
Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Aussagekraft des Tumormarkers TAG 12

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches der Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Britta Herbrechtsmeier
aus Göttingen

Frankfurt am Main, 2007

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Aussagekraft des Tumormarkers TAG 12

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches der Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Britta Herbrechtsmeier
aus Göttingen

Frankfurt am Main, 2007

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. G. M. Oremek

Korreferent: Prof. Dr. D. Jonas

Tag der mündlichen Prüfung: 19. November 2007

Abstract

Tumormarkers generally assist clinical monitorings in treatment of malignant tumors irrespective of the type of therapy conducted, either surgically, radiologically, or chemotherapeutic. PSA, however, is an exception. It is used as a screening parameter.

MCA and CA 15-3 are amongst other things the most commonly employed tumour markers for breast cancer.

The tumormarkers TAG 12, that is analysed and researched in this paper, along with MCA and CA 15-3, are all glycoprotein.

The diagnostic sensitivity of the established markers amounts about 50 up to 59%. Only CA 15-3 in combination with CEA, also a glycoprotein, can reach this data.

In therapy of breast cancer, TAG 12 is used as a part of clinical monitoring, while serum is used as a testing material.

The evaluation of the sensitivity, the specificity, the prevalence, the positive predictive value and of the negative predictive value is effected by use of an ELISA testing, as well as a spectral photometer.

During the progress of this study it turns out that a range of liver diseases, also malignant and benignant genesis, were shown to influence the worth of the tumormarker resulting in false-positive value.

Nevertheless, these findings are also characteristic of other tumour markers.

TAG 12 has demonstrated its ability in 67% of all cases, a finding in line with previously mentioned and more established tumour markers.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Tumorerkrankungen	1
1.2	Tumor	1
1.2.1	Definition:	1
1.2.2	Benigne Tumoren:	1
1.2.3	Maligne Tumoren:	1
1.3	Mammakarzinom	3
1.3.1	Historie (3,4)	3
1.3.2	Epidemiologie: (6), (25)	3
1.3.3	Altersspezifische Mortalität	4
1.3.4	Risikofaktoren:	7
1.4	Genetische Prädisposition: (7,9,10)	13
1.4.1	BRCA1 (Breast Cancer Gene) (51):	13
1.4.2	BRCA2:	14
1.5	Diagnostik Mammakarzinom (8), (28), (29), (68)	15
1.6	Mammakarzinomklassifikationen: (8)	17
1.6.1	Histopathologische Klassifikation: (30)	17
1.6.2	Invasives Karzinom:	18
1.6.3	Nicht-invasives Karzinom:	18
1.6.4	Stadieneinteilung Mammakarzinom: (30), (53)	19
1.6.5	Prognose des Mammakarzinoms: (aus (19), (1), (32)	22
1.7	Operationsmöglichkeiten: (5), (33), (34)	25
1.7.1	Brusterhaltende Operation	25
1.7.2	Modifiziert radikale Mastektomie	26
1.7.3	Axilladissektion	27
1.7.4	Operative Therapie bei metastasiertem Mammakarzinom:	30
1.8	Tumormarker: (12) (55)	31
1.8.1	Definition:	31
1.8.2	Hauptindikation:	31
1.8.3	Gruppeneinteilung	32
1.8.4	Referenzbereich:	32
1.8.5	Ausgewählte Tumormarker: (14,16,17,56,57)	33

