patientinnen mit einem nicht-invasiv intraductalen Mammakarzinom (2,3%) wurden unter ‚andere histologische Typen‘ zusammengefasst. Bei 18 (12,2%) Patientinnen war keine Histologie bekannt.

Bei 124 (84,4%) Patientinnen lag der histopathologische Malignitätsgrad nach den Kriterien von Bloom und Richardson vor. Mäßig und schlecht differenzierte Karzinome waren mit 44,2% bzw. mit 38,1 % am häufigsten vertreten. Gut differenzierte Karzinome waren selten und kamen bei 3 (2,0%) Patientinnen vor. Die Verteilung des histologischen Grading ist in Tabelle 13 dargestellt.

Bei 139 (94,1%) Patientinnen lagen Angaben über den Hormonrezeptorstatus vor. Davon war bei 105 (71,4%) Patientinnen der Östrogenrezeptor und bei 96 (65,3%) Patientinnen der Progesteronrezeptor nach Remmele und Stegner positiv. Mindestens ein Hormonrezeptor wurde bei 114 (77,6%) Patientinnen als positiv gewertet. Keiner der beiden Hormonrezeptoren wurde in 25 (17,0%) Fällen beobachtet.

Der HER-2/neu-Status nach dem immunhistochemischen Prinzip nach DAKO war bei 103 (70,1%) Patientinnen bekannt. Je nach Färbeintensität der Zellmembranen konnte eine schwache (1+) Überexpression bei 8 (5,4%) Patientinnen, eine mäßige (2+) bei 13 (8,8%) und eine starke (3+) Überexpression bei 48 (32,7%) Patientinnen unterschieden werden. Vierunddreißig (23,1%) Patientinnen wiesen keine HER-2/neu-Überexpression auf (Tab. 13).

Tab.13: Übersicht über die Pathomorphologie bei Primärdiagnose (n=147)

Histologische Typen, n (%)	
Invasiv duktal	112 (76,2)
Invasiv lobulär	9 (6,1)
Andere	8 (5,4)
Unbekannt	18 (12,2)
Grading, n (%)	
G1	3 (2,0)
G2	65 (44,2)
G3	56 (38,1)
Unbekannt	23 (15,6)
Hormonrezeptorstatus, n (%)	
ER positiv	105 (71,4)
PR positiv	96 (65,3)
ER/ PR positiv	114 (77,6)
Beide negativ	25 (17,0)
Unbekannt	8 (5,9)
HER-2/neu-status, n (%)	
3+	48 (32,7)
2+	13 (8,8)
1+	8 (5,4)
Negativ	34 (23,1)
Unbekannt	44 (29,9)

3.1.1.3 Altersverteilung

Das mittlere Alter aller Patientinnen (n=147) bei Primärdiagnose betrug $51,9 \pm 11,4$ Jahre, der Median lag bei 51,7 Jahren, wobei die jüngste Patientin 24 und die älteste Patientin 84 Jahre alt waren. Eine genauere Übersicht über die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen M0 und M1 liefert Tabelle 14.

Tab. 14: Altersverteilung der Patientinnen (n=147)

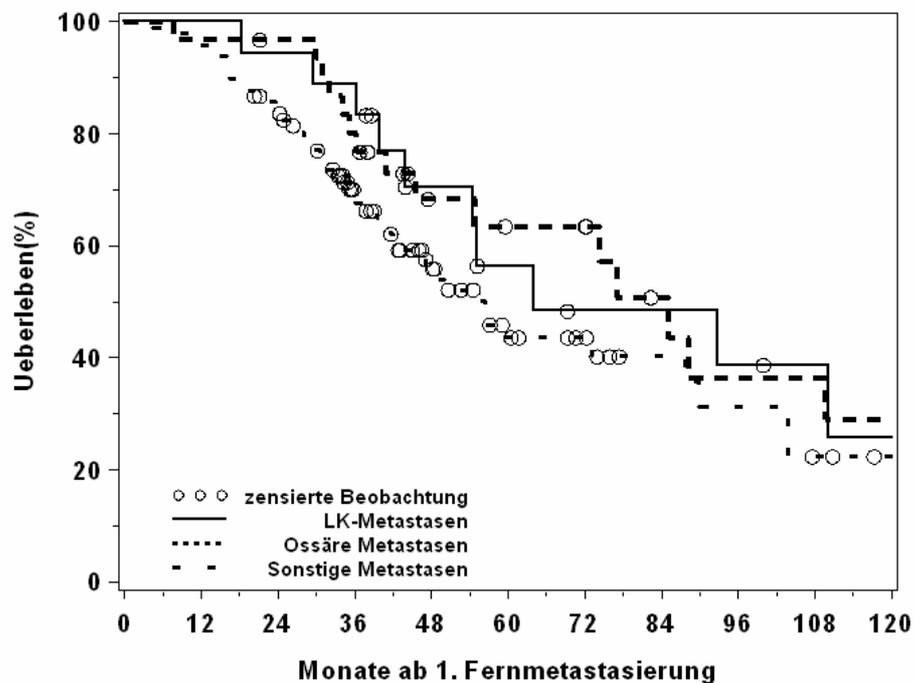
	n	Median (Jahre)	Mittelwert x (Jahre)	Standardabweichung (Jahre)
M0	119	51,5	51,0	10,2
M1	28	57,3	55,9	15,1
M0 + M1	147	51,7	51,9	11,4

3.1.1.4 Todesfälle und Überleben

Von 147 Patientinnen sind im Laufe der Studie insgesamt 77 (52,4%) verstorben. Davon starben 73 an den Folgen der malignen Grunderkrankung. Eine Patientin wies eine Todesursache auf, die nicht auf das Mammakarzinom zurückzuführen war. Bei drei Patientinnen konnten die Ursachen nicht zweifelsfrei festgelegt werden.

Nach dem Kaplan-Meier-Schätzer beläuft sich die mediane Überlebenszeit für alle Patientinnen (n=147) ab dem Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung auf 59 Monate. Betrachtet man die Patientinnen mit einer isolierten Skelettmetastasierung und mit einer isolierten Lymphknotenmetastasierung getrennt von den Patientinnen mit viszerale Metastasen, so ergibt sich für die erst genannte Patientengruppe eine mediane Überlebenszeit von 85 Monaten, für die zweit genannte eine mediane Überlebenszeit von 64 Monaten. Fünfzig Prozent der Patientinnen mit viszerale Metastasen leben noch nach 56 Monaten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen ergab sich dabei jedoch nicht. Abbildung 1 zeigt die Überlebenskurven der einzelnen Patientengruppen seit Diagnose der ersten Fernmetastasierung (M0 und M1).

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve seit Beginn der ersten Fernmetastasierung (n=147)



3.1.1.5 Adjuvante Therapien

Zweiundzwanzig der M0-Patientinnen (18,5%) erhielten keine adjuvante Therapie. Einer alleinigen adjuvanten hormonellen Behandlung unterzogen sich 12 (10,1%), einer alleinigen zytostatischen 24 (20,2%) und einer alleinigen Strahlentherapie 19 (16,0%) Patientinnen. Eine Kombination aus einer Hormon- und Chemotherapie bekamen 10 (8,4%) Patientinnen, diese zusätzlich kombiniert mit einer Strahlentherapie erhielten 12 (10,1%) Patientinnen. Eine Radiotherapie gefolgt von einer antihormonellen Therapie erhielten 8 (6,7%) Patientinnen. Zehn Patientinnen (8,4%) wurden zuerst mit Zytostatika behandelt und im Anschluss daran wurde die adjuvante Behandlung mit einer Radiatio komplementiert. Zwei Patientinnen (1,7%) erhielten Regime, die Kombinationen eines Bisphosphonates und einer Chemotherapie und entweder eine Radiatio oder eine Hormontherapie beinhalteten. Die Verteilung der adjuvanten Therapieformen ist in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tab. 15: Übersicht der adjuvanten Therapien

Therapieformen	n	%
keine	22	18,5
Hormontherapie	12	10,1
Chemotherapie	24	20,2
Strahlentherapie	19	16,0
Chemotherapie + Hormontherapie	10	8,4
Chemotherapie + Hormontherapie + Strahlentherapie	12	10,1
Strahlentherapie + Hormontherapie	8	6,7
Chemotherapie + Strahlentherapie	10	8,4
Chemotherapie + Strahlentherapie + Bisphosphonat	1	0,8
Chemotherapie + Hormontherapie + Bisphosphonat	1	0,8

3.1.1.6 Rezidivierung

Die mediane rezidivfreie Zeit (Lokalrezidiv/Fernmetastasierung) nach Primärdiagnose betrug 37,9 Monate (2,0-246). Der Zeitraum bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen ergab 44,4 Monate (2,0-288,6) Das mediane progressionsfreie Intervall der primär metastasierten Patientinnen (M1) betrug 14,8 Monate (1,2-88,9).

Zu Beginn der Metastasierung zeigten 23 (19,3%) Patientinnen nur Skelettmetastasen, 22 (18,5%) nur Lebermetastasen, 4 (3,4%) Patientinnen nur Lungenmetastasen, 15 (12,6%) nur Lymphknotenmetastasen und 21 (17,7%) entwickelten ein Lokalrezidiv. Bei 28 (15,1%) Patientinnen konnten mehr als eine Metastasenlokalisierung nachgewiesen werden. Die einzelnen Metastasenlokalisationen sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tab. 16: Übersicht über die Metastasenlokalisierung der primär nicht metastasierten Patientinnen (n=119)

Metastasenlokalisierung	n	%
Knochen	23	19,3
Knochen + Leber	5	4,2
Knochen + Lunge	1	0,8
Knochen + Lymphknoten	2	1,7
Leber	22	18,5
Leber + Lunge	2	1,7
Lunge	4	3,4
Lunge + Lymphknoten	3	2,5
Lymphknoten	15	12,6
Sonstige	6	5,0
Multiple Lokalisationen (>3)	15	12,6
Lokalrezidiv	21	17,7

3.1.1.7 Therapien seit der ersten Fernmetastasierung

Bei Auftreten einer Metastasierung erhielten alle Patientinnen eine systemische Therapie. Diese beinhaltete entweder eine Chemo-, eine Hormon-, eine Herceptin®- und/ oder eine Bisphosphonattherapie. Aufgrund wechselnder Therapieregime unterzogen sich 112 Patientinnen mehr als einer Chemotherapie. Zwei verschiedene chemotherapeutische Behandlungen erhielten 22 (16,7%) Patientinnen, 3 verschiedene 31 (23,5%) Patientinnen und 4 verschiedene 24 (18,2%) Patientinnen. Mit mindestens 5 differenten Chemotherapieregimen wurden insgesamt 35 (26,5%) Patientinnen behandelt. Fünfzehn (9,5%) Patientinnen wurden nicht mit Zytostatika therapiert.

Einer antihormonellen Therapie unterzogen sich insgesamt 111 (75,5%) Patientinnen. Davon erhielten 78 (70,3%) Patientinnen mehr als ein Hormonpräparat. Dreißig (27,0%) wurden mit zwei und 25 (22,5%) Patientinnen mit drei verschiedenen endokrinen Therapieformen therapiert. Bei 23 (20,7%) Patientinnen wurde die antihormonelle Therapie mindestens viermal umgestellt.

Eine Immuntherapie mit Herceptin® erhielten insgesamt 60 (40,8%) und eine Bisphosphonattherapie 92 (62,6%) Patientinnen. Eine Übersicht über die einzelnen Therapiekombinationen ist in Tabelle 17 aufgeführt.

Tab. 17: Übersicht über die Therapien seit erster Fernmetastasierung (n=147)

Therapieformen	n	%
Chemotherapien	132	
Anzahl = 1	20	15,2
Anzahl = 2	22	16,7
Anzahl = 3	31	23,5
Anzahl = 4	24	18,2
Anzahl ≥ 5	35	26,4
Hormontherapien	111	
Anzahl = 1	33	29,7
Anzahl = 2	30	27,0
Anzahl = 3	25	22,5
Anzahl = 4	14	12,6
Anzahl ≥ 5	9	8,2
Herceptin®-Therapie	60	40,8
Bisphosphonattherapie	92	62,6

3.1.1.8 Teilkollektiv für die Beurteilung der Therapieeffizienz unter palliativer Chemotherapie

Für die Auswertung der Therapieeffizienzkontrolle wurde das Patientenkollektiv selektiert. Als erstes Auswahlkriterium galt die Notwendigkeit einer Chemotherapie im metastasierten Stadium der Erkrankung. Zusätzlich wurden ein prätherapeutischer Ausgangswert (max. 30 Tage vor Therapiebeginn), ein 1. Zwischenwert (20-30 Tage nach Therapiebeginn) und ein 2. Zwischenwert (40-60 Tage nach Therapiebeginn) gefordert. Eine radiologische Verlaufskontrolle (Staging) durfte nicht später als 185 Tage nach Therapiebeginn erfolgen (Abb.2). Der Tumormarkerwert zu diesem Staging (Stagingwert) konnte auch identisch mit dem 2. Zwischenwert sein. Um den 2. Zwischenwert vom Stagingwert unterscheiden zu können, musste ein Abstand von mindestens 20 Tagen zwischen beiden bestehen. Dadurch wurden insgesamt 70

(47,6%) Patientinnen ausgeschlossen, wobei der prätherapeutische Wert bei 9, der 1. Zwischenwert bei 33 und der 2. Zwischenwert bei 6 Patientinnen fehlte. Weiterhin wurden 6 Patientinnen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da bei ihnen die radiologische Verlaufskontrolle nicht innerhalb von 6 Monaten durchgeführt wurde. Außerdem konnten 16 Patienten nicht miteinbezogen werden, da sie sich zum Zeitpunkt der Auswertung keiner Chemotherapie unterzogen (Abb.3). Wenn mehrere Chemotherapieverläufe die eben aufgeführten Kriterien erfüllten, wurde nur der erste Therapieverlauf gewertet. Somit ging jede Patientin nur einmal in diese Auswertung ein. Eine genaue Patientencharakteristik aufgegliedert je nach Therapieansprechen der beobachteten Chemotherapie gibt Tabelle 18 wieder.

Abb.2: Schema der gewählten Zeitintervalle

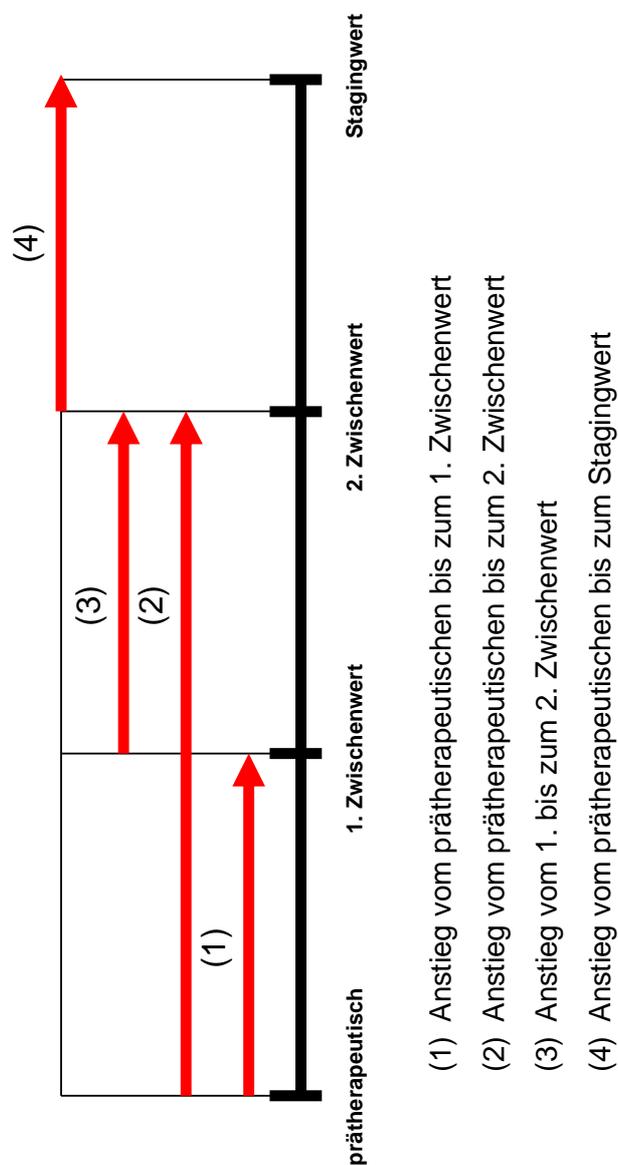
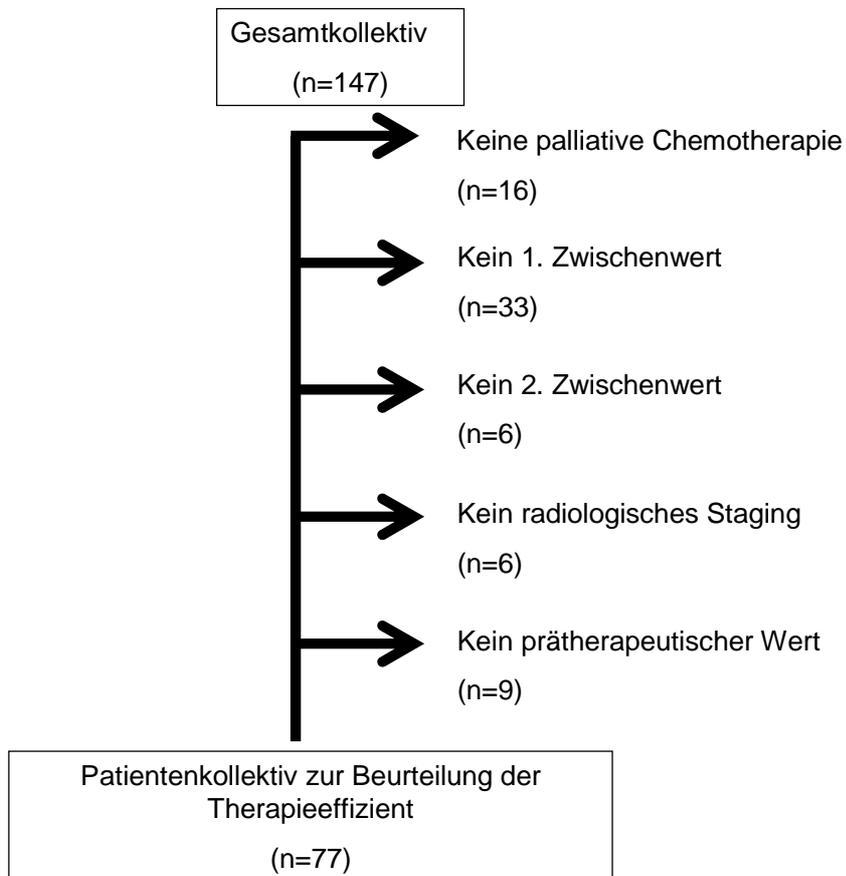


Abb.3: Zusammenfassung der Ausschlusskriterien bezüglich der Therapieeffizienz



Tab. 18: Übersicht des Teilkollektivs unter palliativer Chemotherapie (n=77)

Charakteristika	Patientenkollektiv eingeteilt nach dem radiologischen Ansprechen		
	PD-Gruppe N=37	SD-Gruppe N=21	REM-Gruppe N=19
Vorthérapien (n=77)			
Keine	12 (32,4)	11 (52,4)	10 (52,6)
1	10 (27,0)	3 (14,3)	4 (21,1)
2	8 (21,6)	4 (19,0)	4 (21,1)
3	4 (10,8)	2 (9,5)	1 (5,2)
> 3	3 (8,1)	1 (4,8)	0 (0)
Hormonrezeptorstatus			
ER und/oder PR positiv	30 (81,1)	15 (79,0)	16 (84,2)
Beide negativ	7 (18,9)	4 (21,0)	3 (15,8)
Unbekannt			
HER2/neu-Status			
HER2 -	10 (35,7)	7 (50,0)	4 (25,0)
HER2 1+	3 (10,7)	0 (0)	3 (18,8)
HER2 2+	3 (10,7)	1 (7,1)	2 (12,5)
HER2 3+	12 (42,9)	6 (42,9)	7 (43,7)
Unbekannt			

Alle 77 Patientinnen unterzogen sich mindestens einer palliativen Chemotherapie, wobei 33 (42,9%) Patientinnen zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine palliative Chemotherapie erhalten hatten. Die restlichen 44 (57,1%) Patientinnen waren bereits vorthérapiert. Bei 17 (22,1%) Patientinnen wurden somit die Secondline-Therapie, bei 16 (20,8%) Patientinnen die Thirdline- und bei 7 (9,1%) Patientinnen die Fourthline-Therapie ausgewertet. Es hatten sich insgesamt 4 (5,2%) Patientinnen mehr als 4 Chemotherapien zum Zeitpunkt der Auswertung unterzogen. In Tabelle 19 sind die Chemotherapiekombinationen der 77 Patientinnen, dargestellt.

Tab. 19: Überblick über die Art der palliativen Chemotherapien (n=77)

Substanzen	Anzahl (%)
Monochemotherapien	49 (63,6)
• <i>Anthrazykline</i>	10 (13,0)
Doxorubicin	2 (2,6)
Epirubicin	3 (3,9)
Mitoxantron	6 (7,8)
• <i>Taxane</i>	14 (18,2)
Docetaxel	11 (14,3)
Paclitaxel	3 (3,9)
• <i>Vinka-Alkaloid</i>	14 (18,2)
Vinorelbin	
• <i>Antimetabolite</i>	10 (13,0)
Capecitabin	9 (11,7)
Gemcitabin	1 (1,3)
Polychemotherapien	28 (36,4)
• CMF	7 (9,1)
• FEC	1 (1,3)
• EC	4 (5,2)
• ET	3 (3,9)
• AT	1 (1,3)
• Gemcitabin/Cisplatin	5 (6,5)
• Gemcitabin/Carboplatin	1 (1,3)
• Gemcitabin/Vinorelbin	1 (1,3)
• Vinorelbin/Mitomycin C	2 (2,6)
• Docetaxel/Capecitabin	1 (1,3)

3.2 Tumormarkerbestimmungen

In der Studie wurden sowohl retrospektive Daten als auch prospektive Daten erhoben. Zwischen Januar 2002 und September 2003 wurden die Blutentnahmen vor Beginn einer palliativen Chemotherapie, während der Chemotherapie (möglichst im Abstand von 3 bis 4 Wochen) und zum Zeitpunkt des radiologischen Stagings getätigt. Nach Möglichkeit wurde diese zusätzliche Blutentnahme (Serumröhrchen) durch den behandelnden Arzt mit ohnehin anfallenden Routineabnahmen zusammengelegt. Zusätzliche Tumormarkerbestimmungen waren im Ermessen des behandelnden Arztes. Auf die Festlegung der Blutabnahmeintervalle vor Januar 2002 und nach September 2003 konnte kein Einfluss genommen werden. Diese Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten erhoben.

3.2.1 Carcinoembryonales Antigen (CEA) [138]

Die CEA-Werte wurden im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern mit Hilfe des AxSYM® (Abbott Laboratories, Chicago, USA) bestimmt. Dieser Test beruht auf dem Prinzip des Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA). Dabei werden die zu untersuchende Probe und die mit Anti-CEA beschichtete Mikropartikel inkubiert. Das in der Probe enthaltene CEA wird an die Mikropartikel gebunden und ein Antigen-Antikörper-Komplex entsteht. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf die Matrix überführt und die Mikropartikel werden irreversibel gebunden. Durch Waschen der Matrix wird das ungebundene Material entfernt. Nach Pipettieren des Konjugats aus Anti-CEA und alkalischer Phosphatase bindet dieses an den Antigen-Antikörper-Komplex. Nach einem zweiten Waschgang wird das Substrat, 4-Methylumbelliferyl-Phosphat, zugegeben und das fluoreszierende Produkt optisch gemessen. Die Intra- und Interassay-Varianz lag innerhalb der geforderten Grenzen von < 5% bzw. < 10%.