2	ZIEL DER ARBEIT	36
3	UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	37
3.1	Material und Methoden	37
3.2	Benötigte Reagenzien und Geräte	37
3.2.1	Verwendetes Photometer	38
3.3	Ansetzen der Reagenzien	38
3.4	Untersuchungsmaterial:	39
3.5	Testdurchführung:	39
3.6	Testbeurteilung (Validität):	40
3.7	Interpretation der Ergebnisse	41
3.8	Leistungsmerkmale	42
4	QUALITÄTSANFORDERUNGEN AN EINEN TUMORMARKER (TAG 12)	44
5	PATIENTENKOLLEKTIV	46
6	ERGEBNISSE	47
7	CUT-OFF`S DER VIER GRUPPEN	47
7.1	Mammakarzinom mit Cut off von 1:	47
7.2	Mammakarzinom mit Cut off von 0,9: (Abb. 13-15)	48
7.3	Mammakarzinom mit Cut off von 0,8: (Abb. 16-18)	49
7.4	Mammakarzinom mit Cut off von 0,7: (Abb. 19-21)	50
7.5	Mammakarzinom mit Cut off von 0,6: (Abb. 22-24)	51
7.6	Mammakarzinom mit Cut off von 0,5: (Abb. 25-27)	52
7.7	Mammakarzinom mit Cut off von 0,4: (Abb. 28-30)	53
7.8	Mammakarzinom mit Cut off von 0,3: (Abb. 31-33)	54
7.9	Mammakarzinom mit Cut off von 0,2: (Abb. 34-36)	55
7.10	Korrelation des Markerwertes zur Tumormasse	56
8	ZUSAMMENFASSUNG	57
9	DISKUSSION	58
9.1	Festlegung eines optimalen Cut-off` s	58
10	DIAGRAMME	60
11	LITERATURANGABEN	73
A	ANHANG	78
	LEBENS LAUF	82

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DIE HÄUFIGSTEN KREBSKRANKHEITEN IN DEUTSCHLAND 1998 [QUELLE: RKI, STATISTISCHER JAHRESBERICHT 1998]	2
ABBILDUNG 2: GESCHÄTZTE KREBSFÄLLE 2005 IN USA	2
ABBILDUNG 3: ALTERSSPEZIFISCHE MORTALITÄTSRATEN IN DEUTSCHLAND NACH ANGABEN DES STATISTISCHEN BUNDESAMTES	4
ABBILDUNG 4: MAMMOGRAPHIE (OHNE PATHOLOGISCHEN BEFUND), AUS ANDERSON CANCER CENTER, TEXAS (23)	16
ABBILDUNG 5: DUKTALES MAMMAKARZINOM	18
ABBILDUNG 6: RELATIVES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER PT-KATEGORIE. DIE SUBKOLLEKTIVE PT1A,B,C BEZIEHEN SICH AUF ERKRANKUNGS-KOHORTEN AB 1988, DA AB DIESEM ZEITPUNKT DIE HIERFÜR GELTENDEN TNM-DEFINITION NICHT MEHR MIT DEN FRÜHEREN VERGLEICHBAR WAR.	24
ABBILDUNG 7: RELATIVES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM LYMPHKNOTENSTATUS	24
ABBILDUNG 8: RELATIVES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRADING	25
ABBILDUNG 9: TOMOGRAFISCHE ANSICHT: FELDGRENZEN	28
ABBILDUNG 10: SCHNITTFÜHRUNG IN DER ACHSELHÖHLE	28
ABBILDUNG 11: SCHNITTFÜHRUNG AN DER BRUST	29
ABBILDUNG 12. KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN NACH ERWEITERTER RADIKALOPERATION VS. MODIFIZIERT RADIRADIKALE MASTEKTOMIE	30
ABBILDUNG 13: CUT-OFF 0,9; KONTROLLGRUPPE I	60
ABBILDUNG 14: CUT-OFF 0,9; KONTROLLGRUPPE II	61
ABBILDUNG 15: CUT-OFF 0,9; KONTROLLGRUPPE III	61
ABBILDUNG 16: CUT-OFF 0,8; KONTROLLGRUPPE I	62
ABBILDUNG 17: CUT-OFF 0,8, KONTROLLGRUPPE II	62
ABBILDUNG 18: CUT-OFF 0,8; KONTROLLGRUPPE III	63
ABBILDUNG 19: CUT-OFF 0,7; KONTROLLGRUPPE I	63
ABBILDUNG 20: CUT-OFF 0,7; KONTROLLGRUPPE II	64