3.2.2 Carbohydrates Antigen (CA 15-3) [139]

Für die Bestimmung der CA 15-3- Werte wurde im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der ElektroChemilumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) verwendet. Der Test erfolgt nach dem zweiseitigen Festphasenprinzip (Sandwich-Prinzip). Das in der Probe zu bestimmende Antigen bildet mit einem monoklonalem Antikörper und mit einem Ruthenium-Komplex markiertem monoklonalen CA 15-3 spezifischen Antikörper einen Sandwich-Komplex.

Durch Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird danach in die Messzelle überführt und es kommt durch magnetische Wirkung zu einer Fixierung der Mikropartikel. Nach Entfernung der ungebundenen Substanzen mittels ProCell wird durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

3.3 Radiologische Evaluation der Therapieeffizienz

Bildgebende Untersuchungen (Sonographie, Röntgen, CT, MRT, Szintigraphie) wurden zumindest vor Beginn und nach Ende der Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie oder Immunotherapie) durchgeführt, zusätzlich nach Möglichkeit in regelmäßigen Abständen während der laufenden Therapie (nach 2 bis 3 Monaten). Über die Durchführung der jeweiligen Untersuchungen entschied der behandelnde Arzt. Das therapeutische Ansprechen wurde nach den WHO-Standards (Tabelle 20) eingeteilt in Patientinnen mit Remission (partielle und komplette Remission), Stable Disease und Progression der Erkrankung.

Tab.20: Remissionsdefinition bei soliden Tumoren (nach WHO [140])

Remissionsstatus		Messbarer Tumor	Skelettmetastasen	Nichtmessbarer Tumor
Komplette Remission	CR	Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumorparameter für ≥ 4 Wochen	Vollständige Rückbildung aller ossärer Tumorbefunde für ≥ 4 Wochen	Vollständige Rückbildung aller Tumorsymptome/parameter für ≥ 4 Wochen
Partielle Remission	PR	Größe aller messbaren Tumorparameter im Vgl. zur Ausgangsgröße $\leq 50\%$ für ≥ 4 Wochen	Größenabnahme/Rekalzifizierung osteolytischer Läsionen bzw. Dichteabnahme osteoblastischer Läsionen für ≥ 4 Wochen	Tumorsymptome/parameter im Vgl. zum Ausgangsbefund $\leq 50\%$ für ≥ 4 Wochen, kein Auftreten neuer Metastasen, keine Zunahme von Tumorsymptomen/parametern anderer Art
Tumorstillstand = Stable Disease	SD	Größe aller messbaren Tumorparameter im Vgl. zur Ausgangsgröße 50-125% für ≥ 4 Wochen, kein Auftreten neuer Metastasen, keine Tumorprogression	Unveränderter Befund osteolytischer bzw. osteoblastischer Läsionen für ≥ 4 Wochen	Tumorsymptome/parameter im Vgl. zum Ausgangsbefund 50-125% für ≥ 4 Wochen, kein Auftreten neuer Metastasen, keine Zunahme von Tumorsymptomen/parametern anderer Art
Progression Progressive Disease	= PD	Größe aller messbaren Tumorparameter im Vgl. zur Ausgangsgröße $\geq 125\%$, Auftreten neuer Metastasen	Größenzunahme osteolytischer bzw. osteoblastischer Herde um $\geq 25\%$, Auftreten neuer Läsionen	Tumorsymptome/parameter im Vgl. zum Ausgangsbefund $\geq 125\%$ für, Auftreten neuer Metastasen, Auftreten neuer Tumorsymptome/parameter

3.4 Statistik

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

3.4.1 Werteverteilung in Abhängigkeit der vorangegangenen Rezidive/ Metastasierungen

Alle Patientinnen zum Zeitpunkt ‚Progressive Disease (PD)‘ mit einem CEA- und CA 15-3-Wert vor Beginn einer Therapie wurden betrachtet. Dabei war es möglich, dass Patientinnen mehrfach in die Auswertung eingingen. Als 1. PD wurde der erste Zeitpunkt einer Fernmetastasierung gewertet. Kam es bei einer Patientin zu einem erneuten Progress der bekannten Metastasen oder zu einer weiteren Metastasenlokalisation, so wurde dieser Zeitpunkt als 2. PD gewertet, der nächste Progress als 3. PD, usw.. In die Auswertung für die verschiedenen Tumormarker-Wertelagen in Abhängigkeit zur Anzahl der vorausgegangenen Rezidive/ Metastasen (PD) gingen 119 (81,0%) Patientinnen ein. Die 28 (19,0%) Patientinnen mit Fernmetastasen bei Primärdiagnose wurden bei dieser Auswertung ausgeschlossen.

Es erfolgte eine Darstellung als Median und Quartile der prätherapeutischen Werte in Abhängigkeit von der Anzahl der vorausgegangenen Ereignisse ‚Progressive Disease (PD)‘. Grafisch wurden Boxplots (Median, Quartile, und 10. bzw. 90. Perzentile, sowie Extremwerte als Punkte) dargestellt. Außerdem wurde die Sensitivität, d.h. die Anzahl der Patientinnen, die einen Tumormarkerwert über dem Cut-off von 2.5 ng/ml für CEA und 23.2 U/ml für CA 15-3 (95. Perzentile gesunder Individuen; im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern erhoben) zeigten, berechnet.

Für Signifikanzprüfungen wurde die SAS-Prozedur GLM verwendet. Die Abhängigkeit der Tumormarkerwerte von der Anzahl der vorausgegangenen Ereignisse (PD) wurde auf einen linearen Trend geprüft. Die Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation wurde erst mittels Gesamtvarianzanalyse getestet und anschließend wurden die einzelnen Untergruppen nach der Methode von Tukey miteinander verglichen. Die Tumormarkerwerte wurden vorher in Ränge transformiert.

3.4.2 Werteverteilung in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation

Für den Vergleich der Wertelagen in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation wurden 57 (38,8%) Patientinnen ausgewertet. Neunzig (61,2%) Patientinnen wurden dabei

ausgeschlossen, da diese eine multiple Fernmetastasierung aufwiesen und davon 12 Patientinnen, die nebst der Fernmetastasierung auch noch an einem Lokalrezidiv erkrankten.

3.4.3 Tumormarker im Verlauf als Kriterium der Therapieeffizienz unter palliativer Chemotherapie

Es wurde ein Anstieg bzw. ein Abfall in % vom prätherapeutischen Wert zum 1. Zwischenwert, vom prätherapeutischen Wert zum 2. Zwischenwert, vom prätherapeutischen Wert zum Stagingwert, vom 1. Zwischenwert zum 2. Zwischenwert und vom 2. Zwischenwert zum Stagingwert berechnet. Zusätzlich wurde der Anstieg/Tag (Anstiegssteilheit) vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert und der Anstieg/Tag vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert berechnet. Die Ergebnisse wurden graphisch als Median und Quartile (Werte zu den 4 verschiedenen Zeitpunkten und 5 Anstiege), sowie teilweise als Boxplots, getrennt für die 3 Gruppen nach dem therapeutischen Ansprechen dargestellt. Bei der Signifikanzprüfung wurde zuerst die Progressionsgruppe gegen die Remissionsgruppe getestet. Ergab sich dabei ein signifikanter Unterschied, so wurde zusätzlich die Progressionsgruppe gegen die Stable Disease-Gruppe und die Stable Disease-Gruppe gegen die Remissionsgruppe getestet. Als Test fand dabei die SAS-Prozedur PROC MULTTEST (P Werte stepdownbonferroni) seine Anwendung.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Anstieg bzw. ein Abfall $\geq 25\%$ als signifikante Änderung in einem der beiden Tumormarker betrachtet. Dabei wurde auf Angaben in der Literatur zurückgegriffen [36, 141, 142]. Ob diese Anstiege bzw. Abfälle statistisch signifikant zwischen der Progressionsgruppe und der Gruppe der Patientinnen mit Remission oder Status idem trennen, wurde mittels χ^2 -Test geprüft. Durch die gleichzeitige Bewertung 25%iger Anstiege bzw. Abfälle und der Änderung der Anstiegssteilheit wurden Kriterien zur Befundinterpretation aufgestellt. Zusätzlich wurden für diese Kriterien die Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Tumormarkerverteilung

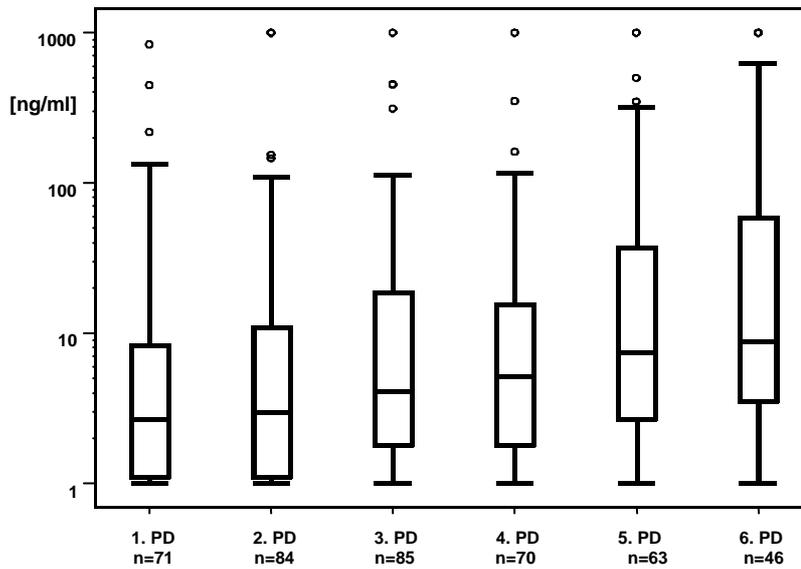
4.1.1 Werteverteilung von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der vorausgegangenen Rezidive/ Metastasierungen

Es wurden alle Patientinnen nach der Anzahl der vorausgegangenen Rezidive und/ oder Metastasierungen („Progressive disease“ PD) eingeteilt. Die Untergruppen wurden anschließend hinsichtlich ihrer verschiedenen Wertelagen untersucht. Dabei zeigte sich ein Ansteigen sowohl der Mediane von CEA als auch der Mediane von CA 15-3. Patientinnen, die zum ersten Mal nach der Primärdiagnose einen Progress ihrer Grunderkrankung erlitten, zeigten einen medianen CEA-Wert von 2,7 ng/ml. Patientinnen, die mehrmals im Laufe ihrer Erkrankung progredient geworden sind, hatten höhere Wertelagen. Zum Beispiel wiesen Patientinnen nach dem fünften klinischen Progress ihrer Grunderkrankung (5. PD) einen CEA-Wert von 7,4 ng/ml. Die Verteilung der einzelnen Wertelagen für CEA in Relation zur Anzahl der vorausgegangenen klinischen Rezidive und/ oder Metastasierungen ist in Tabelle 21 und Abbildung 4 dargestellt.

Tab. 21: Werteverteilung von CEA in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)

CEA [ng/ml]	1. PD n=71	2. PD n=84	3. PD n=85	4. PD n=70	5. PD n=63	6. PD n=46
25. Perzentile	1,1	1,1	1,8	2,2	2,7	3,4
Median	2,7	2,9	4,1	5,8	7,6	8,8
75. Perzentile	8,3	10,8	18,6	19,5	37,2	75,2

Abb. 4: Wertelagen von CEA in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD) (p für Trend < 0,0001)

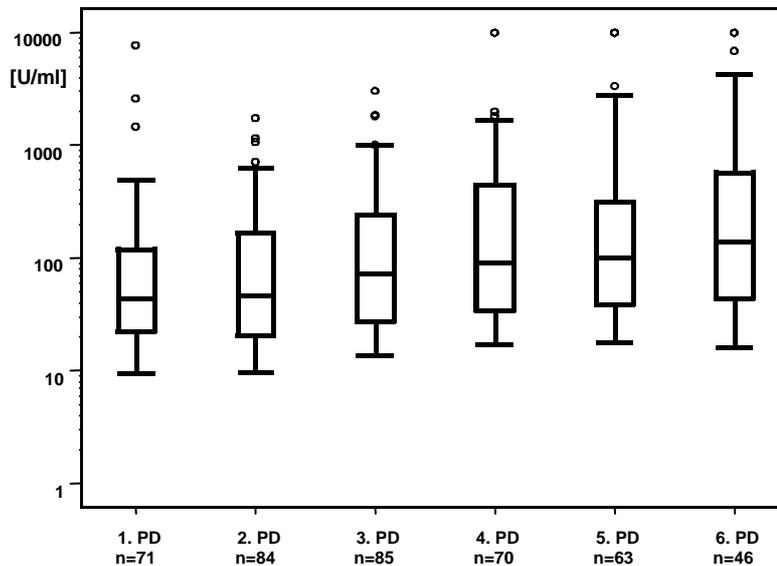


Der Medianwert für CA 15-3 in Relation zu der Anzahl der vorausgegangenen klinischen Rezidive und/ oder Metastasierungen verhält sich ebenso wie der Median von CEA. Auch hier konnten höhere Wertelagen mit Zunahme der Ereigniszahl verzeichnet werden. Patientinnen, die nach Primärdiagnose erstmals Fernmetastasen entwickelten, wiesen einen niedrigeren Median von CA 15-3 (43,8 U/ml) im Vergleich zu Patientinnen auf, die zum fünften Mal einen Progress ihrer Grunderkrankung erlitten (102 U/ml). Eine Zusammenfassung der einzelnen Wertelagen für CA 15-3 in Relation zur Anzahl der klinischen Progression gibt Tabelle 22 und Abbildung 5.

Tab. 22: Werteverteilung von CA 15-3 in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)

CA 15-3 [U/ml]	1. PD n=71	2. PD n=84	3. PD n=85	4. PD n=70	5. PD n=63	6. PD n=46
25. Perzentile	22,2	20,9	27,3	35,5	39,1	41,7
Median	43,8	45,6	71,5	94,0	102,0	135,5
75. Perzentile	120,0	190,9	228,2	395,0	334,0	572,0

Abb. 5: Wertelagen von CA 15-3 in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD) (p für Trend < 0,0001)



4.1.2 Sensitivität von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)

Bei einer 95%igen Spezifität (Cut-off für CEA 2,5 ng/ml) liegt die Sensitivität in der Erkennung einer Fernmetastasierung bei 53,5%. Mit steigender Anzahl der klinischen Ereignisse Progression (PD) steigt die Sensitivität bis 80,4%. Auch für CA 15-3 konnten ähnliche Verhältnisse erreicht werden. Bei einer 95%igen Spezifität (Cut-off für CA 15-3 23,2 U/ml) liegt die Sensitivität bei erstmaligem Progress der Grunderkrankung bei 71,8% und bei mehrmaligem Fortschreiten der Erkrankung bei bis zu 95,7%. Durch den kombinierten Einsatz von CEA und CA 15-3 ist bei einer Spezifität von 95% (gegenüber gesunder Individuen) in der Diagnostik der Fernmetastasierung eine Sensitivität von 80,3% bis 95,7% zu erzielen. Bezüglich der ‚Tumormarker-negativen‘ Patientinnen konnte ebenfalls durch die Kombination beider Tumormarker die Anzahl verringert werden. Nach sechs klinischen Ereignissen ‚PD‘ waren nur noch 4,4% der Patientinnen sowohl CEA- als CA 15-3-negativ. Einen genauen Überblick gibt Tabelle 23.

Tab. 23: Sensitivität der alleinigen und kombinierten Bestimmung von CEA und CA 15-3 bei einer 95%igen Spezifität in Relation der klinischen Progressionen (PD)

Anzahl der klinischen Progressionen (PD)	Sensitivität (%) von CEA und CA 15-3 bei einer 95%igen Spezifität gegenüber gesunden Individuen		
	CEA	CA 15-3	CEA/ CA 15-3
1. PD (n=71)	53,5	71,8	80,3
2. PD (n=84)	53,6	70,3	81,2
3. PD (n=85)	63,5	81,2	84,7
4. PD (n=70)	71,4	88,6	95,7
5. PD (n=63)	79,4	88,9	95,2
6. PD (n=46)	80,4	87,0	95,7

4.1.3 Werteverteilung von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation

Wie bereits in Abschnitt 3.1.1.1 und 3.1.1.6 erwähnt wurde, zeigten nur 66 (44,9%) Patientinnen zu Beginn der Metastasierung eine solitäre Metastasenlokalisation. Neunundfünfzig Patientinnen wiesen mehr als eine Lokalisation auf. Da nicht bei allen Patientinnen zu Beginn der Metastasierung Werte vorlagen, gingen nur insgesamt 51 (34,7%) Patientinnen in diese Auswertung ein. Die ossär metastasierten Patientinnen (n=17) hatten im Vergleich zu den hepatisch metastasierten (n=17), den pulmonal metastasierten (n=8) und auch zu den lymphogen metastasierten (n=9) Patientinnen einen höheren CA 15-3-Wert, nämlich von 110,2 U/ml. Dabei unterschieden sich sowohl die Patientinnen mit Lebermetastasen als auch die Patientinnen mit Skelettmastasen signifikant ($p < 0,05$) von den Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen. Bezüglich des CEA-Wertes hatten die Patientinnen mit Lebermetastasen die höchsten Werte, nämlich von 4,3 ng/ml (Median), wobei dies kein Signifikanzniveau erreichte. Die Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen setzten weder CEA noch CA 15-3 im Median vermehrt frei. Diese blieben innerhalb unseres Referenzbereiches von 3 ng/ml für CEA und von 25 U/ml für CA 15-3. Eine Übersicht der einzelnen Wertelagen geben sowohl Tabelle 24 und 25 als auch Abbildung 6 bis 9.

Tab. 24: Werteverteilung von CEA in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung (n=51) ($p_{\text{Gesamtvarianzanalyse}} = 0,056$)

CEA [ng/ml]	Ossär n=17	Hepatisch n=17	Pulmonal n=8	Lymphogen n=9
25. Perzentile	1,8	1,5	1,0	1,0
Median	2,8	4,3	1,5	1,0
75. Perzentile	9,9	11,4	3,2	3,0

Abb. 6: CEA-Verteilung (Median) in Relation zur Metastasenlokalisierung (n=51)

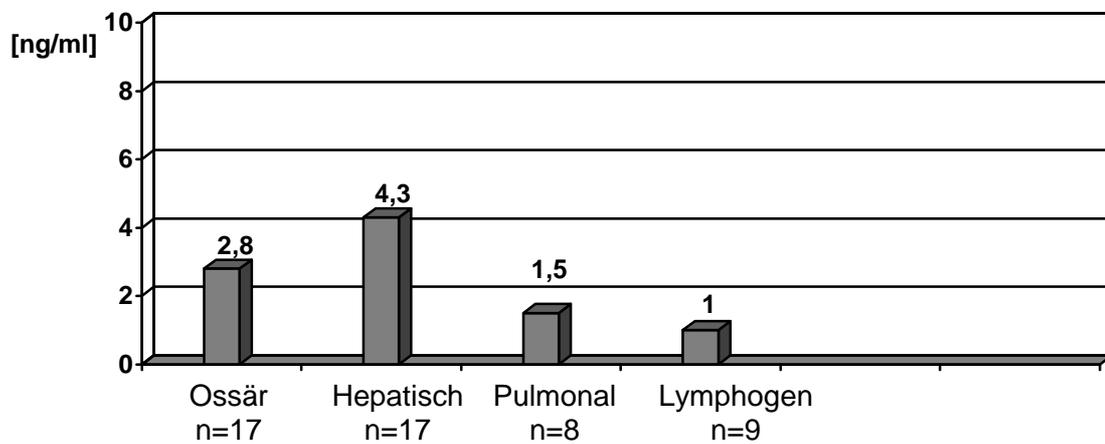
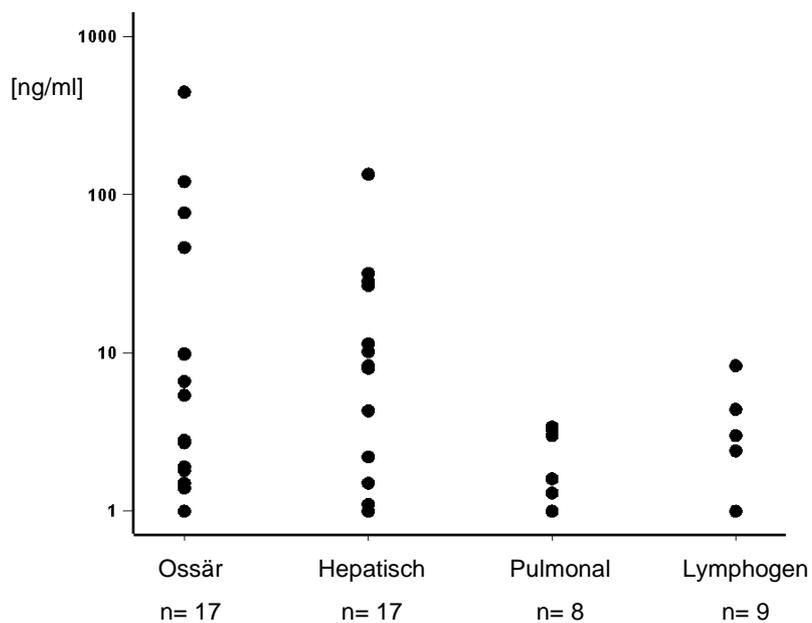


Abb. 7: CEA -Verteilung in Relation zur Metastasenlokalisierung (n=51)



Tab. 25: Werteverteilung von CA15-3 in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung (n=51) ($p_{\text{Gesamtvarianzanalyse}} < 0,001$)

CA 15-3 [U/ml]	Ossär n=17	Hepatisch n=17	Pulmonal n=8	Lymphogen n=9
25. Perzentile	31,9	43,8	26,2	16,8
Median	110,2	97,3	40,2	20,2
75. Perzentile	190,1	159,9	48,4	41,0

Abb. 8: CA 15-3-Verteilung (Median) in Relation zur Metastasenlokalisation (n=51)

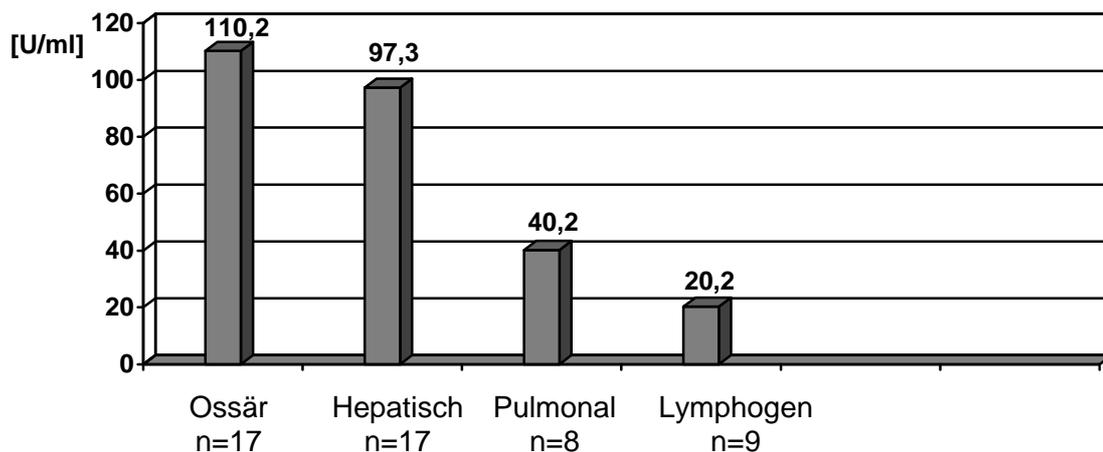
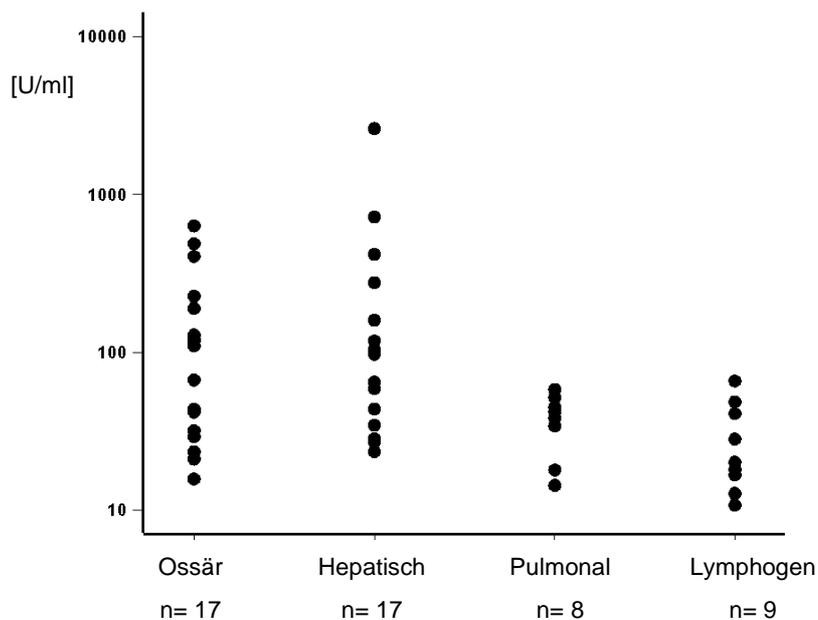


Abb. 9: CA 15-3-Verteilung in Relation zur Metastasenlokalisation (n=51)



4.1.4 Sensitivität von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation

Die Sensitivität, eine Lebermetastasierung zu erkennen, liegt für CEA bei 52,9% und für CA 15-3 bei 100%. Die Sensitivität, eine Knochenmanifestation zu entdecken, liegt für CEA bei 64,7% und für CA 15-3 bei 88,2%. Wie bereits das geringe Freisetzungsmuster sowohl bei Lungen- als auch bei Lymphknotenmetastasen gezeigt

hatte, lagen auch die Sensitivitäten für diese zwei Lokalisationen niedriger, nämlich bei 37,5% bzw. 33,3% für CEA und 75,0% bzw. 44,4% für CA 15-3. Durch die kombinierte Bestimmung konnte die Sensitivität für ossäre und hepatische Metastasen auf 100% erhöht werden, wohingegen die additive Bestimmung von CEA und CA 15-3 bei Lymphknotenmetastasen keinen zusätzlichen Nutzen erbrachte (Tab. 26).

Tab. 26: Übersicht über die Sensitivität von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation (n=51)

Metastasenlokalisation	Sensitivität (%) von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit zur Metastasenlokalisation bei 95%iger Spezifität gegenüber gesunden Individuen		
	CEA	CA 15-3	CEA/ CA 15-3
Ossär (n=17)	64,7	88,2	100
Hepatisch (n=17)	52,9	100	100
Pulmonal (n=8)	37,5	75,0	87,5
Lymphogen (n=9)	33,3	44,4	44,4

4.2 Tumormarker im Verlauf als Kriterium der Therapieeffizienz unter palliativer Chemotherapie

4.2.1 Patientenkollektiv

Es wurden von den 147 Patientinnen insgesamt 77 Patientinnen im Verlauf unter Chemotherapie in diese Auswertung einbezogen. Die Gründe für den Ausschluss der restlichen Patientinnen wurden bereits in Kapitel 3.1.1.8 aufgeführt.

Das Patientenkollektiv wurde je nach radiologischem Ansprechen, beurteilt nach WHO, in 3 Untergruppen eingeteilt. Von den insgesamt 77 Patientinnen sprachen 19 (24,7%) Patientinnen auf die Chemotherapie an (REM-Gruppe) und bei 21 (27,3%) Patientinnen konnte ein stabiler Zustand erreicht werden (SD-Gruppe). Siebenunddreißig Patientinnen (48,0%) wurden unter der Therapie progredient (PD-Gruppe).

Insgesamt erhielten 54 (70,1%) Patientinnen eine Monochemotherapie. Davon wurden 28 Patientinnen mit einem Mitosehemmer (Taxan, Vinka-Alkaloid), 10 mit Antrazyklinen und 10 mit einem Antimetaboliten (Capecitabin, Gemcitabin) behandelt. Mit einer Polychemotherapie wurden insgesamt 23 (29,9%) Patientinnen behandelt. Dabei

erhielten 7 Patientinnen eine anthrazyklinhaltige und 6 Patientinnen eine platinhaltige Chemotherapie. Sieben Patientinnen wurden mit einer Alkylanz- und 3 mit einer Vinca-Alkaloidkombination therapiert. Eine genaue Auflistung über die Einzelsubstanzen liefert Tabelle 19.

4.2.2 Werteverteilung von CEA zu den verschiedenen Zeitpunkten unter palliativer Chemotherapie

4.2.2.1 Verteilung der prätherapeutischen Werte von CEA

Der Medianwert der prätherapeutischen Bestimmungen von CEA lag im Gesamtkollektiv (n=77) bei 5,7 ng/ml, die 25. Perzentile bei 1,9 ng/ml und die 75. Perzentile bei 25,5 ng/ml (Tab. 27). Bei Betrachtung der Untergruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Der mediane prätherapeutische Wert in der Progressionsgruppe (PD-Gruppe) lag bei 8,6 ng/ml, die 25. Perzentile bei 2,3 ng/ml und die 75. Perzentile bei 39,1 ng/ml. Sowohl in der Remissionsgruppe (REM-Gruppe) als auch in der Patientengruppe, bei der es bildgebend zu einem Stillstand der Erkrankung kam (SD-Gruppe) waren die CEA-Werte niedriger. Dennoch lagen die CEA-Werte im Median in der Remissionsgruppe oberhalb des bei uns verwendeten Referenzbereiches von 3 ng/ml.

Tab. 27: Werteverteilung der prätherapeutischen Werte von CEA

CEA [ng/ml]	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
25. Perzentile	1,9	2,3	2,2	1,0
Median	5,7	8,6	5,4	3,8
75. Perzentile	25,5	39,1	10,9	18,5

4.2.2.2 Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des 1. Zwischenwertes

Der Median des 1. Zwischenwertes von CEA lag im Gesamtkollektiv (n=77) bei 6,2 ng/ml, die 25. Perzentile bei 1,8 ng/ml und die 75. Perzentile bei 24,2 ng/ml (Tab. 28). Der Median des 1. Zwischenwertes in der Progressionsgruppe (PD-Gruppe) lag bei 8,7 ng/ml, die 25. Perzentile bei 3,0 ng/ml und die 75. Perzentile bei 52,3 ng/ml. Sowohl in der Remissionsgruppe (REM-Gruppe) als auch in der Stable Disease- Gruppe (SD-Gruppe) zeigten die 1. Zwischenwerte niedrigere Wertelagen. Bereits zu diesem

Zeitpunkt lagen der CEA-Wert im Median in der Remissionsgruppe innerhalb des bei uns verwendeten Referenzbereiches von 3 ng/ml. Die Betrachtung der Untergruppen zeigte bezüglich des 1. Zwischenwertes keinen signifikanten Unterschied.

Tab. 28: Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des 1. Zwischenwertes

CEA [ng/ml]	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
25. Perzentile	1,8	3,0	2,5	1,4
Median	6,2	8,7	5,6	2,8
75. Perzentile	24,2	52,3	10,7	12,6

4.2.2.3 Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes

Im Gesamtkollektiv (n=77) war der Median des 2. Zwischenwertes von CEA bei 4,7 ng/ml, die 25. Perzentile bei 2,0 ng/ml und die 75. Perzentile bei 20,8 ng/ml (Tab. 29). Bei Betrachtung der Untergruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) der Wertelagen zwischen der Progressionsgruppe (PD-Gruppe) und der Remissionsgruppe (REM-Gruppe). Der Median der PD-Gruppe war bei 7,8 ng/ml und der der REM-Gruppe bei 2,4 ng/ml. Ebenso erreichte die SD-Gruppe signifikant niedrigere Werte als die Progressionsgruppe.

Tab. 29: Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes

CEA [ng/ml]	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
25. Perzentile	2,0	2,7	1,7	1,0
Median	4,7	7,8	4,6	2,4
75. Perzentile	20,8	56,0	9,4	10,0

4.2.2.4 Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des klinischen Stagings

Die Verteilung der CEA-Werte zum Zeitpunkt des klinischen Stagings ist ebenfalls in Tabelle 30 dargestellt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Untergruppen. Die REM-Gruppe erreichte signifikant ($p < 0,001$) niedrigere Wertelagen für CEA als die PD-Gruppe. Der Median der REM-Gruppe lag zum Zeitpunkt der

radiologischen Verlaufskontrolle bei 2,3 ng/ml und somit innerhalb des bei uns gültigen Referenzbereiches. Die SD-Gruppe wies ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) niedrigere Werte auf als die PD-Gruppe, jedoch lag der Median mit 3,9 ng/ml nicht innerhalb unseres gültigen Referenzbereichs von 3 ng/ml.

Tab. 30: Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des klinischen Stagings

CEA [ng/ml]	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
25. Perzentile	2,2	3,2	1,9	1,0
Median	4,5	11,8	3,9	2,3
75. Perzentile	23,4	75,2	9,0	7,5

Abb. 10: CEA-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der PD-Gruppe (n=37)

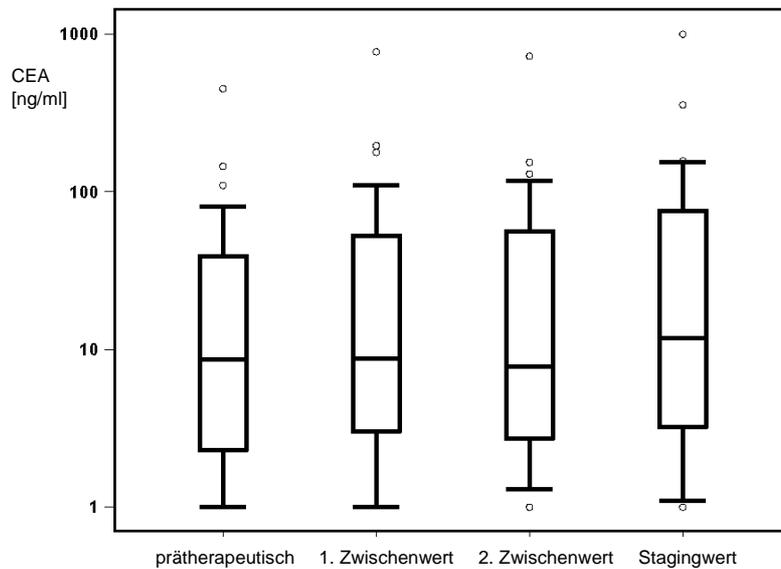


Abb. 11: CEA-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der SD-Gruppe (n=21)

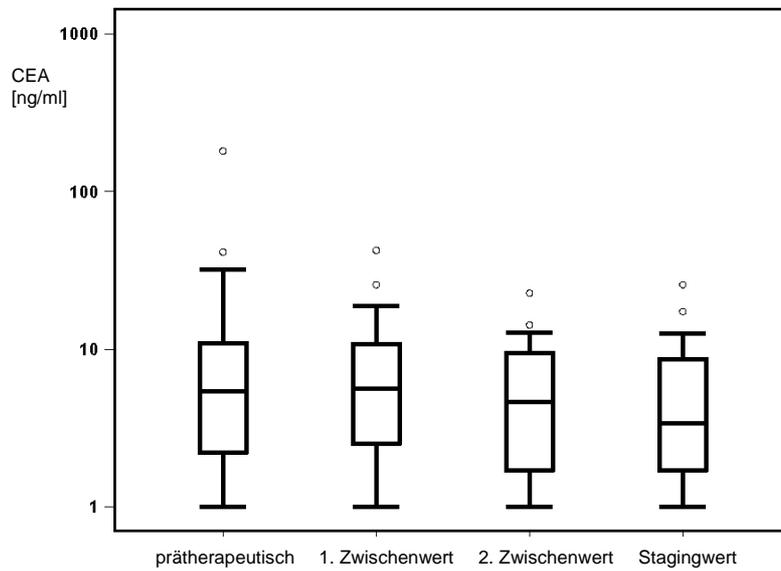
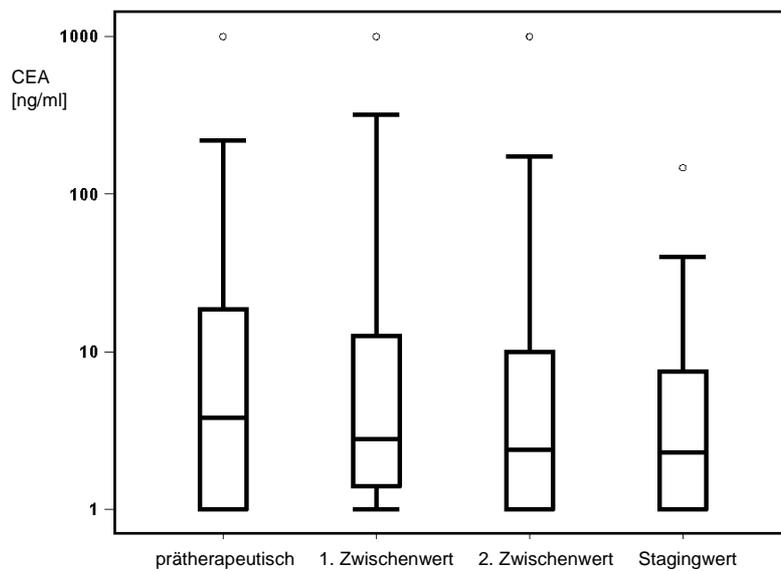


Abb. 12: CEA-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der REM-Gruppe (n=19)



4.2.3 Werteverteilung von CA 15-3 unter palliativer Chemotherapie

4.2.3.1 Verteilung der prätherapeutische Werte von CA 15-3

Der Medianwert der prätherapeutischen Bestimmungen von CA 15-3 lag im Gesamtkollektiv (n=77) bei 99,2 U/ml, die 25. Perzentile bei 40,9 U/ml und die 75. Perzentile bei 255,5 U/ml (Tab. 31). In Bezug auf die Untergruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der mediane prätherapeutische Wert in der Progressionsgruppe (PD-Gruppe) lag bei 106,3 U/ml, der mediane prätherapeutische Wert der Stable Disease-Gruppe (SD-Gruppe) bei 182,3 U/ml und der mediane prätherapeutische Wert der Remissionsgruppe (REM-Gruppe) lag bei 62,1 U/ml.

Tab. 31: Werteverteilung der prätherapeutischen Werte von CA 15-3

CA 15-3 [U/ml]	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
25. Perzentile	40,9	40,5	46,5	28,2
Median	99,2	106,3	182,3	62,1
75. Perzentile	255,5	286,0	405,6	99,2

4.2.3.2 Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des 1. Zwischenwertes

Der Median des 1. Zwischenwertes von CA 15-3 lag im Gesamtkollektiv bei 116 U/ml, die 25. Perzentile bei 39,9 U/ml und die 75. Perzentile bei 283 U/ml (Tab. 32). Bei der Betrachtung der Untergruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wertelagen zum 1. Zeitpunkt. Der Median der Remissionsgruppe lag bei 60,3 U/ml, der der SD-Gruppe bei 129,7 U/ml und der der Progressionsgruppe bei 152 U/ml.

Tab. 32: Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des 1. Zwischenwertes

CA 15-3 [U/ml]	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
25. Perzentile	39,9	39,4	52,3	29,1
Median	116,0	152,0	129,7	60,3
75. Perzentile	283,0	357,0	275,0	176,0

4.2.3.3 Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes

In Bezug auf das Gesamtkollektiv lag der Median des 2. Zwischenwertes bei 94 U/ml, die 25. Perzentile bei 36,8 U/ml und die 75. Perzentile bei 335 U/ml (Tab. 33). Bei der Subgruppenanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In der Remissionsgruppe lag der Median des 2. Zwischenwertes bei 55,4 U/ml, in der SD-Gruppe bei 103,4 U/ml und in der Progressionsgruppe bei 130,7 U/ml.

Tab. 33: Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes

CA 15-3 [U/ml]	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
25. Perzentile	36,8	44,3	50,1	26,6
Median	94,0	130,7	103,4	55,4
75. Perzentile	335,0	405,0	292,5	121,9

4.2.3.4 Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des klinischen Stagings

Wie bereits bei CEA zeigten Patientinnen in der PD-Gruppe zum Zeitpunkt des klinischen Stagings deutlich höhere Werte für CA 15-3 als Patientinnen in der REM-Gruppe (Tab. 34). Die Patientinnen in der REM-Gruppe wiesen sowohl gegenüber Patientinnen in der SD-Gruppe ($p < 0,05$) als auch gegenüber Patientinnen in der PD-Gruppe ($p < 0,0005$) signifikant niedrigere Werte auf. Der Median der REM-Gruppe lag jedoch mit 34,4 U/ml noch oberhalb des bei uns gebräuchlichen Referenzbereichs für CA 15-3 von 25 U/ml. Ebenso zeigten Patientinnen in der SD-Gruppe niedrigere Wertelagen von CA 15-3 zum Zeitpunkt der radiologischen Verlaufskontrolle als Patientinnen in der PD-Gruppe.

Tab. 34: Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des klinischen Stagings

CA 15-3 [U/ml]	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
25. Perzentile	34,9	47,7	55,0	23,2
Median	84,6	140,4	100,1	34,4
75. Perzentile	357,5	462,0	173,7	66,9

Abb. 13: CA-15-3-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der PD-Gruppe (n=37)

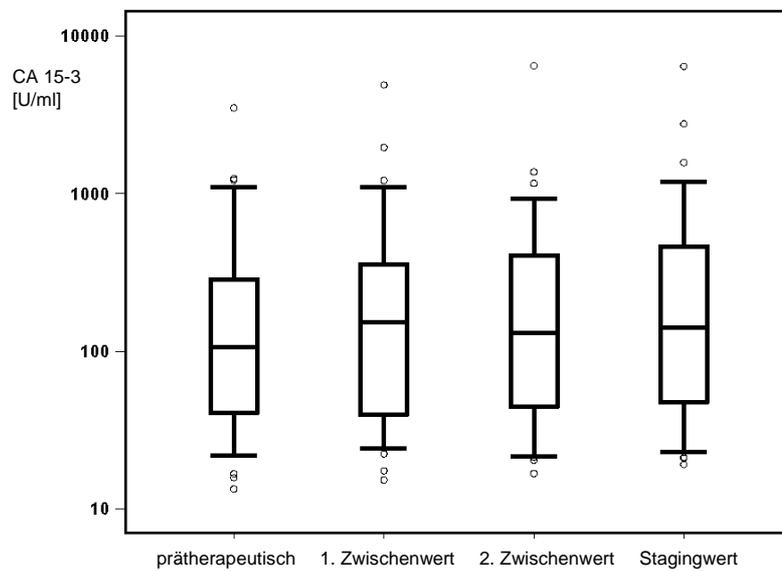


Abb. 14: CA-15-3-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der SD-Gruppe (n=21)

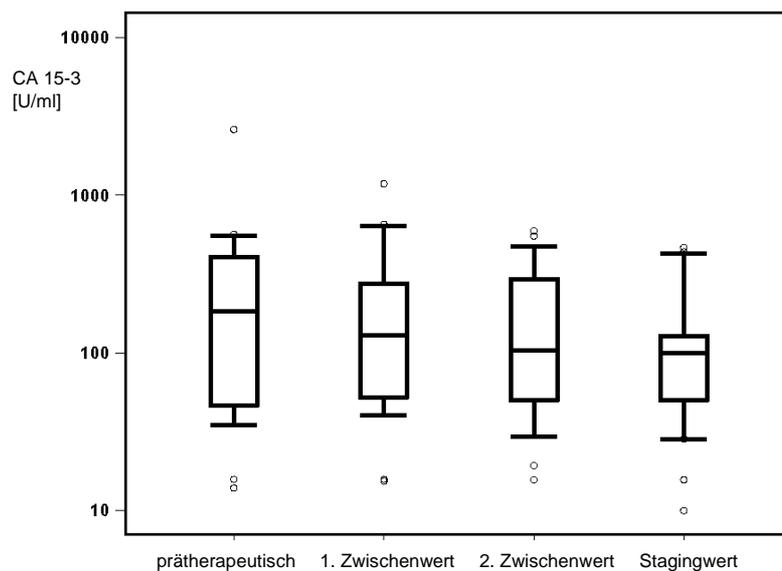
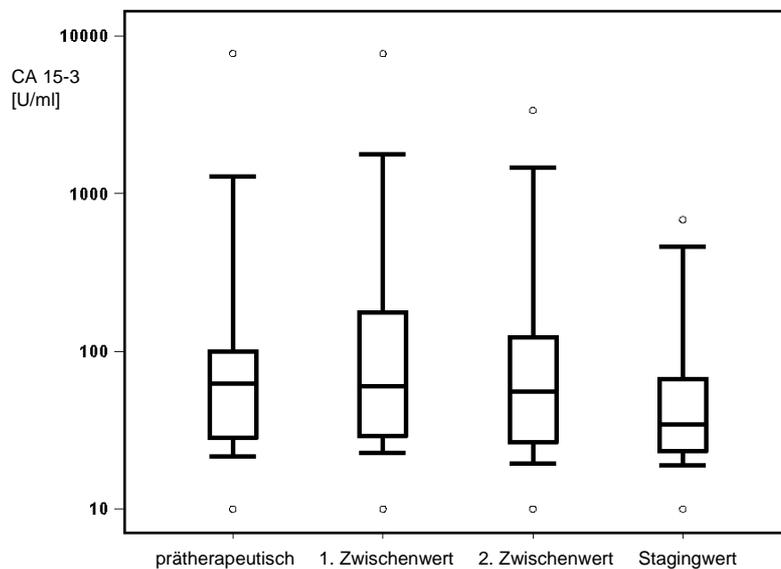


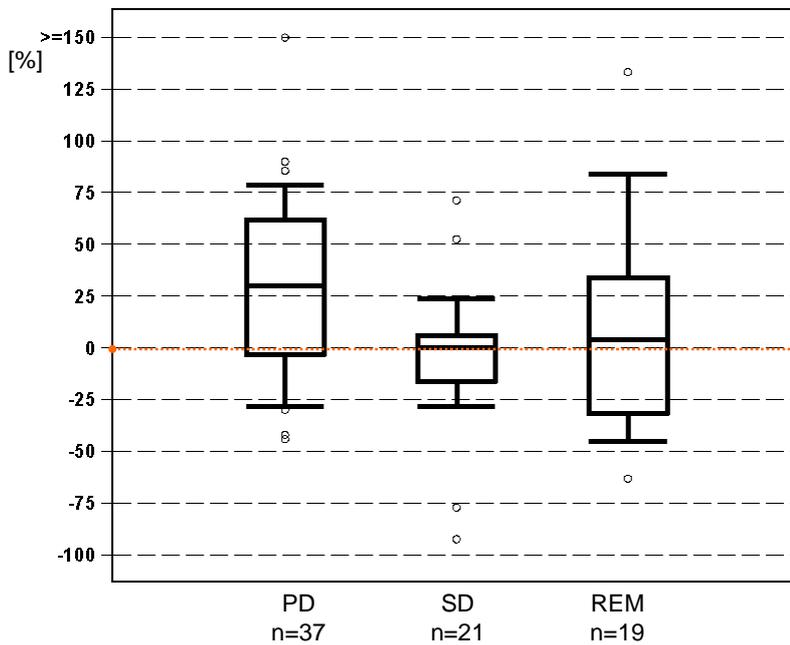
Abb. 15: CA-15-3-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der REM-Gruppe (n=19)



4.2.4 Veränderungen der CEA-Werte unter palliativer Chemotherapie

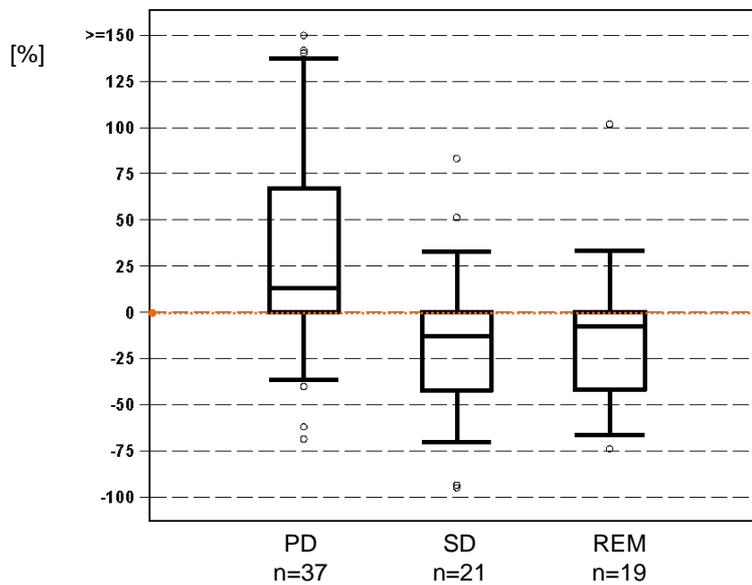
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Werteveränderungen vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert innerhalb der Subgruppen. Sowohl die Progressionsgruppe (PD-Gruppe) als auch die Remissionsgruppe (REM-Gruppe) stiegen im Wert an, nämlich um 30,0 % bzw. um 3,8%. Die SD-Gruppe zeigte bis zum 1. Zwischenwert weder ein Abfallen noch ein Ansteigen der Werte im Median (Abb. 16, Tab. 35).