ABBILDUNG 21: CUT-OFF 0,7; KONTROLLGRUPPE III	64
ABBILDUNG 22: CUT-OFF 0,6; KONTROLLGRUPPE I	65
ABBILDUNG 23: CUT-OFF 0,6; KONTROLLGRUPPE II	65
ABBILDUNG 24: CUT-OFF 0,6; KONTROLLGRUPPE III	66
ABBILDUNG 25: CUT-OFF 0,5; KONTROLLGRUPPE I	66
ABBILDUNG 26: CUT-OFF 0,5; KONTROLLGRUPPE II	67
ABBILDUNG 27: CUT-OFF 0,5; KONTROLLGRUPPE III	67
ABBILDUNG 28: CUT-OFF 0,4; KONTROLLGRUPPE I	68
ABBILDUNG 29: CUT-OFF 0,4; KONTROLLGRUPPE II	68
ABBILDUNG 30: CUT-OFF 0,4; KONTROLLGRUPPE III	69
ABBILDUNG 31: CUT-OFF 0,3; KONTROLLGRUPPE I	69
ABBILDUNG 32: CUT-OFF 0,3; KONTROLLGRUPPE II	70
ABBILDUNG 33: CUT-OFF 0,3; KONTROLLGRUPPE III	70
ABBILDUNG 34: CUT-OFF 0,2; KONTROLLGRUPPE I	71
ABBILDUNG 35: CUT-OFF 0,2; KONTROLLGRUPPE II	71
ABBILDUNG 36: CUT-OFF 0,2; KONTROLLGRUPPE III	72

1 Einleitung

1.1 Tumorerkrankungen

1.2 Tumor

1.2.1 Definition:

Geschwulst; örtlich umschriebene Zunahme des Gewebevolument; im engeren Sinne gewebliche Neubildung in Form eines spontanen, verschiedengradig enthemmten, autonomen und irreversiblen Überschusswachstums von körpereigenem Gewebe, das in der Regel mit unterschiedlich ausgeprägtem Verlust spezifischer Zell- und Gewebefunktionen verbunden ist. (1)

1.2.2 Benigne Tumoren:

Benigne Tumoren weisen ein langsames expansiv verdrängendes Wachstum (nur vereinzelte Mitosen) auf und entsprechen in ihrem Zell- und Gewebebild sowie ihrer Konsistenz dem Muttergewebe.

1.2.3 Maligne Tumoren:

Maligne Tumoren unterscheiden sich von den benignen Tumoren durch invasives (besonders von Blut- und Lymphgefäßen), destruierendes und metastasierendes Wachstum (meist deutlich erhöhte Mitoserate), durch einen partiellen oder völligen Verlust der Fähigkeit zur Differenzierung. Die Kern-Plasma-Relation ist zugunsten des Kerns verschoben. (2)

Die häufigsten Krebskrankheiten in Deutschland 1998* (%-Anteil an allen Krebsneuerkrankungen im Altersbereich)



Abbildung 1: Die häufigsten Krebskrankheiten in Deutschland 1998 [Quelle: RKI, statistischer Jahresbericht 1998]

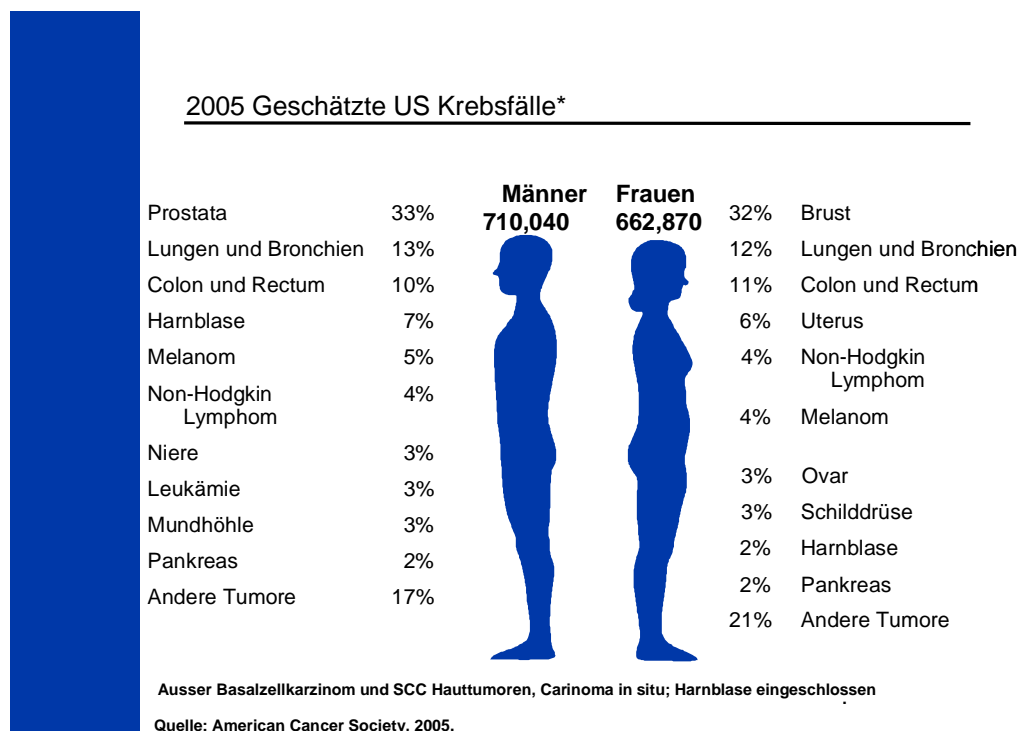


Abbildung 2: Geschätzte Krebsfälle 2005 in USA

1.3 Mammakarzinom

1.3.1 Historie (3,4)

Schon Hippokrates vertrat in seinen Schriften die Ansicht, dass zwei verschiedene Geschwulstarten der Mamma existieren, eine nichtulzerierende mit günstiger Prognose versehende Geschwulst, sowie eine ulzerierende und damit prognostisch schlechtere Geschwulst. Er beschrieb auch Verhärtungen am Hals, die manchmal beim Mammakarzinom auftraten. Dies lässt sich aus heutiger Sicht mit Lymphknotenmetastasen vereinbaren.

Die Behandlungsmethoden Hippokrates waren allerdings von weniger wissenschaftlicher Natur geprägt, sie bestanden lediglich aus topisch aufzutragenden Salben.

Galen (130-201 n. Chr.) dagegen versuchte den Brustkrebs durch Operationen zu bekämpfen, auch brachte er als Erster den Gedanken auf eine systemische Behandlung.

Etwa zur selben Zeit wurde von Leonidas, einem Arzt in Alexandria beschrieben, dass anhand des Einziehungsgrad der Mamille auf die Schwere des Karzinoms rückgeschlossen werden könne. Die Indikation einer Operation machte er von der Tumorverschieblichkeit und dessen Größe abhängig.

Bis ins hohe Mittelalter sollte sich nicht viel an der Art den Brustkrebs zu bekämpfen ändern. Man bevorzugte die Mastektomie mit anschließender Blutstillung durch glühendes Eisen.

Ende des 19. Jahrhunderts erfuhr die Behandlungsweise eine enorme Veränderung: Stewart Halsted (1852-1922) entwickelte eine nach ihm benannte Radikaloperation des Mammakarzinoms unter Entfernung der gesamten Pectoralmuskulatur und der kompletten axillären und infraclaviculären Lymphknoten (5).