Abb. 16: CEA-Anstieg (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert



Bei Betrachtung der Werteveränderungen vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert unterschied sich die Progressionsgruppe sowohl von der Remissionsgruppe als auch von der SD-Gruppe signifikant ($p < 0,005$). Dabei zeigte sich im Median ein CEA-Abfall von 12,8% in der SD-Gruppe bzw. von 7,7% in der REM-Gruppe. Die PD-Gruppe zeigte weiterhin im Median ein Ansteigen von 12,9% (Abb. 17, Tab. 35).

Abb. 17: CEA-Anstieg (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen bis zum 2. Zwischenwert



Vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert konnte sowohl in der SD-Gruppe als auch in der REM-Gruppe ein Abfall von 11,7% bzw. von 16,7% verzeichnet werden. Bei den Patientinnen in der PD-Gruppe wurde auch in diesem Zeitfenster ein minimaler Anstieg von 0,9% beobachtet. Auch in diesem Zeitraum unterschieden sich die REM-Gruppe und die SD-Gruppe von der PD-Gruppe signifikant ($p < 0,05$). Eine Zusammenfassung der einzelnen Werteveränderungen gibt Tabelle 35 und Abbildung 18.

Abb. 18: CEA-Anstieg (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert

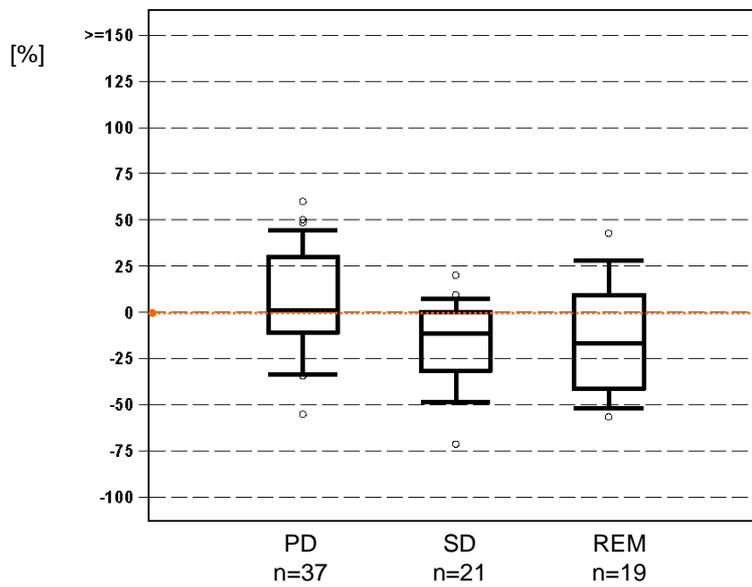


Abb. 19: CEA-Verläufe der PD-Gruppe (n=37)

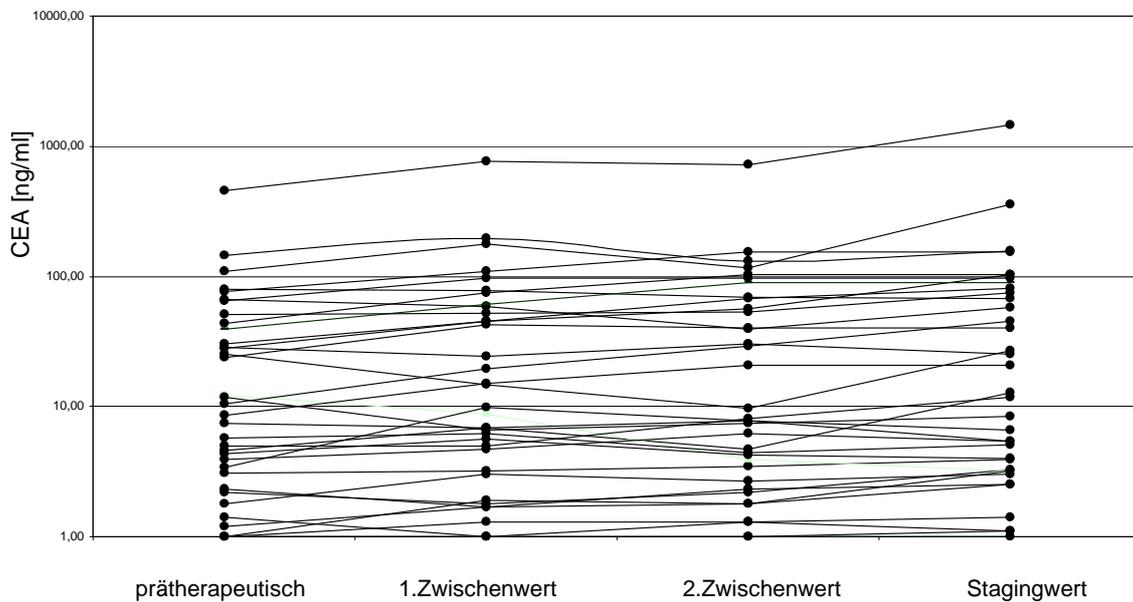


Abb. 20: CEA-Verläufe der SD-Gruppe (n=21)

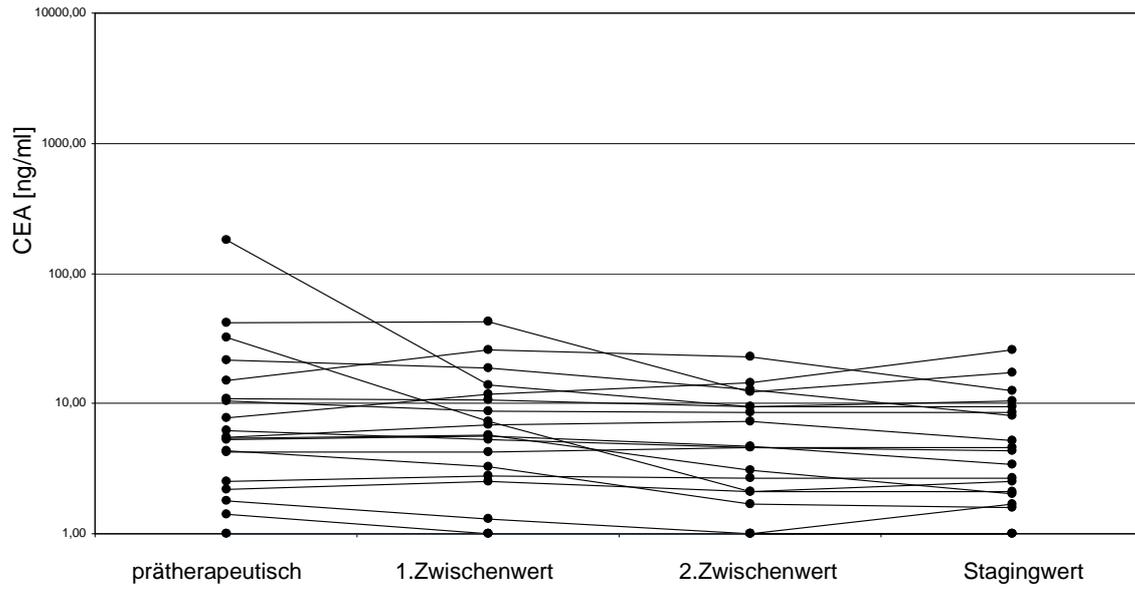
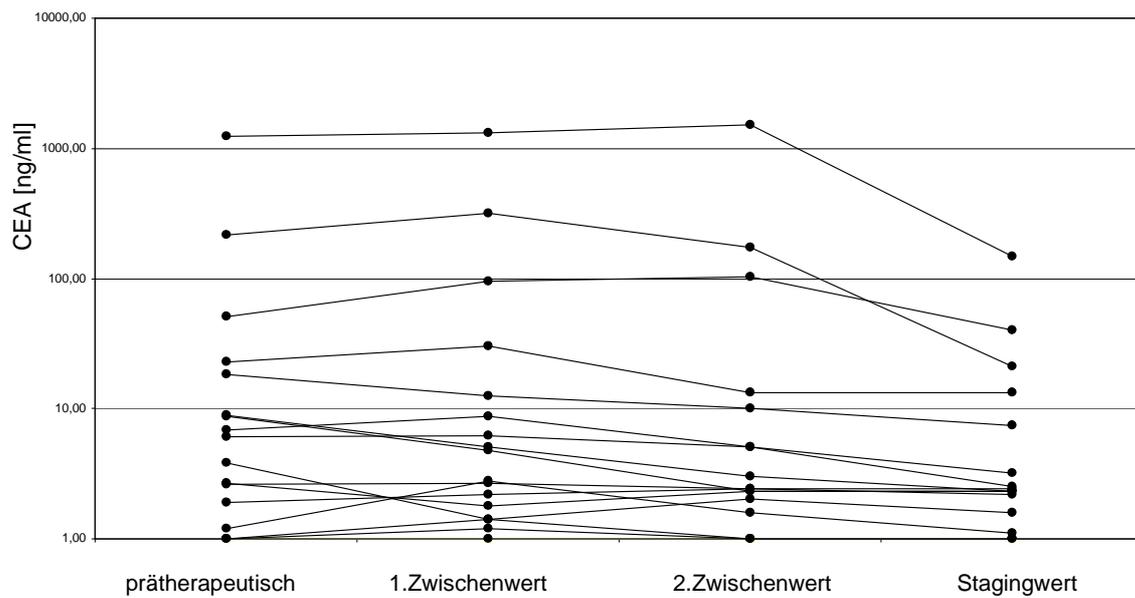


Abb. 21: CEA-Verläufe der REM-Gruppe (n=19)



Tab. 35: Übersicht der CEA-Anstiege (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens

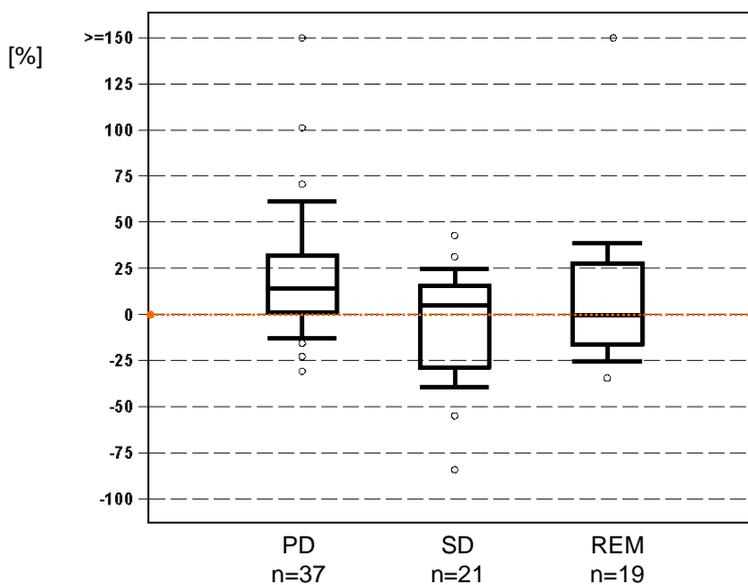
CEA-Anstieg [%]	PD-Gruppe	SD-Gruppe	REM-Gruppe
Vom prätherapeutischen bis zum 1. Zwischenwert	n=37	n=21	n=19
25. Perzentile	-3,5	-16,2	-31,9
Median	30,0	0	3,8
75. Perzentile	61,7	5,7	33,6
Vom prätherapeutischen bis zum 2. Zwischenwert	n=37	n=21	n=19
25. Perzentile	0	-42,6	-41,9
Median	12,9	-12,8	-7,7
75. Perzentile	67,2	0	0
Vom prätherapeutischen bis zum klinischen Staging	n=37	n=20	n=19
25. Perzentile	0	-60,2	-63,8
Median	46,3	-23,3	-22,3
75. Perzentile	136,0	4,0	0
Vom 1. bis zum 2. Zwischenwert	n=37	n=21	n=19
25. Perzentile	-11,1	-31,9	-41,4
Median	0,9	-11,7	-16,7
75. Perzentile	30,0	0	9,1
Vom 2. Zwischenwert bis zum klinischen Staging	n=31	n=16	n=18
25. Perzentile	-0,9	-28,2	-37,3
Median	12,0	0	-14,2
75. Perzentile	50,0	14,3	0

4.2.5 Veränderungen der CA 15-3-Werte unter palliativer Chemotherapie

Bei Betrachtung der Subgruppen zeigten sich signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) bezüglich der Werteveränderungen sowohl vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert als auch vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert.

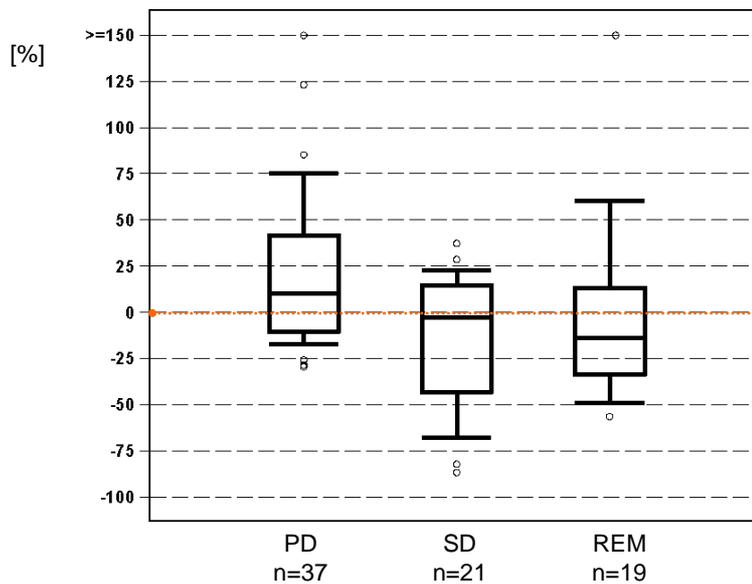
Bis zum 1. Zwischenwert kam es im Median zu einem Anstieg von 14,2% in der Progressionsgruppe und von 4,8% in der Stable Disease-Gruppe. In der Remissionsgruppe konnte bis zum 1. Zwischenwert ein Abfall von 0,3% verzeichnet werden (Abb. 22, Tab. 36).

Abb. 22: CA 15-3-Anstieg (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert



Vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert fiel im Median der CA 15-3-Wert in der Remissionsgruppe um 13,7% und in der SD-Gruppe um 2,7% (Abb. 23, Tab. 36) ab. In der Progressionsgruppe wurde bis zum 2. Zwischenwert ein Anstieg beobachtet, nämlich von 10,1%. Sowohl die SD-Gruppe als auch die REM-Gruppe unterschied sich signifikant von der PD-Gruppe ($p < 0,05$).

Abb. 23: CA 15-3-Anstieg (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert



Vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert kam es in allen drei Untergruppen zu einem Abfall des CA 15-3-Wertes. Im Median fielen die CA 15-3-Werte vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert in der PD-Gruppe um 0,4%, in der SD-Gruppe um 15,6% und in der REM-Gruppe um 13,4% (Abb. 23). Einen Überblick über alle Werteveränderungen liefert Tabelle 36, in der ein Abfall von CA 15-3 als negativer Anstieg dargestellt ist.

Abb. 24: CA 15-3-Anstieg (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom 1. bis zum 2. Zwischenwert

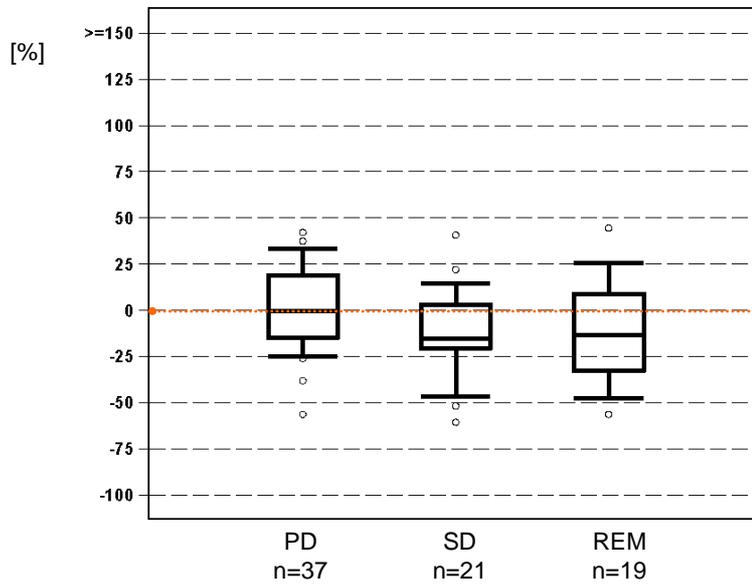


Abb. 25: CA 15-3-Verläufe der PD-Gruppe (n=37)

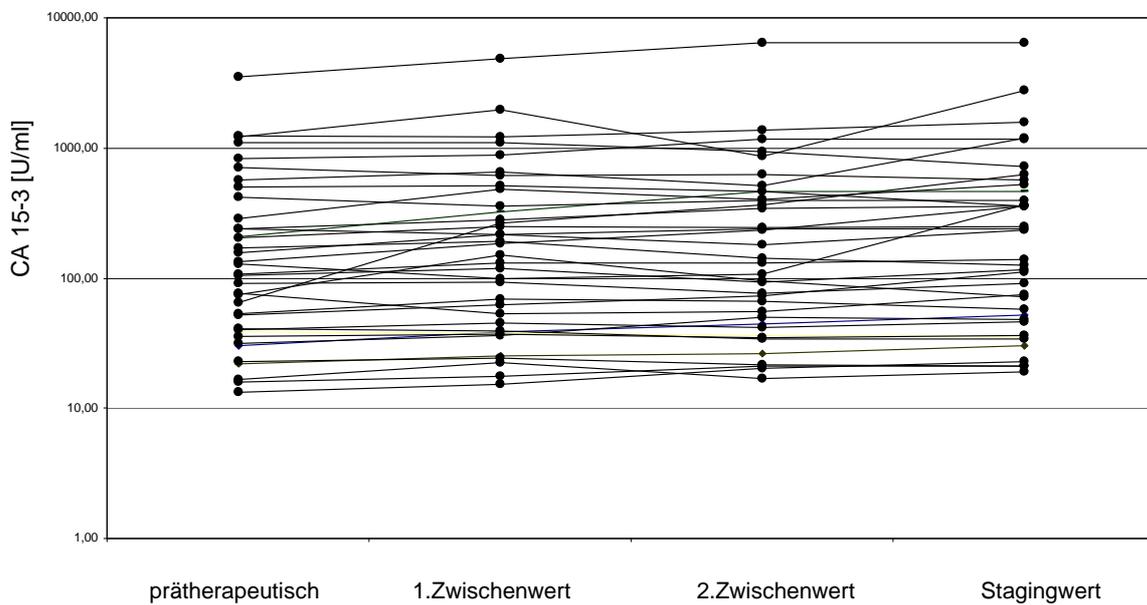


Abb. 26: CA 15-3-Verläufe der SD-Gruppe (n=21)

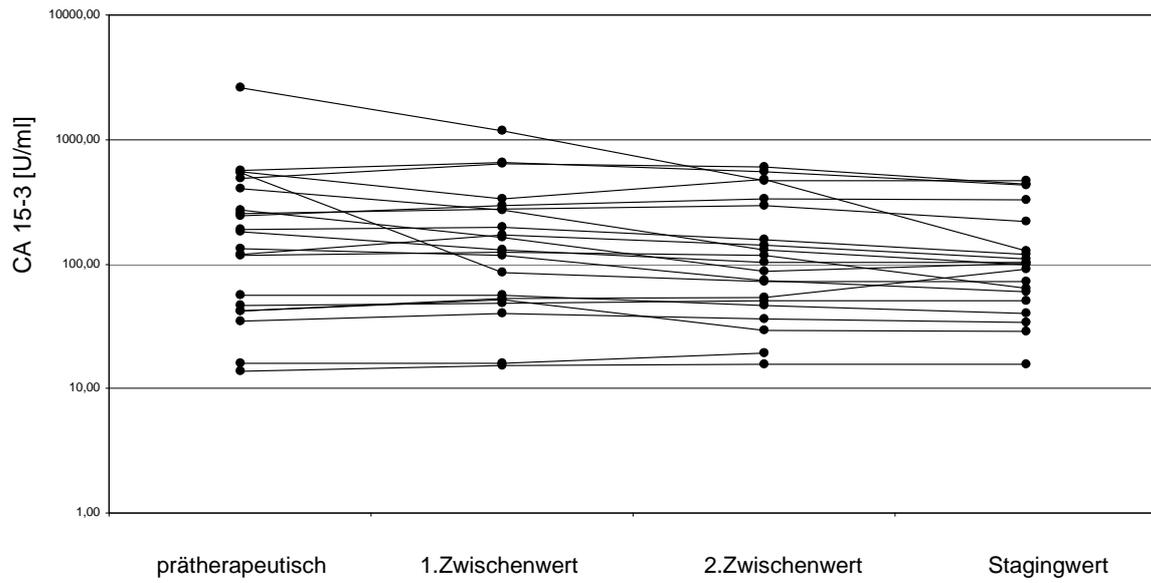
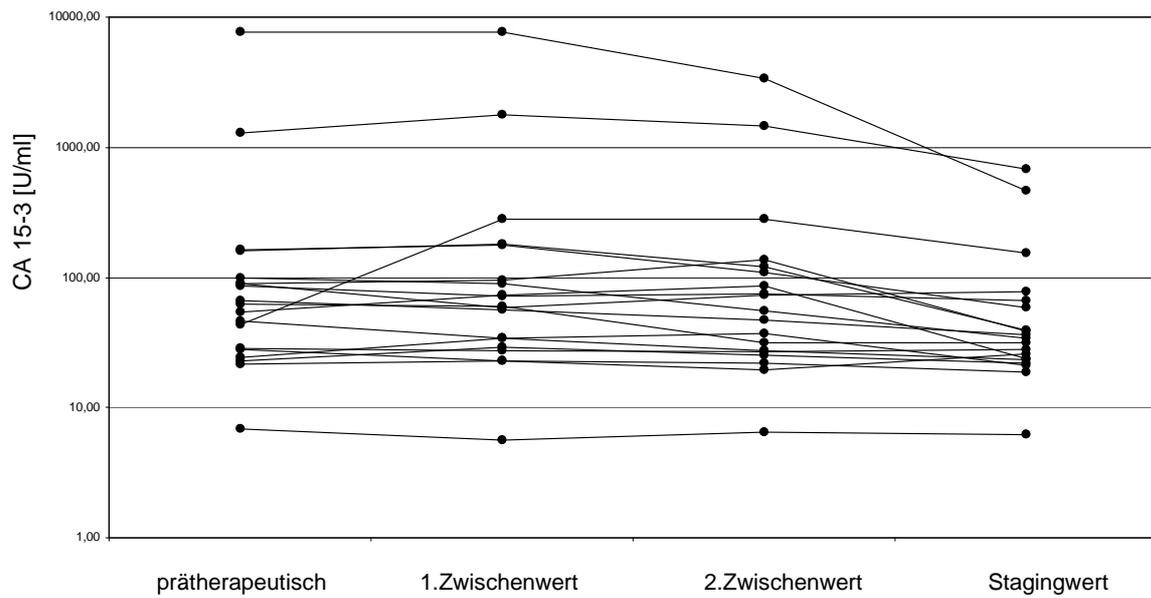


Abb. 27: CA 15-3-Verläufe der REM-Gruppe (n=19)



Tab. 36: Übersicht der CA 15-3-Anstiege (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens

CA 15-3-Anstieg [%]	PD-Gruppe	SD-Gruppe	REM-Gruppe
Vom prätherapeutischen bis zum 1. Zwischenwert	n=37	n=21	n=19
25. Perzentile	1,2	-28,9	-16,5
Median	14,2	4,8	-0,3
75. Perzentile	31,6	15,4	27,6
Vom prätherapeutischen bis zum 2. Zwischenwert	n=37	n=21	n=19
25. Perzentile	-10,5	-43,3	-33,5
Median	10,1	-2,6	-13,7
75. Perzentile	41,6	14,5	13,1
Vom prätherapeutischen bis zum klinischen Staging	n=37	n=20	n=19
25. Perzentile	-3,3	-58,5	-56,5
Median	26,6	-30,2	-44,9
75. Perzentile	71,6	-4,5	-10,1
Vom 1. bis zum 2. Zwischenwert	n=37	n=21	n=19
25. Perzentile	-14,9	-20,8	-32,8
Median	-0,4	-15,6	-13,4
75. Perzentile	18,7	3,1	8,6
Vom 2. Zwischenwert bis zum klinischen Staging	n=31	n=16	n=18
25. Perzentile	-2,5	-24,4	-52,9
Median	12,7	-19,9	-30,0
75. Perzentile	30,2	-2,6	-10,4

4.2.6 Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ von CEA und/ oder CA 15-3

Nach Beurteilung der Werteveränderungen innerhalb der festgelegten Zeitpunkte (prätherapeutischer Wert, 1. Zwischenwert, 2. Zwischenwert und Stagingwert) wurden die einzelnen Subgruppen bezüglich eines Anstieges $\geq 25\%$ bzw. eines Abfalls $\geq 25\%$ von mindestens einem Tumormarker, d.h. entweder CEA oder CA 15-3 betrachtet.

Dabei zeigte sich, dass in allen Untergruppen Patientinnen vertreten waren, die einen Anstieg und/ oder einen Abfall von mindestens 25% bis zum 1. Zwischenwert aufwiesen. In der Gruppe der Progression (PD-Gruppe) errechnete sich ein Anteil von 59,5% für einen Anstieg von mindestens 25% und 16,2% für einen Abfall. In der Remissionsgruppe konnte ein Anstieg in 42,1 % der Fälle und ein Abfall in 26,3% der Fälle beobachtet werden. Eine Patientin zeigte einen Anstieg $\geq 25\%$ des einen Tumormarkers und einen Abfall $\geq 25\%$ des anderen Tumormarkers. In der SD-Gruppe zeigten mehr Patientinnen einen Abfall bis zum 1. Zwischenwert als einen Anstieg, nämlich 33,3% versus 19% (Tab. 37). Dabei ergab sich bezüglich des 25%igen Anstieges ein signifikanter Unterschied zwischen der PD-Gruppe und der Patientinnengruppe, die entweder eine Remission oder einen Status idem erreichten ($p < 0,05$). In Bezug auf den Abfall vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tab. 37: Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens

Anstieg/ Abfall von CEA und/ oder CA 15-3 $\geq 25\%$ n (%)	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
Prätherapeutischer Wert bis zum 1. Zwischenwert				
Anstieg $\geq 25\%$	34 (44,2)	22 (59,5)	4 (19,0)	8 (42,1)
Abfall $\geq 25\%$	18 (23,4)	6 (16,2)	7 (33,3)	5 (26,3)
Anstieg + Abfall $\geq 25\%$	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)

Einen mindestens 25%igen Anstieg ausgehend vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert zeigten in der PD-Gruppe 59,5%, in der Remissionsgruppe 26,3% und in der SD-Gruppe 19% der Patientinnen. Einen Abfall innerhalb dieses Zeitraumes

konnte am häufigsten in der SD-Gruppe mit 47,6%, gefolgt von der Remissionsgruppe mit 47,4% beobachtet werden (Tab. 38). Dabei unterschieden sich sowohl in Bezug auf den Anstieg ($p < 0,001$) als auch in Bezug auf den Abfall ($p < 0,01$) die PD-Gruppe und die übrigen Patientinnen (SD-Gruppe + REM-Gruppe).

Tab. 38: Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens

Anstieg/ Abfall von CEA und/ oder CA 15-3 $\geq 25\%$ n (%)	Gesamt n=77	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=21	REM-Gruppe n=19
Prätherapeutischer Wert bis zum 2. Zwischenwert				
Anstieg $\geq 25\%$	31 (40,3)	22 (59,5)	4 (19,0)	5 (26,3)
Abfall $\geq 25\%$	26 (33,8)	7 (18,9)	10 (47,6)	9 (47,4)
Anstieg + Abfall $\geq 25\%$	2 (2,6)	1 (2,7)	0 (0)	1 (5,3)

Bei Betrachtung des Anstieges $\geq 25\%$ bis zum Stagingwert erhöhte sich der Anteil der Patientinnen in der Progressionsgruppe auf 73,0% und der Anteil sowohl in der Remissionsgruppe als auch in der SD-Gruppe verringerte sich auf 5,3% bzw. 14,3%. Im Gegensatz dazu wiesen sowohl die REM-Gruppe als auch die SD-Gruppe einen Zuwachs der Patientinnen bezüglich des mindestens 25%igen Abfalls auf 68,4% bzw. 61,9% auf (Tab. 39).

Tab. 39: Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ vom prätherapeutischen Wert bis zum Stagingwert in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens

Anstieg/ Abfall von CEA und/ oder CA 15-3 $\geq 25\%$ n (%)	Gesamt n=76	PD-Gruppe n=37	SD-Gruppe n=20	REM-Gruppe n=19
Prätherapeutischer Wert bis zum Stagingwert				
Anstieg $\geq 25\%$	31 (40,3)	27 (73,0)	3 (14,3)	1 (5,3)
Abfall $\geq 25\%$	29 (37,7)	3 (8,1)	13 (61,9)	13 (68,4)
Anstieg + Abfall $\geq 25\%$	1 (1,3)	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)

Einen Anstieg von $\geq 25\%$ vom 1. bis zum 2. Zwischenwert wiesen in der PD-Gruppe 35,1% der Patientinnen und in den anderen beiden Gruppen mit 4,8% in der SD-Gruppe und 15,8% in der REM-Gruppe deutlich weniger auf. Dieser Unterschied zwischen der PD-Gruppe und den beiden übrigen Gruppen war signifikant ($p < 0,01$). Ebenso verhielt sich das Anstiegsverhalten der Subgruppen bezüglich des Anstieges vom 2. Zwischenwert bis zum Stagingwert. In der PD-Gruppe zeigten 40,5% der Patientinnen einen Anstieg $\geq 25\%$. In der SD-Gruppe wiesen noch 4 Patientinnen und in der REM-Gruppe nur noch eine Patientin einen Anstieg um mehr als 25% auf. Es konnte beobachtet werden, dass nur noch eine einzige Patientin in der Progressionsgruppe einen Abfall $\geq 25\%$ in diesem Zeitraum zeigte. Auch in diesem Zeitraum war der Unterschied bezüglich des Anstieges ($p < 0,01$) zwischen der PD-Gruppe und den Patientinnen in der SD- und in der REM-Gruppe signifikant. In Bezug auf den Abfall unterschieden sich die Gruppen nur vom 2. Zwischenwert bis zum Staging signifikant ($p < 0,0001$). Die Verteilung der Patientinnen bezüglich des klinischen Therapieansprechens ist in Tabelle 40 für den Anstieg/Abfall $\geq 25\%$ innerhalb dieser Zeiträume dargestellt.

Tab. 40: Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ vom 1. bis zum 2. Zwischenwert und vom 2. Zwischenwert bis zum Stagingwert in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens

Anstieg/ Abfall von CEA und/ oder CA 15-3 $\geq 25\%$ n (%)	Gesamt	PD-Gruppe	SD-Gruppe	REM-Gruppe
1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert	n=77	n=37	n=21	n=19
Anstieg $\geq 25\%$	17 (22,1)	13 (35,1)	1 (4,8)	3 (15,8)
Abfall $\geq 25\%$	24 (31,2)	8 (21,6)	8 (38,1)	8 (42,1)
2. Zwischenwert bis zum Stagingwert	n=65	n=31	n=16	n=18
Anstieg $\geq 25\%$	20 (26,0)	15 (40,4)	4 (19,0)	1 (5,6)
Abfall $\geq 25\%$	18 (23,4)	1 (2,7)	8 (38,1)	9 (47,4)

4.2.7 Aufstellung von Kriterien zur Befundinterpretation

4.2.7.1 Progressionskriterien

Wie eben gezeigt werden konnte, gibt es in allen 3 Untergruppen sowohl Patientinnen, deren Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten ansteigen, als auch Patientinnen, deren Werte abfallen. Es reicht daher nicht aus, Einzelwerte zu beobachten, sondern es ist von höchster Wichtigkeit, die Kinetik zu betrachten. Um die in Kapitel 4.2.4, 4.2.5 und 4.2.6 dargestellten Ergebnisse im klinischen Alltag anwenden zu können, wurden so genannte Progressionskriterien aufgestellt. Mit Hilfe folgender Kriterien soll frühzeitig gezeigt werden, dass eine Chemotherapie nicht den erwünschten Effekt zeigt und somit vorzeitig beendet bzw. umgestellt werden sollte:

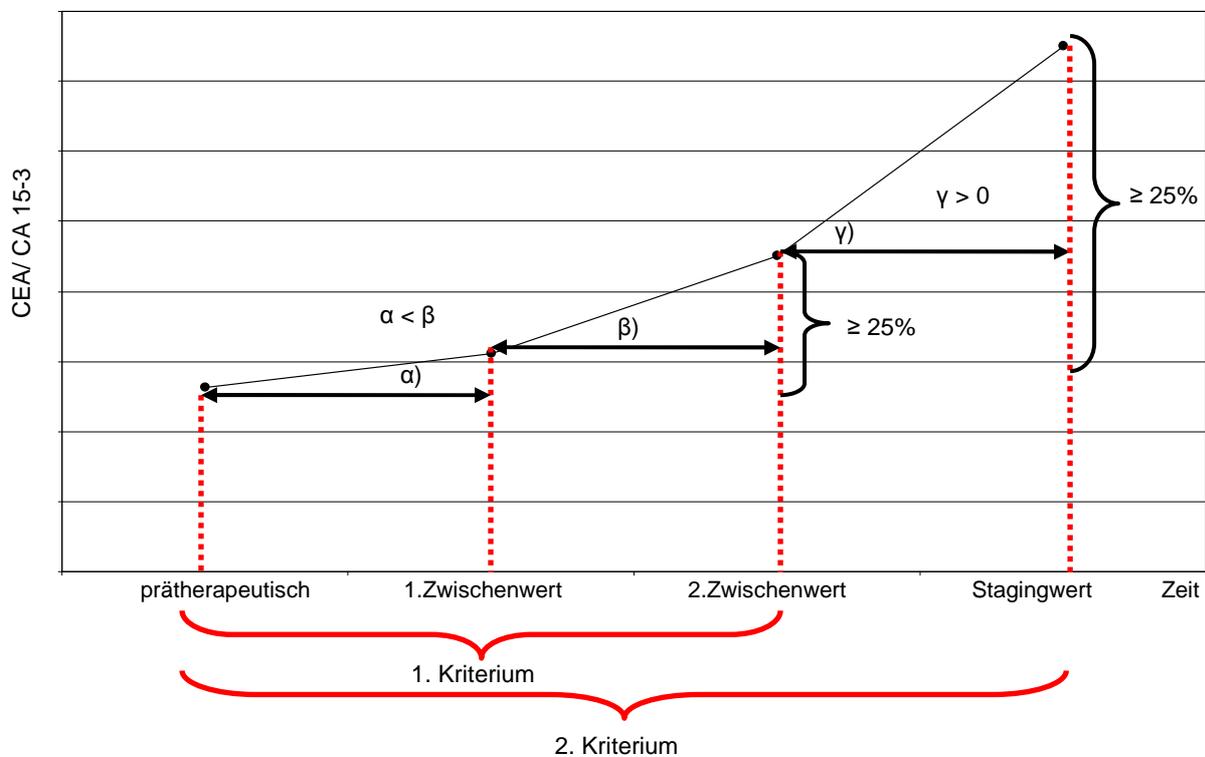
- 1a) Bei Vorliegen eines um 25% höheren 2. Zwischenwertes im Vergleich zum prätherapeutischen Wert
- 1b) Bei Vorliegen eines steileren Anstieges pro Tag vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert als vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert

2a) Bei Vorliegen eines um 25% höheren Stagingwertes im Vergleich zum prätherapeutischen Wert

2b) Bei Vorliegen eines Anstieges ab dem 2. Zwischenwert

Eine Chemotherapie gilt bei Erfüllung des 1. Kriteriums (1a und b) für einen der beiden Tumormarker oder bei Vorliegen des 2. Kriteriums (2a und 2b) für einen der beiden Marker als ineffektiv und sollte somit umgestellt werden (Abb. 28). Zeigt jedoch der andere Marker einen Abfall $\geq 25\%$ vom prätherapeutischen bis zum 2. Zwischenwert und war der 2. Zwischenwert niedriger als der 1. Zwischenwert, so gilt das Progressionskriterium als nicht erfüllt.

Abb. 28: Schematische Darstellung der Progressionskriterien



- a Anstieg pro Tag vom prätherapeutischen bis zum 1. Zwischenwert (1. Zw.)
- b Anstieg pro Tag vom 1. Zwischenwert (1. Zw.) bis zum 2. Zwischenwert (2. Zw.)

Bei 11 Patientinnen (6 aus der PD-Gruppe und 5 aus der SD- und REM-Gruppe) kann nur Kriterium 1 angewendet werden, da bei diesen Patientinnen das klinische Staging bereits innerhalb der ersten 40 Tage nach Therapiebeginn erfolgt ist. Der Wert zum Zeitpunkt des radiologischen Stagings rückt demzufolge an die Stelle des 2. Zwischenwertes, d.h. der 2. Zwischenwert entspricht dem Stagingwert. Für diese Patientengruppe berechnet sich bei Verwendung der Progressionskriterien eine

Sensitivität von 83,3% (5/6) bei einer Spezifität von 100%. Das bedeutet, dass bei 5 von 6 Patientinnen eine Progression richtig vorausgesagt worden wäre.

Bei den restlichen 66 Patientinnen (31 aus der PD-Gruppe und 35 aus der SD- und REM-Gruppe) finden alle 2 Kriterien ihre Anwendung. Bei Erfüllung des ersten Kriteriums beträgt die Sensitivität 29% (9/31) bei einer Spezifität von 94,2%, d.h. dass bei 9 Patientinnen die Ineffektivität richtig beurteilt worden wäre. Bei zwei Patientinnen (1 aus der REM- und 1 aus der SD-Gruppe) wäre fälschlicherweise eine effektive Therapie als ineffektiv deklariert worden. Durch Anwendung des 2. Kriteriums auf die restlichen 22 Patientinnen beläuft sich die Sensitivität auf 45,6% (10/22) bei einer Spezifität von 97%, d.h. durch dieses Kriterium werden zusätzlich 10 Patientinnen bezüglich einer Progression unter Chemotherapie richtig erkannt und eine Patientin fälschlicherweise als progredient unter Therapie eingestuft worden.

Durch die Kombination beider Kriterien ergibt sich somit eine Sensitivität von 64,9% (24/37) bei einer Spezifität von 92,5%, d.h. bei 24 Patientinnen wird das Versagen der Therapie richtig erkannt. Einen Überblick dazu verleiht Tabelle 41-43 und Abbildung 29.

Tab. 41: Vierfelder-Tafel: 1. Progressionskriterium (Kein 2. Zwischenwert; n=6)

PD-Gruppe CEA	CA15-3		Gesamt
	Positiv	Negativ	
Positiv	33,3% 2	16,7% 1	50% 3
Negativ	33,3% 2	16,7% 1	50% 3
Gesamt	66,7% 4	33,3% 2	100% 6

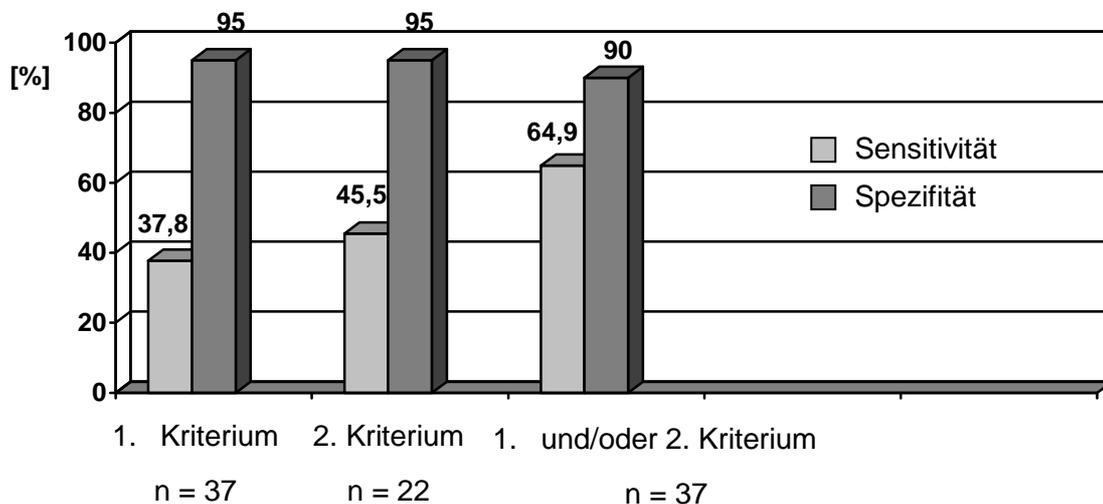
Tab. 42: Vierfelder-Tafel: 1. Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=31)

PD-Gruppe		CA15-3		
CEA		Positiv	Negativ	Gesamt
Positiv		6,5% 2	9,7% 3	16,1% 5
Negativ		12,9% 4	71,0% 22	83,9% 26
Gesamt		19,4% 6	80,7% 25	100% 31

Tab. 43: Vierfelder-Tafel: 2. Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=22)

PD-Gruppe		CA15-3		
CEA		Positiv	Negativ	Gesamt
Positiv		13,6% 3	18,2% 4	31,8% 7
Negativ		13,6% 3	54,6% 12	68,2% 15
Gesamt		27,2% 6	72,8% 16	100% 22

Abb. 29: Sensitivität (%) und Spezifität (%) bei Anwendung der Progressionskriterien



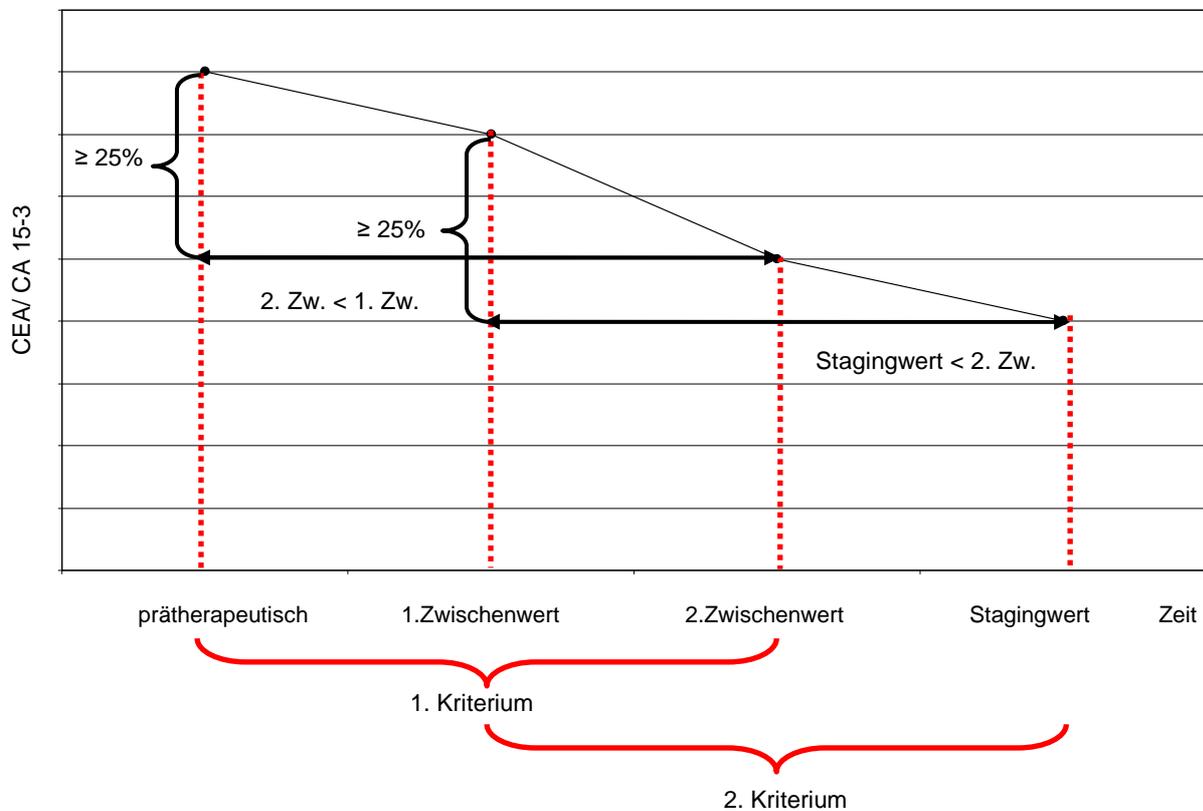
4.2.7.2 Non-Progressionskriterien

Mit Hilfe der folgenden Kriterien soll frühzeitig angezeigt werden, dass eine Chemotherapie den erwünschten Effekt zeigt und somit fortgeführt werden soll:

- 1a) Bei Vorliegen eines um 25% niedrigeren 2. Zwischenwertes im Vergleich zum prätherapeutischen Wert
- 1b) Bei Vorliegen eines 2. Zwischenwert $<$ 1. Zwischenwert
- 2a) Bei Vorliegen eines um 25% niedrigeren Stagingwert im Vergleich zum 1. Zwischenwertes
- 2b) Bei Vorliegen eines Stagingwerts $<$ 2. Zwischenwert

Eine Chemotherapie gilt bei Erfüllung des 1. Kriteriums (1a und b) für einen der beiden Tumormarker oder bei Vorliegen des 2. Kriteriums (2a und 2b) für einen der beiden Marker als effektiv und sollte somit fortgeführt werden (Abb. 30). Zeigt der andere der beiden Marker ein gegenteiliges Bild, so tritt das Non-Progressionskriterium nicht in Kraft. Eine Aussage über den Therapieausgang ist dann nicht möglich.