Bis zur Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die operative Behandlung des Mammakarzinoms durch diese Methode bestimmt. Dann erkannte man, dass in ca. 60-65% der Fälle (3) schon eine hämatogene Metastasierung stattgefunden hat, sodass dann also auch eine noch so radikale Operation nicht mehr helfen kann. So wandelte sich die operative Technik von einer Radikaloperation zu dem Grundsatz hin: „Soviel wie nötig, aber so wenig wie möglich“.

1.3.2 Epidemiologie: (6), (25)

1996 wurden ca. 46.000 weibliche Mammakarzinome in Deutschland diagnostiziert, man geht mittlerweile davon aus, dass jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken wird. Die relative Häufigkeit des Mammakarzinoms beläuft sich auf 32%; die relative Sterberate wird mit 19% beziffert.

Nach heutigen Inzidenzzahlen erkranken ca. 8-9% der Frauen am Mammakarzinom. 50% dieser Patientinnen kommen auf der Basis der nachfolgenden klassischen Risikofaktoren 2-9 aus nur 10% der weiblichen Bevölkerung. 35% der weiblichen Bevölkerung haben ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko.

Bezogen auf alle Krebsarten steht der Brustkrebs bezüglich der Häufigkeit nach wie vor an erster Stelle. Die 1998 vom Robert-Koch-Institut und der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogenes Krebsregister veröffentlichten Ergebnisse beziffern die Neuerkrankungen für eben dieses Jahr mit 46.295 Fällen, was 25,9% aller Krebserkrankungen bei weiblichen Patientinnen sind. Auch in Bezug auf die Mortalität ist das Mammakarzinom die häufigste Krebstodesursache, noch vor Kolonkarzinomen, Bronchiakarzinomen und Magenkarzinomen. 1999 wurden 17616 Todesfälle aufgrund einer Brustkrebserkrankung verzeichnet.

Sowohl die Inzidenz als auch die Sterblichkeit stiegen bis zum Ende der achtziger Jahre an, in Großbritannien und den USA dagegen sinkt die Sterblichkeit kontinuierlich. Dieser Trend wird mit der Früherkennung und der adjuvanten Therapie in Zusammenhang gebracht (26-28).

Auch eine Altersspezifität der Mortalität ist zu erkennen: Ein Anstieg ist in der Postmenopause zu sehen, besonders in der Altersgruppe der Patientinnen über 70 Jahre (s. Abb. 3).