Abb. 30: Schematische Darstellung der Non-Progressionskriterien



Bei den Patientinnen, bei denen der 2. Zwischenwert dem Stagingwert entspricht, berechnet sich bei Verwendung des 1. Non-Progressionskriteriums eine Sensitivität von 60,0% (3/5) bei einer Spezifität von 100%. Das bedeutet, dass bei 3 von 5 Patientinnen ein Ansprechen der Therapie richtig vorausgesagt worden wäre.

Bei Erfüllung des ersten Non-Progressionskriteriums beträgt die Sensitivität bei den restlichen Patientinnen 40,0% (14/35) bei einer Spezifität von 87,1%. Durch Anwendung des 2. Non-Progressionskriteriums beläuft sich ebenfalls die Sensitivität auf 40,0% (4/10) bei einer Spezifität von 88,9%, d.h. durch dieses Kriterium werden zusätzlich 4 Patientinnen bezüglich des Therapieansprechens richtig erkannt.

Durch die Kombination beider Non-Progressionskriterien ergibt sich somit eine Sensitivität von 72,5% (29/40) bei einer Spezifität von 81,1%, d.h. bei 29 Patientinnen wird ein Ansprechen auf die Therapie richtig erkannt, bei 7 Patientinnen wird fälschlicherweise eine Non-Progression vorhergesagt. Einen Überblick dazu verleiht Tabelle 44-49 und Abbildung 31.

Tab. 44: Vierfelder-Tafel: 1. Non-Progressionskriterium (Kein 2. Zwischenwert; n=4)

REM-Gruppe		CA15-3		
CEA		Positiv	Negativ	Gesamt
Positiv		50% 2	0% 0	50% 2
Negativ		0% 0	50% 2	50% 2
Gesamt		50% 2	50% 2	100% 4

Tab. 45: Vierfelder-Tafel: 1. Non-Progressionskriterium (Kein 2. Zwischenwert; n=1)

SD-Gruppe		CA15-3		
CEA		Positiv	Negativ	Gesamt
Positiv		100% 1	0% 0	100% 1
Negativ		0% 0	0% 0	0% 0
Gesamt		100% 1	0% 0	100% 1

Tab. 46: Vierfelder-Tafel: 1. Non-Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=18)

REM-Gruppe		CA15-3		
CEA		Positiv	Negativ	Gesamt
Positiv		11,1% 2	22,2% 4	33,3% 6
Negativ		11,1% 2	55,6% 10	66,7% 12
Gesamt		22,2% 4	77,8% 14	100% 18

Tab. 47: Vierfelder-Tafel: 1. Non-Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=17)

SD-Gruppe		CA15-3		
CEA		Positiv	Negativ	Gesamt
Positiv		23,5% 4	5,9% 1	29,4% 5
Negativ		5,9% 1	65,7% 11	71,6% 12
Gesamt		29,4% 5	71,6% 12	100% 17

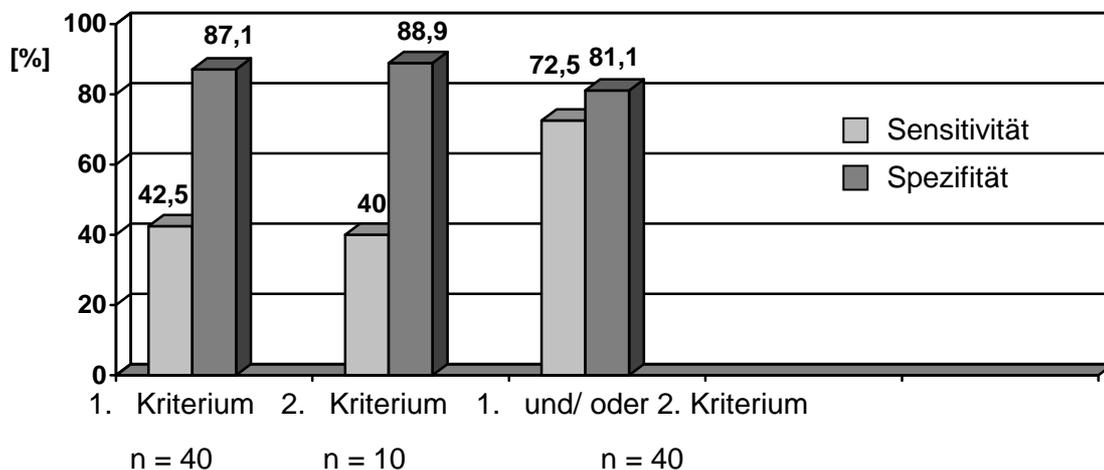
Tab. 48: Vierfelder-Tafel: 2. Non-Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=9)

REM-Gruppe		CA15-3		
CEA	Positiv	Negativ	Gesamt	
Positiv	33,3% 3	0% 0	33,3% 3	
Negativ	22,2% 2	44,4% 4	66,7% 6	
Gesamt	55,6% 5	44,4% 4	100% 9	

Tab. 49: Vierfelder-Tafel: 2. Non-Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=9)

SD-Gruppe		CA15-3		
CEA	Positiv	Negativ	Gesamt	
Positiv	22,2% 2	0% 0	22,2% 2	
Negativ	22,2% 2	55,6% 5	77,8% 7	
Gesamt	44,4% 4	55,6% 5	100% 9	

Abb. 31: Sensitivität (%) und Spezifität (%) bei Anwendung der Non-Progressionskriterien



Durch die Kombination von Progressionskriterien (1. und 2. Kriterium) und Non-Progressionskriterien (1. und 2. Kriterium) können innerhalb des Gesamtkollektivs (n=77) insgesamt 70,1 % der Patientinnen bezüglich des Therapieansprechens richtig beurteilt werden, d.h. bei 54 Patientinnen ist eine richtige Aussage bezüglich des chemotherapeutischen Ansprechens möglich. Zehn Patientinnen (13,0%) wären anhand der Progressions- bzw. Non-Progressionskriterien falsch zugeordnet worden. Davon signalisierten die Marker bei 7 Patientinnen eine Non-Progression, wobei diese Patientinnen nach der radiologischen Verlaufskontrolle einen Progress zeigten. Eine Patientin war nach den Progressionskriterien als progredient eingestuft worden, hingegen zeigte sie nach der radiologischen Diagnostik den Befund eines Therapieansprechens. Zwei weitere Patientinnen mit einem stabilen Befund in der Bildgebung erfüllten ebenfalls fälschlicherweise die Progressionskriterien. Dreizehn (16,9%) Patientinnen hätten anhand der Progressions- bzw. Non-Progressionskriterien nicht beurteilt werden können. Tabelle 50 gibt eine Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität in der Anwendung aller Kriterien auf das Patientenkollektiv (n=77).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Progressions- und Non-Progressionskriterien kann es zu verschiedenen Aussagen der Tumormarker kommen. Es hat sich gezeigt, dass CEA und CA 15-3 verschiedene Richtungen anzeigen können. Die Tabelle 51 soll deswegen als Entscheidungshilfe dienen.

Tab. 50: Zusammenfassung der Ergebnisse durch die Anwendung der Kriterien

Ansprechen nach den Non-und Progressionskriterien	Radiologisches Ansprechen			
		PD-Gruppe	REM-Gruppe	SD-Gruppe
	Non-Progression	7 (9,1%)	14 (18,2%)	14 (18,2%)
	Keine Aussage	4 (5,2%)	4 (5,2%)	5 (6,5%)
Progression	26 (33,8%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)	

Tab. 51: Entscheidungshilfe bei gleichzeitiger Anwendung der Progressions- und der Non-Progressionskriterien für CEA und CA 15-3

		Erfüllung der Kriterien durch CA 15-3				
		Progressionskriterium I	Progressionskriterium II	Keines der Kriterien erfüllt	Non-Progressionskriterium I	Non-Progressionskriterium II
Erfüllung der Kriterien durch CEA	Progressionskriterium I	Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Keine Aussage möglich	Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression
	Progressionskriterium II	Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Progressionskriterium II ist erfüllt → Progression	Progressionskriterium II ist erfüllt → Progression	Non-Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Keine Aussage möglich
	Keines der Kriterien erfüllt	Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Progressionskriterium II ist erfüllt → Progression	Keine Aussage möglich	Non-Progressionskriterium I ist erfüllt → Non-Progression	Non-Progressionskriterium II ist erfüllt → Non-Progression
	Non-Progressionskriterium I	Keine Aussage möglich	Non-Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Non-Progressionskriterium I ist erfüllt → Non-Progression	Non-Progressionskriterium I ist erfüllt → Non-Progression
	Non-Progressionskriterium II	Progressionskriterium I ist erfüllt → Progression	Keine Aussage möglich	Non-Progressionskriterium II ist erfüllt → Non-Progression	Non-Progressionskriterium I ist erfüllt → Non-Progression	Non-Progressionskriterium II ist erfüllt → Non-Progression

5 DISKUSSION

Bis heute wurde eine Vielzahl von Tumormarkern zur Diagnostik des Mammakarzinoms untersucht. Nur wenige haben sich im klinischen Alltag bewährt. Wegen ihrer geringen Sensitivität von nur 15-33 % findet sowohl CEA als auch CA 15-3 keine Anwendung in der Diagnosefindung und im Screening [13-16, 18]. 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 belegen, dass die Bestimmung der Tumormarker eine objektive Methode zur Therapiesteuerung darstellt [24, 34-50]. Dass die Tumormarker den UICC-Kriterien überlegen sind, wurde in einigen Studien bereits deutlich [29, 34, 109, 143-150]. Dennoch gibt es auch Arbeiten, die zeigen, dass die Tumormarker nicht in der Lage zu sein scheinen, die konventionelle radiologische Diagnostik bezüglich der Therapieeffizienzkontrolle zu ersetzen [51, 52]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse können aus dem Mangel an Kriterien zur Interpretation resultieren. Die vorliegende Arbeit sollte diese Problematik nochmals aufgreifen.

Ziel dieser Arbeit war es, nochmals zu untersuchen, wie das Freisetzungsmuster von den Tumormarkern CEA und CA 15-3 vom Erkrankungsstatus des metastasierten Mammakarzinoms abhängt, und inwieweit CEA und CA 15-3 befähigt sind, die Therapieeffizienz frühzeitig zu beurteilen, und ob es möglich ist, die radiologische Diagnostik dadurch zu ersetzen.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Bestimmung der Sensitivität ein Cut-off von 2,5 ng/ml für CEA und 23,2 U/ml für CA 15-3 verwendet. Dabei handelt es sich um die 95. Perzentile gesunder Individuen. Diese Werte wurden anhand der Daten des Institutes für klinische Chemie erhoben. Die Cut-offs liegen daher weit unter dem Cut-off, der zum Teil in der Literatur beschrieben wird.

In Übereinstimmung mit der Literatur ergab sich eine Korrelation zwischen dem Erkrankungsmaß und der Höhe des Tumormarkerwertes [151-153]. Je öfter eine Patientin im Laufe ihrer Erkrankung progredient wurde, desto höher war der entsprechende CEA- bzw. CA 15-3-Wert. Es konnte 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 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. In der Arbeit von *Colomer et al.* konnte dies ebenfalls gezeigt werden. Patienten mit multipler Metastasierung wiesen öfter höhere CA 15-3-Werte (> 40 U/ml) auf als Patienten mit einer singulären Metastasierung (81,2

% versus 51,4 %). Ebenfalls wurden CA 15-3-Erhöhungen öfter bei Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung nachgewiesen als bei Patienten mit weniger ausgeprägtem Erkrankungsstadium (48,4 % versus 93,3 %). Patienten, die im Laufe der Studie verstarben, hatten ebenso einen höheren Prozentsatz an CA 15-3-Erhöhungen zu Beginn der Studie als Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit noch lebten (84,2 % versus 67,0 %) [153].

Aufgrund der CEA- und CA 15-3-Bestimmung ist es jedoch nicht möglich, Rückschlüsse auf die Metastasenlokalisierung zu ziehen. In der Literatur werden differente Ergebnisse beschrieben. *Geraghty et al.* konnten keine signifikanten Unterschiede in der Freisetzung von CA 15-3 in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung finden [154]. *Berruti et al.* zeigten, dass die Prävalenz von erhöhten CA 15-3- und CA 125-Werten jedoch in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung verschieden ist. Patienten mit einer viszeralen Metastasierung wiesen öfter höhere Werte auf als Patienten mit Knochenmetastasen oder Lokalrezidiv. Die höchste Sensitivität beider Marker wurde bei Patienten mit malignen Pleuraergüssen beobachtet [155]. *Al-Jarallah et al.* berichteten in ihrer Arbeit, dass im Median die Konzentrationen sowohl von CA 15-3 als auch von CEA tendenziell mit der Metastasierungsart anstiegen. Dabei wurde die höchste CA 15-3-Freisetzung bei Patienten mit ossären Filiae beobachtet. Patienten mit Lungen-/ Knochenmetastasen oder mit Lebermetastasen setzten hingegen am meisten CEA frei. Bei über 90 % der Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium war mindestens einer der beiden Tumormarker gegenüber dem Referenzbereich erhöht [20].

In der vorliegenden Arbeit zeigte CA 15-3 eine Sensitivität von 100 % bei der Erkennung von hepatischen Metastasen und CEA die höchste Sensitivität bei der Anwesenheit von ossären Metastasen. Patientinnen mit einer hepatischen Metastasierung wiesen im Median höhere CEA-Werte auf als Patientinnen mit isolierter Knochen-, Lungen- oder Lymphknotenmetastasierung. Hingegen setzten Patientinnen mit isolierten Skelettmetastasen und Patientinnen mit isolierter Lebermetastasierung signifikant höhere Werte für CA15-3 frei als Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen. Andere Studien bestätigen, dass CA 15-3 hauptsächlich bei ossärer und viszeraler Metastasierung erhöht ist [4, 9, 156]. Dennoch muss erwähnt werden, dass womöglich auch eine Korrelation zwischen der Tumormasse und der Höhe des Tumormarkerwertes besteht. Leider gibt es derzeit kein radiologisches Verfahren, welches routinemäßig eine genaue Bestimmung der Tumormasse liefert, so dass diese Aussage nicht bewiesen werden kann.

Die Rolle der Tumormarkerbestimmungen während Hormon- und Chemotherapie wird

in der Literatur als nützlich erachtet. [6, 35, 108-110, 157]. Die Frage, ob eine Korrelation zwischen den prätherapeutischen Ausgangswerten und dem Erfolg einer Therapie besteht, wird jedoch kontrovers diskutiert. *Tormey et al.* zeigten in ihrer Arbeit, dass hohe prätherapeutische CEA-Werte (> 5 ng/ml) mit niedrigen Ansprechraten einhergehen [158]. Sowohl die Arbeitsgruppe um *Palazzo* als auch die Gruppe um *Kreiger* machten gegenteilige Feststellungen, nämlich dass hohe CEA-Ausgangswerte mit einer hohen Ansprechrate und niedrige CEA-Serumlevels mit geringen Ansprechraten assoziiert waren [106, 159]. Jedoch verneinen andere Arbeitsgruppen eine Korrelation zwischen der Höhe des prätherapeutischen Wertes und dem Therapieansprechen [160-162]. In unserer Studie konnten ähnliche Beobachtungen wie bei *Tormey et al.* gemacht werden. Patientinnen mit einer Remission wiesen einen niedrigeren prätherapeutischen Wert sowohl für CEA als auch für CA 15-3 auf als Patientinnen mit einer Progression auf. Diese Tatsache muss jedoch einschränkend beurteilt werden. Zum einen wurde kein Signifikanzniveau erreicht, und zum anderen hat es sich gezeigt, dass von den Patientinnen, die ein Therapieansprechen aufwiesen, fast 50 % nicht vortherapiert waren und nur 26,3 % der Patientinnen mehr als eine zytostatische Vortherapie erhielten. Im Gegensatz dazu waren nur 32,4 % der Patientinnen noch nicht chemotherapeutisch vorbehandelt und über 40 % der Patientinnen in der PD-Gruppe mindestens zweimal zytostatisch therapiert worden. In Bezug auf die Prognosekriterien war das Patientenkollektiv ausgeglichen (Tab. 23), d.h. in allen 3 Untergruppen waren gleich viele Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus und einem 3fach positivem HER-2/neu-Status vertreten.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren konnte gezeigt werden, dass Patienten, die von einer Chemotherapie profitierten, signifikant niedrigere Werte für CEA und CA 15-3 zum Zeitpunkt des radiologischen Stagings aufwiesen als Patienten, bei denen die Chemotherapie nicht den gewünschten Erfolg zeigte [24, 35, 162]. Im Median kam es zu einem Abfall sowohl auf Seiten von CEA als auch von CA 15-3 bei Patienten mit Therapieansprechen.

Bei der Interpretation von Tumormarkerverläufen muss die Größe der Varianz berücksichtigt werden. Diese „kritische Differenz“ hängt zum einen von der analytischen Impräzision des Assays und zum anderen von der normalen intra-individuellen biologischen Varianz ab [163, 164]. Der Vergleich von Studien ist oft erschwert, da verschiedene Cut-offs für eine signifikante Änderung der Tumormarkerverwerte verwendet wurden. *Robertson et al.* konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied machte, ob ein Cut-off > 10 % oder ein Cut-

off > 20 % gewählt wurde [35]. In ihrer prospektiv durchgeführten Studie konnte mittels eines biochemischen Index-Score, bestehend aus CA 15-3, CEA und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, in 87% der Fälle ein Therapieversagen und in 68% der Fälle ein Therapieansprechen angezeigt werden [35, 110]. *Tondini et al.* konnten in ihrer Studie eine gute Korrelation mit einem Anstieg/ Abfall > 25 % und dem klinischen Ansprechen zeigen, wobei CA 15-3 gegenüber CEA deutlich überlegen war (60,3 % versus 39,6 %) [36]. Einen Anstieg > 25 % und einen Abfall > 50 % forderten *van Dalen et al.* Sie erreichten damit Sensitivitäten von 30-31 % für CEA und 30-37 % für CA 15-3 [48].

In der Literatur werden demnach Veränderungen > 10 % [35, 165], > 20 % [35, 51, 166], > 25 % [36, 141, 142] aber auch ein Anstieg > 25 % und ein Abfall > 50 % [48, 146] als signifikant angesehen. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Anstieg bzw. ein Abfall \geq 25 % als signifikante Änderung in einem der beiden Tumormarker betrachtet.

Tumormarkerverläufe von metastasierten Patienten unter Chemotherapie bedürfen der besonderen Aufmerksamkeit.

Es werden vorübergehende Tumormarkeranstiege zu Beginn einer Chemotherapie beobachtet, die falsche Hinweise auf eine Progression liefern können. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass 60 % der Patientinnen in der Progressionsgruppe, aber auch 47 % der Patientinnen in der Remissionsgruppe bis zum 1. Zwischenwert (20-30 Tage nach Beginn der Therapie) anstiegen. Die Arbeitsgruppe um *Hayes*, die Arbeitsgruppe um *Yasasever* und die um *Cheung* berichteten von einem solchen flüchtigen Tumormarkeranstieg trotz Therapieeffizienz. Dieser konnte dabei ebenfalls bei bis zu 30 % der Patienten beobachtet werden. Gewöhnlich kam es innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn zu einem Anstieg, der aber auch bis zu 3 Monate andauern konnte [167-169]. Auch die Arbeitsgruppe um *Sjöström* beobachtete diesen paradoxen Tumormarkeranstieg nach 3-4 Wochen, so dass seine Gruppe wegen dieser falsch-positiven Ergebnisse folgerte, dass Tumormarker die radiologische Beurteilung nach den UICC-Kriterien nicht ersetzen können [51]. Dieser paradoxe Anstieg nach Therapieeinleitung wird auf die Tatsache zurückgeführt, dass die zytotoxischen Substanzen einen massiven Tumorzerfall (Tumorlyse) bedingen und dadurch Tumormarker vermehrt in die Blutbahn abgeben. Daher ist bis zum 1. Zwischenwert, d.h. 3 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn keine Aussage über den Therapieerfolg möglich. Da auch mehr als 30 % der Patientinnen trotz Therapieansprechens einen Anstieg größer gleich 25 % bis zum 2. Zwischenwert zeigten, kann der alleinige Anstieg vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert ebenfalls keine Aussage über den Therapieausgang liefern.

Es ist daher bis zu diesem Zeitpunkt von höchster Wichtigkeit, dieses Phänomen von einer tatsächlichen Progression zu unterscheiden. Der größte Fehler bestünde nämlich darin, eine effektive Therapie aufgrund steigender Werte abzubrechen.

Eine entscheidende Rolle spielt daher die Kinetik der Tumormarker. *Sölétormos et al.* demonstrierten ein Computersimulationsmodell, welches 15 verschiedene Progressionskriterien aus der Literatur zusammengefasst hat, die zum einen in der Rezidivdiagnostik und zum anderen zur Therapiekontrolle angewandt worden sind. Die Kriterien basieren auf mindestens zwei oder drei Tumormarkerbestimmungen. Dabei wurden einerseits Kriterien in Abhängigkeit eines Cut-offs und andererseits unabhängig von einem Referenzbereich betrachtet [149]. Damit eine Therapie als ineffektiv galt, forderten *Bonfrer et al.* zwei aufeinander folgende Anstiege, wobei der erste $\geq 25\%$ sein musste und der zweite jegliches Ausmaß annehmen konnte [170]. Bei dieser Forderung ist jedoch zu bemerken, dass bei der Anwendung dieses Kriteriums auf das hier untersuchte Patientenkollektiv 5 Patientinnen falsch positiv eingestuft worden wären, denn wie sich gezeigt hat, wiesen immer noch Patientinnen einen Anstieg ab dem ersten Zwischenwert auf. Bei der Anwendung dieses Kriteriums auf das hier untersuchte Kollektiv ergibt sich eine Sensitivität von 37,8 %, d.h. 14 Patientinnen wären der Progression richtig zugeordnet worden. *Mughal et al.* konnten eine gute Korrelation zwischen abfallenden CEA-Werten und einem Therapieansprechen zeigen. Für die Vorhersage eines Therapieversagens forderten sie zwei aufeinander folgende Anstiege mit jeweils $\geq 12\%$ [162]. Wendet man dieses Kriterium auf unsere 77 Patientinnen an, so ergibt sich eine Sensitivität von 40,5 %, d.h. 15 von 37 Patientinnen wären als richtig progredient beurteilt worden. Nur 2 Patientinnen wären dabei falsch zugeordnet worden. *Sölétormos et al.* forderten für die Aussage eines Progresses unter Therapie ebenfalls mindestens 2 aufeinander folgende Anstiege, wobei der letzte Wert signifikant höher als der vorletzte oder als einer der vorherigen Werte oberhalb des Referenzbereiches sein musste. Dabei konnte eine Sensitivität von 69 % für CA 15-3 in Kombination mit CEA und TPA erzielt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand unserer retrospektiven Daten ebenfalls Progressionskriterien aufgestellt, die es ermöglichen sollen, CEA und CA 15-3 bei der Therapiekontrolle richtig einsetzen zu können. Im Gegensatz zu den in der Literatur bereits beschriebenen Kriterien, bildeten vier Tumormarkerwerte zu definierten Zeitintervallen die Grundlage der Progressionskriterien. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass von jeglichen Referenzbereichen Abstand genommen wurde, da diese im Verlauf individueller Patienten irrelevant sind.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl die Anstiegssteilheit vom

prätherapeutischen bis zum 1. Zwischenwert als auch die Anstiegssteilheit vom 1. bis zum 2. Zwischenwert von größter Wichtigkeit ist, um eine adäquate Aussage über einen Therapieausgang machen zu können.

Eine Therapie wurde als ineffektiv eingestuft, wenn zum einen der 2. Zwischenwert im Vergleich zum prätherapeutischen Wert um 25 % angestiegen war, und zugleich der Anstieg pro Tag vom prätherapeutischen bis zum 2. Zwischenwert zunahm. Zum anderen wurde eine Behandlung als unwirksam erachtet, wenn der Stagingwert im Vergleich zum Ausgangswert um 25 % angestiegen war, und zugleich ein Anstieg jeglichen Ausmaßes ab dem 2. Zwischenwert zu verzeichnen war. Bei Anwendung dieser Progressionskriterien konnte eine Sensitivität von bis zu 64,9 % bei einer Spezifität von 92,5 % erreicht werden. Das bedeutet, dass bis zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes, also bereits nach 40-60 Tagen, bei fast 30 % der Patienten mit Progress eine Aussage über die Therapieineffizienz mittels CEA und/ oder CA 15-3 gemacht werden konnte. Bei fast 65 % der Patienten konnte schließlich zum Zeitpunkt des klinischen Stagings eine Entscheidung getroffen werden. Wie bereits erwähnt, verneinte *Sjöström* die Möglichkeit der Vorhersage des Therapieausgangs mittels Tumormarker wegen der falsch positiven Fälle [51]. In der hier vorliegenden Arbeit wäre bei 3 Patientinnen die Chemotherapie aufgrund unserer Progressionskriterien fälschlicherweise als ineffektiv bezeichnet und das therapeutische Konzept somit geändert worden. Zwei der Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt der radiologischen Kontrolluntersuchung keine Befundänderung (stable disease). Eine Patientin zeigte sogar laut Bildgebung eine partielle Remission ihrer Lebermetastasen. Ein Abbruch der effektiv scheinenden Behandlung wäre somit ein Fehler gewesen. Im weiteren Verlauf ergab sich jedoch bei dieser Patientin, dass der Tumormarker CA 15-3 bereits zu diesem Zeitpunkt zeigte, was sich 2 Monate später ereignete. Diese Patientin entwickelte Gehirnmetastasen, an deren Folgen sie im gleichen Monat verstarb. Bei einer der Patientinnen mit einem radiologisch belegten stabilen Befund der Erkrankung konnte ebenfalls 2 Monate später der Progress der Erkrankung radiologisch gesichert werden. Bei der zweiten Patientin, die fälschlicherweise als progredient eingestuft worden war, zeigten sich bei der radiologischen Verlaufskontrolle diskordante Befunde. Die Oberbauchsonographie bestätigte die von den Tumormarkern signalisierte Progression, die Computertomographie jedoch zeigte eine stabile Erkrankung. *Robertson et al.* konnten in ihrer Arbeit ebenfalls eine exzellente Korrelation zwischen biochemischen und radiologischen Therapieansprechen nach 3 bis 6 Monaten aufzeigen. Jedoch mussten auch sie dies einschränkend beurteilen, denn aufgrund fehlender Zwischenwerte wäre ebenfalls bei 2 Patienten fälschlicherweise eine effektive Therapie vorzeitig beendet worden [35].

Über dies hinaus wurden in der vorliegenden retrospektiven Analyse auch sogenannte Non-Progressionskriterien aufgestellt. Eine Therapie galt als effektiv, wenn zum einen der 2. Zwischenwert im Vergleich zum prätherapeutischen Wert um 25 % abgefallen war, und zugleich der 2. Zwischenwert niedriger war als der 1. Zwischenwert. Zum anderen wurde eine Behandlung als wirksam erachtet, wenn der Stagingwert im Vergleich zum 1. Zwischenwert um 25 % abgefallen war, und zugleich der Stagingwert niedriger war als der 2. Zwischenwert. Bei der Anwendung dieser Non-Progressionskriterien hätten 72,5 % der Patientinnen einer Non-Progression richtig zugeordnet werden können. Sieben Patientinnen wären dabei jedoch falsch eingestuft worden, d.h. diese Patientinnen hätten trotz radiologischer Progression unsere Non-Progressionskriterien erfüllt. Diese ‚falsch-positiven‘ Patientinnen wurden nochmals im Einzelnen genauer betrachtet. Dabei zeigte sich, dass 2 Patientinnen tatsächlich die Non-Progressionskriterien erfüllten trotz des eindeutig radiologischen Befundes der Progression. Bei 2 Patientinnen wurden diskordante radiologische Ergebnisse erhoben, d.h. der eine Teil der Metastasen zeigte eine rückläufige und der andere Teil eine wachsende Tendenz. Eine andere Patientin zeigte nicht den eindeutigen radiologischen Beweis der Progression. Die Ursache einer klinischen Verschlechterung wurde jedoch mit einem Progress der metastasierten Erkrankung gesehen. Eine weitere Patientin zeigte 3 Monate nach Therapiebeginn einen deutlichen Tumormarkerabfall. Zu diesem Zeitpunkt lehnte jedoch die Patientin eine radiologische Verlaufskontrolle ab. Zum Zeitpunkt des tatsächlichen Stagings nach 5 Monaten zeigten die Tumormarker bereits eine erneut steigende Tendenz. Unser Non-Progressionskriterium wurde deswegen erfüllt, weil der Stagingwert noch nicht die Höhe des prätherapeutischen Wertes erreicht hatte. Bei der siebten Patientin wurde zum Zeitpunkt des Stagings der radiologische Verdacht auf eine Meningiosis carcinomatosa geäußert. Daraufhin wurde trotz fallender Tumormarker das therapeutische Regime geändert. Nach kurzer Zeit ergab sich jedoch die Diagnose einer Varizellen-Infektion mit einer Fazialisparese. Die Verdachtsdiagnose der Meningiosis carcinomatosa und somit ein Progress der Grunderkrankung konnte dadurch verneint werden.

In der Literatur werden ebenfalls Kriterien für eine biochemische Remission beschrieben. Bei einigen Autoren wird erst ein Abfall > 50 % als Zeichen der Remission gewertet [48, 94, 170]. Die Verwendung dieses Kriteriums ist zwar sehr spezifisch, aber nach einer kurzen Zeit nicht sehr sensitiv. *Van Dalen et al.* konnten dies in ihrer Arbeit bestätigen. Sie konnten zeigen, dass von insgesamt 42 Patienten, die entweder einen Stillstand oder einen Rückgang ihrer Erkrankung durch die systemische Therapie erzielten, 20 einen Abfall von CEA und 18 Patienten einen Abfall

von CA 15-3 aufwiesen. Wurde ein Abfall erst ab 50 % gewertet, fiel die Anzahl der positiven Patienten auf 3 bzw. auf 4 ab [143].

Insgesamt betrachtet hätte in der vorliegenden Arbeit durch Verwendung der Progressions- und Non-Progressionskriterien bei 54 (70,1%) von insgesamt 77 Patientinnen auf eine radiologische Diagnostik zur Therapieverlaufskontrolle verzichtet werden können. Bei 14 Patientinnen hätte sogar die Ineffektivität der Chemotherapie vor dem radiologischen Beweis bestimmt werden können. Im klinischen Alltag werden in der Regel 3 Zyklen einer Chemotherapie, also nach ungefähr 2-3 Monaten, Verlaufskontrollen mittels Computertomographie oder anderer radiologischer Verfahren durchgeführt. Im Falle der 14 Patientinnen hätte bereits nach 40-60 Tagen das Therapieversagen durch die Tumormarker signalisiert werden können, d.h. wegen der frühen Vorhersage hätten den Patientinnen zusätzliche zytotoxische Nebenwirkungen erspart bleiben können. Ebenso kann durch Verzicht auf den radiologischen Bildnachweis die Strahlenbelastung reduziert werden. In der vorliegenden Arbeit wäre das bei 68,8 % der Patientinnen möglich gewesen. Nebst unnötigen Nebenwirkungen können auch durch die korrekte Interpretation und Anwendung der Tumormarker Kosten gespart werden. Die Arbeitsgruppe um *Robertson* zeigte sogar eine Kostenreduktion von bis zu 50 % [145].

Die vorliegende retrospektive Analyse ist sicherlich nicht geeignet, den gegenwärtigen Standard von Diagnostik und Therapie zu ändern. Es können jedoch aufgrund der durchgeführten Untersuchungen folgende Hypothesen aufgestellt werden:

1. Es besteht eine Korrelation zwischen den Wertelagen von CEA und CA 15-3 und dem Erkrankungsstatus, d.h. je fortgeschrittener die Erkrankung desto höher der Tumormarkerwert.
2. Die Sensitivitäten von CEA und/ oder CA 15-3 korrelieren mit dem Ausmaß der Erkrankung (Anzahl der Progressionen), d.h. je ausgeprägter das Tumorstadium desto häufiger zeigen Patienten einen Wert über dem bei uns gebräuchlichen Referenzbereich.
3. Patienten mit einem niedrigen Ausgangswert scheinen am ehesten von einer Therapie zu profitieren. Sowohl die Werte für CEA als auch für CA 15-3 fielen im Median in dieser Patientengruppe ab.
4. Entscheidend für die Beurteilung der Therapieeffizienz ist die Kinetik der Tumormarker. Drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ist aufgrund des flüchtigen Tumormarkeranstieges trotz Therapieeffizienz keine Aussage über

den Therapieausgang möglich. Ohne die Beachtung der Anstiegssteilheit ist auch bis zu 8 Wochen keine adäquate Entscheidung denkbar.

5. Durch die in der Arbeit aufgestellten Progressions- und Non-Progressionskriterien hätten 54 von 77 Patientinnen bezüglich des Therapieansprechens richtig beurteilt werden können. Drei Patientinnen wären fälschlicherweise einer Progression und 7 fälschlicherweise einer Non-Progression zugeordnet worden. Bei den restlichen 13 Patientinnen hätte biochemisch keine Aussage über das Therapieansprechen gemacht werden können.
6. Bei korrekter Anwendung könnte es möglich sein, bei über 70 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie behandelt werden, die radiologische Diagnostik zu ersetzen.
7. Durch die frühzeitige Beurteilung der Therapieeffizienz können sowohl unnötige Nebenwirkungen der Chemotherapie als auch Strahlenbelastungen durch die Radiologie verhindert werden. Durch die Einsparung von sehr teuren Zytostatika und radiologischen Verfahren ist eine Kostenreduktion möglich.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Tumormarker stellen in der heutigen Zeit eine schnelle, minimal invasive, reproduzierbare und kostengünstige Untersuchungsmethode beim Mammakarzinom dar. Wegen ihrer geringen Sensitivität finden sowohl CEA als auch CA 15-3 keine Anwendung in der Diagnosefindung und im Screening. Eines ihrer Haupteinsatzgebiete liegt in der Verlaufskontrolle und in der Rezidivdiagnostik. Es hat sich gezeigt, dass es durch die kombinierte Bestimmung von CEA und CA 15-3 möglich ist, bei 40-60% der Patientinnen ein erneutes Auftreten der Erkrankung 2 bis 18 Monate vor der klinischen Manifestation anzukündigen. Welchen Stellenwert die Tumormarker in der Beurteilung der Therapieeffizienz einnehmen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren belegen, dass die Bestimmung der Tumormarker eine objektive Methode zur Therapiesteuerung darstellt. Jedoch gibt es auch Kritiker, die dieses verneinen. Diese kontroverse Beurteilung der Tumormarker als Werkzeug in der Therapiekontrolle beruht zum einen aus dem Mangel an Erfahrung in Bezug auf die richtige Interpretation und zum anderen darauf, dass in keiner prospektiven Studie ein Überlebensvorteil durch den Einsatz der Tumormarker gezeigt werden konnte. In der vorliegenden Arbeit wurde in einer retrospektiven Analyse untersucht, inwieweit das Freisetzungsmuster der Tumormarker CEA und CA 15-3 vom Erkrankungsmaß abhängig ist, und inwieweit CEA und CA 15-3 befähigt sind, bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom die radiologische Diagnostik zu ersetzen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der Höhe des Tumormarkerwertes und dem Erkrankungsstatus besteht, d.h. je fortgeschrittener die Erkrankung desto höher der Tumormarkerwert. Zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung zeigten 53,5 % der Patientinnen für CEA und 71,8 % für CA15-3 einen Wert über der 95. Perzentile gesunder Individuen. Durch die Kombination von CEA und CA 15-3 konnte die Sensitivität auf 80,3 % erhöht werden. Mit zunehmender Anzahl der klinischen Progressionen erhöhte sich die Anzahl der Patientinnen mit einem Wert über dem bei uns gebräuchlichen Referenzbereich. Wir erhielten folgende Sensitivitäten: 2. PD für CEA 54,1 % vs. 70,6 % für CA15-3, 3. PD 63,5 % vs. 81,2 % and 4. PD 68,6 % vs. 90 %. Ähnliche Ergebnisse wurden in Bezug auf die Mediane erzielt. Mit steigender Anzahl der klinischen Progressionen ergab sich eine Zunahme der Mediane sowohl für CEA als auch für CA 15-3.

In Bezug auf das Therapieansprechen scheinen 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 ($p < 0.01$) niedriger als die Werte der Patientinnen mit einem Therapieversagen (im Median CEA 2,3 ng/ml /CA 15-3 34,4 U/ml vs. 11,8 ng/ml/ 140,4 U/ml). Anhand der retrospektiv erhobenen Daten wurden sowohl 2 Progressionskriterien als auch 2 Non-Progressionskriterien zur Befundinterpretation aufgestellt. An vier definierten Zeitpunkten (prätherapeutisch, 1. Zwischenwert [20-30 Tage], 2. Zwischenwert [40-60 Tage], Stagingwert [<185 Tage, Median 82 Tage]) wurden sowohl die Wertelagen als auch der Anstieg bzw. Abfall $\geq 25\%$ innerhalb der genannten Zeitintervalle bestimmt. Da sowohl Patientinnen mit einem Therapieansprechen als auch Patientinnen mit einem Therapieversagen bis zum 1. bzw. bis zum 2. Zwischenwert einen Anstieg $\geq 25\%$ von einem der beiden Tumormarker zeigten, ist bis vier Wochen nach Therapiebeginn keine Aussage über den Therapieerfolg möglich. Ohne Beachtung der Anstiegssteilheit ist auch bis zu 8 Wochen keine adäquate Entscheidung denkbar. Durch die kombinierte Anwendung aller 4 Kriterien erreichen wir eine Sensitivität von 70,1 % bei einer Spezifität von 87 %. Somit ist es mit Hilfe der hier aufgestellten Kriterien möglich, bei über 30% der Patienten die Ineffektivität der Chemotherapie vor der radiologischen Diagnostik anzuzeigen und bei 70 % der Patienten möglich, auf die radiologische Diagnostik zu verzichten. Dadurch könnten zum einen Strahlenbelastungen und zum anderen Kosten reduziert werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Sauer, H., *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Manual Mammakarzinome, W. Zuckschwerdt Verlag München, 2005. **10. Auflage**.
2. de Bock, G.H., et al., *Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review*. J Clin Oncol, 2004. **22**(19): p. 4010-8.
3. Jatoi, I., et al., *Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2005. **89**(2): p. 173-8.
4. *Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 1996. **14**(10): p. 2843-77.
5. Whitlock, J.P., et al., *Imaging of metastatic breast cancer: distribution and radiological assessment at presentation*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2001. **13**(3): p. 181-6.
6. Robertson, J.F.R., *Prospective confirmation of a biochemical index for measuring therapeutic efficacy in metastatic breast cancer in a multicentre study*. The Breast, 1996. **5**: p. 372-373.
7. Brown, A.L., et al., *T1 weighted magnetic resonance imaging in breast cancer vertebral metastases: changes on treatment and correlation with response to therapy*. Clin Radiol, 1998. **53**: p. 493-501.
8. Lamerz, R., P. Stieber, and A. Fateh-Moghadam, *Serum marker combinations in human breast cancer (review)*. In Vivo, 1993. **7**(6B): p. 607-13.
9. Vizcarra, E., et al., *Value of CA 15.3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA: a study of specificity in disease-free follow-up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis*. Breast Cancer Res Treat, 1996. **37**(3): p. 209-16.
10. Stieber, P., H. Sauer, and M. Untch, *Tumor Markers in Breast Cancer*. J Lab Med, 2001. **25**(9/10): p. 343-352.
11. Stieber, P., *Möglicher Einsatz der Tumormarker in der Nachsorge*. Der Bay Int, 1996. **16**(1): p. 42-54.
12. Lamerz, R., et al., *Role of Blood Markers in the Detection of Metastases from Primary Breast Cancer*. Diagn Oncol, 1991. **1**: p. 88-97.
13. 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.
14. van Dalen, A., *Significance of cytokeratin markers TPA, TPA (cyk), TPS and CYFRA 21.1 in metastatic disease*. Anticancer Res, 1996. **16**(4B): p. 2345-9.
15. Gion, M., et al., *The tumour associated antigen CA15.3 in primary breast cancer. Evaluation of 667 cases*. Br J Cancer, 1991. **63**(5): p. 809-13.
16. Robertson, J.F., et al., *Prospective assessment of the role of five tumour markers in breast cancer*. Cancer Immunol Immunother, 1991. **33**(6): p. 403-10.
17. Bieglmayer, C., et al., *CA15.3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin-like glycoproteins*. Tumour Biol, 1991. **12**(3): p. 138-48.
18. Dnistrian, A.M., et al., *Evaluation of CA M26, CA M29, CA 15-3 and CEA as circulating tumor markers in breast cancer patients*. Tumour Biol, 1991. **12**(2): p. 82-90.
19. 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.
20. Al-Jarallah, M.A., et al., *Serum CA-15.3 and CEA patterns in postsurgical follow-up, and in monitoring clinical course of metastatic cancer in patients with breast carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 1993. **19**(1): p. 74-9.
21. Colomer, R., et al., *Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases*. Breast Cancer Res Treat, 1989. **13**(2): p. 123-33.
22. Jaeger, 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.
23. 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.
24. 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.
 25. Price, M.R., et al., *Summary Report on the ISOBM TD-4 Workshop: Analysis of 56 Monoclonal Antibodies against the MUC1 Mucin.* Tumor Biol, 1998. **19**(Suppl.1): p. 1-20.
 26. Repetto, L., et al., *Serum CEA, CA 15-3, and MCA in breast cancer patients: a clinical evaluation.* Cancer Detect Prev, 1993. **17**(3): p. 411-5.
 27. Safi, F., et al., *Comparison of CA 15-3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer.* Int J Biol Markers, 1989. **4**(4): p. 207-14.
 28. Soletormos, G., et al., *A novel method for monitoring high-risk breast cancer with tumor markers: CA 15.3 compared to CEA and TPA.* Ann Oncol, 1993. **4**(10): p. 861-9.
 29. Holli, K. and M. Hakama, *Effectiveness of routine and spontaneous follow-up visits for breast cancer.* Eur J Cancer Clin Oncol, 1989. **25**(2): p. 251-4.
 30. Schapira, D.V. and N. Urban, *A minimalist policy for breast cancer surveillance.* Jama, 1991. **265**(3): p. 380-2.
 31. Legha, S.S., et al., *Complete remissions in metastatic breast cancer treated with combination drug therapy.* Ann Intern Med, 1979. **91**(6): p. 847-52.
 32. Nicolini, A., et al., *Prolonged survival by 'early' salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study.* Br J Cancer, 1997. **76**(8): p. 1106-11.
 33. Jaeger, W., E. Merkle, and N. Lang, *Increasing serum tumour markers as decision criteria for hormone-therapy of metastatic breast cancer.* Tumor Biol, 1994. **12**: p. 60-66.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Nicolini, A., et al., *The role of tumour markers in improving the accuracy of conventional chest X-ray and liver echography in the post-operative detection of thoracic and liver metastases from breast cancer.* Br J Cancer, 2000. **83**(11): p. 1412-7.
 38. Guadagni, F., et al., *A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study.* Clin Cancer Res, 2001. **7**(8): p. 2357-62.
 39. Merimsky, O., et al., *Serial serum MCA measurements in the follow-up of breast cancer patients.* Eur J Cancer, 1991. **27**(11): p. 1440-4.
 40. Pecking, A.P., et al., *Detection of occult disease in breast cancer using fluorodeoxyglucose camera-based positron emission tomography.* Clin Breast Cancer, 2001. **2**(3): p. 229-34.
 41. Kamel, E.M., et al., *[18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer.* J Cancer Res Clin Oncol, 2003. **129**(3): p. 147-53.
 42. 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.
 43. Einarsson, R., *TPS--a cytokeratin marker for therapy control in breast cancer.* Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1995. **221**: p. 113-5.
 44. Lamerz, R., et al., *Serial carcinoembryonic antigen (CEA) determinations in the management of metastatic breast cancer.* Oncodev Biol Med, 1980. **1**(2): p. 123-35.
 45. 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.

46. Dnistrian, A.M., et al., *CA 15-3 and carcinoembryonic antigen in the clinical evaluation of breast cancer*. Clin Chim Acta, 1991. **200**(2-3): p. 81-93.
47. Loprinzi, C.L., et al., *Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen levels and alternating chemotherapeutic regimens in metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 1986. **4**(1): p. 46-56.
48. 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.
49. Soletormos, G., P.H. Petersen, and D. Nielsen, *Computer-simulated tumor-marker data used to compare progression criteria for cytokeratin tissue polypeptide antigen in metastatic breast cancer*. Clin Chem, 2001. **47**(11): p. 2035-7.
50. Jezersek, B., et al., *Clinical evaluation of potential usefulness of CEA, CA 15-3, and MCA in follow-up of breast cancer patients*. Cancer Lett, 1996. **110**(1-2): p. 137-44.
51. Sjöström, 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.
52. *1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on November 7, 1997 by the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 793-5.
53. Dtsch Arztebl, 2002. **Heft 17**(99): p. A 1168-1172.
54. Engel, J., et al., *Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München - Schwerpunkt: Gynäkologische Tumoren*. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, 2000.
55. Levi, F., et al., *Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994*. Eur J Cancer, 1999. **35**(10): p. 1477-516.
56. Armstrong, K., A. Eisen, and B. Weber, *Assessing the risk of breast cancer*. N Engl J Med, 2000. **342**(8): p. 564-71.
57. Krankenkassen, B.Ä.u., *Richtlinien über Kriterien zur Qualitätsbeurteilung in der radiologischen Diagnostik gemäß § 136 SGB V in der Fassung vom 17.06.1992, zuletzt geändert am 17.12.1996*. Dtsch Arztebl, 1994. **94**(1997): p. 779-787.
58. Bassett, L.W., et al., *Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age*. Radiology, 1991. **180**(3): p. 831-5.
59. Bundesärztekammer, *Leitlinien zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie*. Dtsch Arztebl, 1997. **97**(2000): p. 2557-2568.
60. Untch, M., et al., *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art 2002*. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2002. **3. Auflage**.
61. Riede, U.-N. and H.-E. Schaefer, *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999. **4. Auflage**.
62. WHO, *Histological typing of breast tumours*. Geneva, 1981. **2nd ed.**
63. Frykberg, E.R. and K.I. Bland, *Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast*. Cancer, 1994. **74**(1 Suppl): p. 350-61.
64. Silverstein, M.Y., *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
65. Bässler, R., *Mamma*. In: Remmele W. Pathologie, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1997. **Band 4**.
66. Remmele, W. and H.E. Stegner, *Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue*. Pathologe, 1987. **8**(3): p. 138-40.
67. Brandt-Rauf PW, P.M., Carney WP, *The c-erbB-2 protein in oncogenesis: molecular structure to molecular epidemiology*. Crit Rev Oncog, 1994. **5**(2-3): p. 313-29.
68. UICC, *TNM classification of malignant tumours*. Wiley-Liss, Inc., New York, 2002. **6th ed.**
69. Bloom, H.J. and W.W. Richardson, *Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years*. Br J Cancer, 1957. **11**(3): p. 359-77.

70. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. *Histopathology*, 1991. **19**(5): p. 403-10.
71. *Das Mammakarzinom*. *Der Onkologe*, 1995. **Band 1**(Heft 3/95): p. 177.
72. Jacobs, E. and C. Haskell, *Clinical use of tumor markers in oncology*. *Curr Probl Cancer*, 1991. **15**(6): p. 299-360.
73. Fateh-Moghadam, A. and P. Stieber, *Sensible use of tumor markers*. Marloffstein-Rathsberg; Hartmann-Verlag, 1993. **2nd ed.**
74. 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. 439-462.
75. Berling, B., et al., *Cloning of a carcinoembryonic antigen gene family member expressed in leukocytes of chronic myeloid leukemia patients and bone marrow*. *Cancer Res*, 1990. **50**(20): p. 6534-9.
76. Benchimol, S., et al., *Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule*. *Cell*, 1989. **57**(2): p. 327-34.
77. Hayes, D.F., et al., *Use of a murine monoclonal antibody for detection of circulating plasma DF3 antigen levels in breast cancer patients*. *J Clin Invest*, 1985. **75**(5): p. 1671-8.
78. Hayes, D.F., V.R. Zurawski, Jr., and D.W. Kufe, *Comparison of circulating CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer*. *J Clin Oncol*, 1986. **4**(10): p. 1542-50.
79. Hayes, D.F., *Tumor markers for breast cancer. Current utilities and future prospects*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1994. **8**(3): p. 485-506.
80. Pons-Anicet, D.M., et al., *Value of CA 15:3 in the follow-up of breast cancer patients*. *Br J Cancer*, 1987. **55**(5): p. 567-9.
81. Kreienberg, R., *[General and specific laboratory parameters within the scope of tumor after-care in gynecologic malignancies and breast cancer]*. *Gynakologe*, 1989. **22**(1): p. 55-62.
82. Paulick, R., H. Caffier, and H. Kaesemann, *Erste Erfahrungen mit dem monoklonalen Markersystem CA 15-3 bei Mammakarzinompatientinnen*. *TumorDiagn Therapie*, 1986. **7**: p. 85-7.
83. Stieber, P., et al., *CA 15-3: Evaluation and clinical value in breast carcinomas compared with CEA and TPA*. In: Klapdor R, ed. *New markers and their monoclonal antibodies*. Stuttgart: Thieme, 1988: p. 45-50.
84. Ammon, A., et al., *[Tumor markers in dialysis-dependent renal failure. A comparison of the mucin-like carcinoma antigen, CA 15-3, CA 125, CA 19-9 and CEA antigens]*. *Onkologie*, 1988. **11**(6): p. 260-2.
85. Böhm, I., et al., *Thymidinkinase, CA 15-3 und β 2-Mikroglobulin im Serum HIV-infizierter Patienten*. *NucCompact*, 1989. **20**: p. 78-84.
86. Stenman, U.H. and R. Heikkinen, *Serum markers for breast cancer*. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 1991. **206**: p. 52-9.
87. Leitzel, K., et al., *Elevated soluble c-erbB-2 antigen levels in the serum and effusions of a proportion of breast cancer patients*. *J Clin Oncol*, 1992. **10**(9): p. 1436-43.
88. Carney, W., et al., *Detection and quantitation of the human neu oncoprotein*. *J Tumour Marker Oncol*, 1991. **6**: p. 53-72.
89. Pupa, S.M., et al., *The extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein is released from tumour cells by proteolytic cleavage*. *Oncogene*, 1993. **8**: p. 2917-23.
90. Slamon, D.J., et al., *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. *Science*, 1989. **244**(4905): p. 707-12.
91. Slamon, D.J., et al., *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(11): p. 783-92.
92. Andersen, T.I., et al., *Detection of c-erbB-2 related protein in sera from breast cancer patients. Relationship to ERBB2 gene amplification and c-erbB-2 protein*

- overexpression in tumour. Acta Oncol*, 1995. **34**(4): p. 499-504.
93. Krainer, M., et al., *Tissue expression and serum levels of HER-2/neu in patients with breast cancer. Oncology*, 1997. **54**(6): p. 475-81.
 94. Molina, R., et al., *Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. Tumour Biol*, 2005. **26**(6): p. 281-93.
 95. Smith, T.J., et al., *American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol*, 1999. **17**(3): p. 1080-2.
 96. Bast, R.C., Jr., et al., *2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol*, 2001. **19**(6): p. 1865-78.
 97. Basuyau, J.P., et al., *Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the use of serum tumour markers in breast cancer: 2000. Br J Cancer*, 2003. **89 Suppl 1**: p. S32-4.
 98. Molina, R. and M. Gion, *Use of blood tumour markers in the detection of recurrent breast cancer. Breast*, 1998. **7**: p. 187-189.
 99. Kokko, R., K. Holli, and M. Hakama, *Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. Eur J Cancer*, 2002. **38**(9): p. 1189-93.
 100. Crippa, F., et al., *Single determination of CA 15.3 and bone scintigraphy in the diagnosis of skeletal metastases of breast cancer. J Nucl Biol Med*, 1992. **36**(1): p. 52-5.
 101. Bombardieri, E., et al., *CA 15.3 determination in patients with breast cancer: clinical utility for the detection of distant metastases. Eur J Cancer*, 1992. **29A**(1): p. 144-6.
 102. 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.
 103. 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.
 104. Nicolini, A., et al., *"Tumour marker guided" salvage treatment prolongs survival of breast cancer patients: final report of a 7-year study. Biomed Pharmacother*, 2003. **57**(10): p. 452-9.
 105. Williams, M.R., et al., *The use of serum carcinoembryonic antigen to assess therapeutic response in locally advanced and metastatic breast cancer: a prospective study with external review. Eur J Surg Oncol*, 1988. **14**(5): p. 417-22.
 106. Palazzo, S., V. Liguori, and B. Molinari, *Is the carcinoembryonic antigen test a valid predictor of response to medical therapy in disseminated breast cancer? Tumori*, 1986. **72**(5): p. 515-8.
 107. van Dalen, A., *TPS in breast cancer--a comparative study with carcinoembryonic antigen and CA 15-3. Tumour Biol*, 1992. **13**(1-2): p. 10-7.
 108. Williams, M.R., et al., *An objective biochemical assessment of therapeutic response in metastatic breast cancer: a study with external review of clinical data. Br J Cancer*, 1990. **61**(1): p. 126-32.
 109. Dixon, A.R., et al., *Continuous chemotherapy in responsive metastatic breast cancer: a role for tumour markers? Br J Cancer*, 1993. **68**(1): p. 181-5.
 110. 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.
 111. Cheung, K.L., A.J. Evans, and J.F. Robertson, *The use of blood tumour markers in the monitoring of metastatic breast cancer unassessable for response to systemic therapy. Breast Cancer Res Treat*, 2001. **67**(3): p. 273-8.
 112. Kreienberg, R., et al., *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. AWMF-Leitlinien.*
 113. Collaborative, E.B.C.T., *Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med*, 1995. **333**(22): p. 1444-55.
 114. Fisher, B., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total*

- mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1233-41.
115. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
 116. Wald, N.J., et al., *UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening*. *Bmj*, 1995. **311**(7014): p. 1189-93.
 117. Weaver, D.L., et al., *Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study*. *Cancer*, 2000. **88**(5): p. 1099-107.
 118. Schmidt-Matthiesen, H. and G. Bastert, *Gynäkologische Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genitaltumoren und des Mammakarzinoms*. Schattauer, 1995. **5. Auflage**.
 119. Fisher, B. and S. Anderson, *Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*. *World J Surg*, 1994. **18**(1): p. 63-9.
 120. Voogd, A.C., et al., *Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(6): p. 1688-97.
 121. Faverly, D.R., et al., *Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications*. *Semin Diagn Pathol*, 1994. **11**(3): p. 193-8.
 122. Whelan, T.J., et al., *Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(6): p. 1220-9.
 123. Group, E.B.C.T.C., *Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*, 2000. **355**(9217): p. 1757-70.
 124. Katz, A., et al., *Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(2): p. 397-403.
 125. Katz, A., et al., *The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(3): p. 735-42.
 126. Recht, A., et al., *Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(5): p. 1539-69.
 127. Fowble, B., et al., *Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **47**(4): p. 883-94.
 128. Harris, J.R., et al., *Consensus Statement on postmastectomy radiation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **44**(5): p. 989-90.
 129. Romestaing, P., et al., *Role of a 10-Gy boost in the conservation treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France*. 2001. **51**(Suppl 1): p. 3-4.
 130. Group, E.B.C.T.C., *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women*. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*, 1992. **339**(8784): p. 1-15.
 131. Straus, K., et al., *Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992(11): p. 27-32.
 132. Group, E.B.C.T.C., *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*, 1998. **352**(9132): p. 930-42.
 133. Fossati, R., et al., *Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(10): p. 3439-60.
 134. Haffty, B.G., et al., *Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **21**(2): p. 293-8.
 135. Wittekind, C., et al., *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin Heidelberg; Springer

- Verlag, 2003.
136. 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.
 137. 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.
 138. *Abbott Produktinformation CEA Tumormarker-Tests.* AxSYM CEA, 2000.
 139. *Roche Diagnostics Produktinformation CA 15-3 II Elecsys.* 2001.
 140. WHO, *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.* Geneva, WHO Offset Publication, 1979. **No. 48.**
 141. Pronk, L.C., et al., *The correlation of CA15.3 and TPS with tumor course in patients with metastatic breast cancer.* *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997. **123**(2): p. 128-32.
 142. Blijlevens, N.M., et al., *Clinical value of TPS, CEA and CA 15-3 in breast cancer patients.* *Anticancer Res*, 1995. **15**(6B): p. 2711-6.
 143. van Dalen, A., et al., *How can treatment response be measured in breast cancer patients?* *Anticancer Res*, 1993. **13**(5C): p. 1901-4.
 144. Kurebayashi, J., et al., *Significance of serum tumor markers in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: a prospective study.* *Breast Cancer*, 2004. **11**(4): p. 389-95.
 145. Robertson, J.F., et al., *Potential for cost economies in guiding therapy in patients with metastatic breast cancer.* *Br J Cancer*, 1995. **72**(1): p. 174-7.
 146. van Dalen, A., et al., *Treatment response in metastatic breast cancer: A multi-centre study comparing UICC criteria and tumor marker changes.* *Breast*, 1996. **5**: p. 82-88.
 147. Robertson, J.F., et al., *Objective measurement of therapeutic response in breast cancer using tumour markers.* *Br J Cancer*, 1991. **64**(4): p. 757-63.
 148. Iwase, H., et al., *Evaluation of serum tumor markers in patients with advanced or recurrent breast cancer.* *Breast Cancer Res Treat*, 1995. **33**(1): p. 83-8.
 149. Soletormos, G., P. Hyltoft Petersen, and P. Dombernowsky, *Progression criteria for cancer antigen 15.3 and carcinoembryonic antigen in metastatic breast cancer compared by computer simulation of marker data.* *Clin Chem*, 2000. **46**(7): p. 939-49.
 150. 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.
 151. Ammon, A., et al., *Mucin-like carcinoma-associated antigen: sensitivity and specificity in metastatic breast cancer.* *Onkologie*, 1990. **13**(3): p. 210-4.
 152. Ammon, A., et al., *Tumormarker in der Verlaufskontrolle des metastasierten Mammacarcinoms - Ein Vergleich der tumorassozierten Antigene CEA, CA 15-3, MCA, CA 12-5.* *In Vivo Diagnostica Special*, 1991. **2**: p. 14.
 153. 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.
 154. Geraghty, J.G., et al., *CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma.* *Cancer*, 1992. **70**(12): p. 2831-4.
 155. 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.
 156. Safi, F., et al., *The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen.* *Cancer*, 1991. **68**(3): p. 574-82.
 157. Cheung, K.L., et al., *The role of blood tumor marker measurement (using a biochemical index score and c-erbB2) in directing chemotherapy in metastatic breast cancer.* *Int J Biol Markers*, 2000. **15**(3): p. 203-9.
 158. Tormey, D.C. and T.P. Waalkes, *Clinical correlation between CEA and breast cancer.* *Cancer*, 1978. **42**(3 Suppl): p. 1507-11.

159. Kreiger, *Metastatic breast cancer with consistently low CEA blood levels*. J Cancer Res Clin Oncol, 1984(108): p. 341.
160. Albuquerque, K.V., et al., *Pre-treatment serum levels of tumour markers in metastatic breast cancer: a prospective assessment of their role in predicting response to therapy and survival*. Eur J Surg Oncol, 1995. **21**(5): p. 504-9.
161. Doyle, P.J., et al., *Carcinoembryonic antigen (CEA): its role as a tumour marker in breast cancer*. Clin Oncol, 1981. **7**(1): p. 53-8.
162. Mughal, A.W., et al., *Serial plasma carcinoembryonic antigen measurements during treatment of metastatic breast cancer*. Jama, 1983. **249**(14): p. 1881-6.
163. Seregini, E., A. Coli, and N. Mazzucca, *Circulating tumour markers in breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31 Suppl 1**: p. S15-22.
164. Soletormos, G., et al., *Interpretation of results for tumor markers on the basis of analytical imprecision and biological variation*. Clin Chem, 1993. **39**(10): p. 2077-83.
165. Willsher, P.C., et al., *Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA 15.3 and CEA*. Anticancer Res, 1995. **15**(4): p. 1609-11.
166. Sonoo, H. and J. Kurebayashi, *Serum tumor marker kinetics and the clinical course of patients with advanced breast cancer*. Surg Today, 1996. **26**(4): p. 250-7.
167. Hayes, D.F., et al., *CA 15.3 and CEA spikes during chemotherapy for metastatic breast cancer*. Proc Am Soc Clini Oncol, 1988. **7**: p. 38a.
168. 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.
169. 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.
170. Bonfrer, J.M., *Working Group on Tumor Marker Criteria (WGTMC)*. Tumour Biol, 1990. **11**(5): p. 287-8.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve seit Beginn der ersten Fernmetastasierung (n=147)
- Abb. 2: Schema der gewählten Zeitintervalle
- Abb. 3: Zusammenfassung der Ausschlusskriterien bezüglich der Therapieeffizienz
- Abb. 4: Wertelagen von CEA in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)
- Abb. 5: Wertelagen von CA 15-3 in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)
- Abb. 6: CEA-Verteilung (Median) in Relation zur Metastasenlokalisierung (n=51)
- Abb. 7: CEA-Verteilung in Relation zur Metastasenlokalisierung (n=51)
- Abb. 8: CA 15-3-Verteilung (Median) in Relation zur Metastasenlokalisierung (n=51)
- Abb. 9: CA 15-3-Verteilung in Relation zur Metastasenlokalisierung (n=51)
- Abb. 10: CEA-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der PD-Gruppe (n=37)
- Abb. 11: CEA-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der SD-Gruppe (n=21)
- Abb. 12: CEA-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der REM-Gruppe (n=19)
- Abb. 13: CA 15-3-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der PD-Gruppe (n=37)
- Abb. 14: CA 15-3-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der SD-Gruppe (n=21)
- Abb. 15: CA 15-3-Werteverteilung unter palliativer Chemotherapie innerhalb der REM-Gruppe (n=19)
- Abb. 16: CEA-Anstieg in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert
- Abb. 17: CEA-Anstieg in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert
- Abb. 18: CEA-Anstieg in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert
- Abb. 19: CEA-Verläufe der PD-Gruppe (n=37)
- Abb. 20: CEA-Verläufe der SD-Gruppe (n=21)
- Abb. 21: CEA-Verläufe der REM-Gruppe (n=19)
- Abb. 22: CA 15-3-Anstieg in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert
- Abb. 23: CA 15-3-Anstieg in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert

- Abb. 24: CA 15-3-Anstieg in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom 1. Zwischenwert bis zum 2. Zwischenwert
- Abb. 25: CA 15-3-Verläufe der PD-Gruppe (n=37)
- Abb. 26: CA 15-3-Verläufe der SD-Gruppe (n=21)
- Abb. 27: CA 15-3-Verläufe der REM-Gruppe (n=19)
- Abb. 28: Schematische Darstellung der Progressionskriterien
- Abb. 29: Sensitivität (%) und Spezifität (%) bei Anwendung der Progressionskriterien
- Abb. 30: Schematische Darstellung der Non-Progressionskriterien
- Abb. 31: Sensitivität (%) und Spezifität (%) bei Anwendung der Non-Progressionskriterien

9 TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1: Etablierte Risikofaktoren
- Tab. 2: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner
- Tab. 3: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms
- Tab. 4: Stadienteilung beim Mammakarzinom nach UICC
- Tab. 5: Prognosefaktoren beim Mammakarzinom
- Tab. 6: Definitionen von Spezifität, Sensitivität, positivem und negativem prädiktiven Wert (PV)
- Tab. 7: Einflussgrößen auf die Tumormarkerkonzentrationen
- Tab. 8: Auswahl der gebräuchlichsten Chemotherapieschemata
- Tab. 9: Übersicht über häufig verwendete Präparate der endokrinen Therapie
- Tab. 10: Übersicht klinisch relevanter Bisphosphonate
- Tab. 11: Nachsorgeschema für symptomfreie Frauen nach Brustkrebserkrankung
- Tab. 12: Übersicht über die pTNM-Klassifikation bei Primärdiagnose
- Tab. 13: Übersicht über die Pathomorphologie bei Primärdiagnose (n=147)
- Tab. 14: Altersverteilung der Patientinnen (n=147)
- Tab. 15: Übersicht der adjuvanten Therapien
- Tab. 16: Übersicht über die Metastasenlokalisation der primär nicht metastasierten Patientinnen (n=119)
- Tab. 17: Übersicht über die Therapien seit der ersten Fernmetastasierung (n=147)
- Tab. 18: Übersicht des Teilkollektivs unter palliativer Chemotherapie (n=77)
- Tab. 19: Überblick über die Art der Chemotherapien (n=77)
Werteverteilung von CEA in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)
- Tab. 20: Remissionskriterien bei soliden Tumoren nach WHO
- Tab. 21: Werteverteilung von CEA in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)
- Tab. 22: Werteverteilung von CA 15-3 in Abhängigkeit der Anzahl der klinischen Progressionen (PD)
- Tab. 23: Sensitivität der alleinigen und kombinierten Bestimmung von CEA und CA 15-3 bei einer 95%igen Spezifität in Relation der klinischen Progressionen (PD)
- Tab. 24: Werteverteilung von CEA in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation (n=51)
- Tab. 25: Werteverteilung von CA 15-3 in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation (n=51)

- Tab. 26: Übersicht über die Sensitivität von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation (n=51)
- Tab. 27: Werteverteilung der prätherapeutischen Werte von CEA
- Tab. 28: Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des 1. Zwischenwertes
- Tab. 29: Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes
- Tab. 30: Werteverteilung von CEA zum Zeitpunkt des klinischen Stagings
- Tab. 31: Werteverteilung der prätherapeutischen Werte von CA 15-3
- Tab. 32: Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des 1. Zwischenwertes
- Tab. 33: Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des 2. Zwischenwertes
- Tab. 34: Werteverteilung von CA 15-3 zum Zeitpunkt des klinischen Stagings
- Tab. 35: Übersicht der CEA-Anstiege (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens
- Tab. 36: Übersicht der CA 15-3-Anstiege (%) in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens
- Tab. 37: Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 1. Zwischenwert
- Tab. 38: Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum 2. Zwischenwert
- Tab. 39: Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom prätherapeutischen Wert bis zum Stagingwert
- Tab. 40: Anstieg/ Abfall $\geq 25\%$ in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens vom 1. bis zum 2. Zwischenwert und vom 2. Zwischenwert bis zum Stagingwert
- Tab. 41: Vierfelder-Tafel: 1. Progressionskriterium (kein 2. Zwischenwert; n=6)
- Tab. 42: Vierfelder-Tafel: 1. Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=22)
- Tab. 43: Vierfelder-Tafel: 2. Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=9)
- Tab. 44: Vierfelder-Tafel: 1. Non-Progressionskriterium (kein 2. Zwischenwert; n=4)
- Tab. 45: Vierfelder-Tafel: 1. Non-Progressionskriterium (kein 2. Zwischenwert; n=1)
- Tab. 46: Vierfelder-Tafel: 1. Non-Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=18)
- Tab. 47: Vierfelder-Tafel: 1. Non-Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=17)
- Tab. 48: Vierfelder-Tafel: 2. Non-Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=9)
- Tab. 49: Vierfelder-Tafel: 2. Non-Progressionskriterium (Mit 2. Zwischenwert; n=9)
- Tab. 50: Zusammenfassung der Ergebnisse durch die Anwendung der Kriterien
- Tab. 51: Entscheidungshilfe bei gleichzeitiger Anwendung der Progressions- und der Non-Progressionskriterien für CEA und CA 15-3

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
BET	Brusterhaltende Therapie
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3
CEA	Carcinoembryonales Antigen
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
G	Grading
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
M	Metastasen
MRM	Modifiziert radiakle Mastektomie
N	Nodus
PD	Progressive Disease
PR	Progesteronrezeptor
REM	Remission
SD	Stable Disease
T	Tumorgröße
Tab.	Tabelle

LEBENS LAUF

Dorit Lässig, geb. 13.11.1977 in Dresden

Schulbildung

1984 – 1989 125. politechnische Oberschule in Dresden

1989 – 1998 Ernst-Mach-Gymnasium in München

Berufliche Ausbildung

11/1998 – 04/2005 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

14.04.2005 Ärztliche Prüfung

17.05.2005 Erteilung der Approbation als Ärztin

Seit 01.07.2005 Assistentin der Medizinischen Klinik III, Klinikum Großhadern
(Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann)

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Dietrich Seidel möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die Anregungen und Diskussionen während der Entstehung dieser Arbeit danken.

Frau Dr. Petra Stieber möchte ich für die hervorragende Betreuung sowie für die zahlreichen Diskussionen, Anregungen und wertvollen Ratschläge bei der Erstellung dieser Arbeit danken. Außerdem möchte ich mich für ihre Geduld und ihr Vertrauen, welches sie mir entgegengebracht hat, herzlich bedanken.

Großer Dank gilt Frau Dr. Dorothea Nagel für die statistische Auswertung und für ihr großes Interesse an dieser Arbeit. Ihre methodischen Anregungen sowie zahlreichen Diskussionen lieferten für den Fortgang der Arbeit wichtige Impulse.

Herrn Prof. Dr. Volker Heinemann möchte ich herzlichst danken für die Bereitstellung der Krankenakten aus der Medizinischen Klinik III, für seine Ideen und Empfehlungen und zuletzt für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Untch und Herrn Dr. Steffen Kahlert für die Überlassung der Krankenakten der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Doktorandenkollegen und bei allen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie für ihre Hilfsbereitschaft und für das nette und freundliche Arbeitsklima.

Ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern Claudia und Thomas Lässig, meinen Schwestern Annett und Beatrice Lässig und meinem Freund Roberto Di Gioia aussprechen, die mich in jeder Lebenslage unterstützt haben und mir den Rücken freigehalten haben, um diese Arbeit erstellen zu können.