1.3.3 Altersspezifische Mortalität

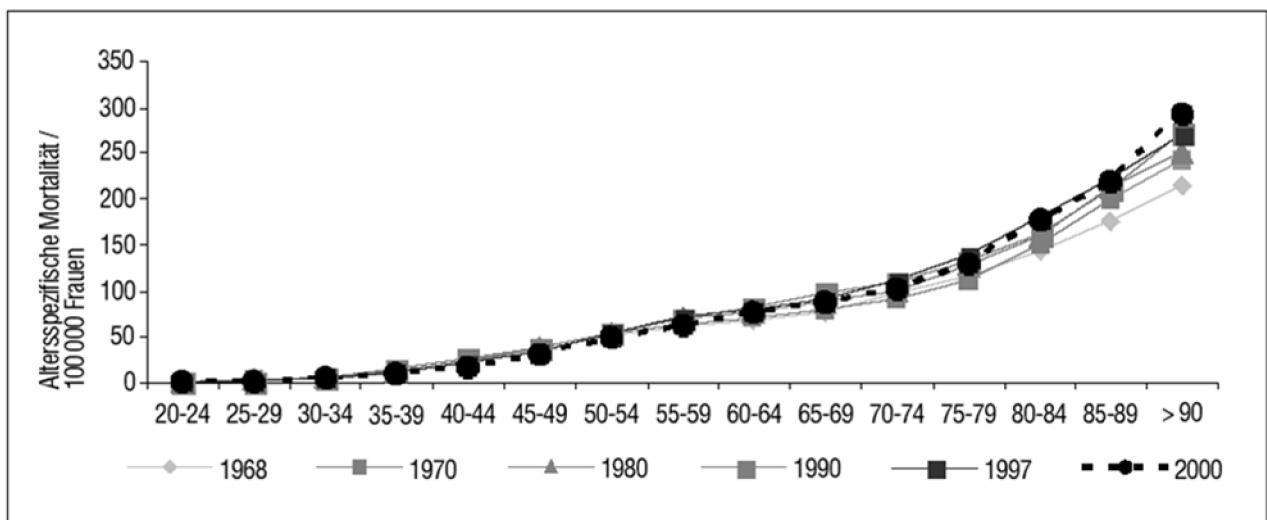


Abbildung 3: Altersspezifische Mortalitätsraten in Deutschland nach Angaben des statistischen Bundesamtes

Neuerkrankungen	Kollektiv	
Jährliche Neuerkr. Deutschland (absolut) (1,2)	1998	46295 Frauen (bei 42,07 Mio Frauen in Deutschland) (5)
Anteil an allen Krebserkrankungen (1,2)	1998	25,9%
Rohe Inzidenz (RKI) (2)	1998	110,1 je 100.000 Frauen
Inzidenz (RKI) Weltstandard (ASR) (2)	1998	63,0 je 1000.000 Frauen
Rohe Inzidenz (Saarland) (3)	2000	133,4 je 100.000 Frauen
Rohe Inzidenz (TRM) (4)	2000	139,0 je 100.000 Frauen
Inzidenz (TRM) Weltstandard (ASR) (4)	2000	73,3 je 100.000 Frauen
Kumulative Inzidenz bis zum 74. Lebensjahr (4)	2000	8,5%
Alter		
Mittleres Erkrankungsalter (4)	1998	63,5 Jahre
Erkrankungsalter (10% jünger als bzw. 10% älter als) (4)	ab 1978	44 Jahre bzw. 79 Jahre
Mediane Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod) (4)		6,7 Jahre
Mittleres Sterbealter bei Verläufen mit bek. Progression (4)	1998/99	72,0 Jahre
Überleben		
Fünfjahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben) (4)		76%
Zehnjahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben) (4)		59%
Fünfjahres-Überlebensrate (relatives Überleben) (4)		82%
Zehnjahres-Überlebensrate (relatives Überleben) (4)		69%
Sterbefälle		
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland (1,2,3)	1999	17616 Frauen
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland (1,2)	1999	17,1%
Rohe Mortalität (RKI) (2)	1999	41,9 je 100.000 Frauen
Mortalität (RKI) Weltstandard (ASR) (2)	1999	19,7 je 100.000 Frauen

Rohe Mortalität (TRM) (4)	1998/99	46,9 je 100.000 Frauen
Mortalität (TRM) Weltstandard (ASR) (4)	1998/99	19,7 je 100.000 Frauen

- (1) Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Zusammenarbeit mit dem Rober-Koch-Institut (RKI)

Die Neuerkrankungen sind für das Jahr 1998 geschätzt, die Sterbefälle betreffen das Jahr 1999

- (2) Rober-Koch-Institut (RKI)

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100.000 Frauen auftreten.

- (3) Inzidenz des Saarlandes 1999

- (4) Tumorregister München (TRM)

Die Inzidenz (roh, Weltstandard, kumulativ) beziehen sich auf die Jahrgangskohorten 2000 im Stadtgebiet München.

Die kumulative Inzidenz ist das Risiko, bis zu einem bestimmten Alter zu erkranken, unter der Bedingung, dass man nicht davor gestorben ist. Die kumulative Inzidenz wird für 100 Personen der durchschnittlichen Bevölkerung angegeben. Es ist eine von der Bevölkerungsstruktur unabhängige Kenngröße.

ASR steht für „Age Standardised Rate“.

Das Erkrankungsalter bezieht sich auf den Mittelwert der Neuerkrankungen 1998 im Stadtgebiet München.

Das mittlere Sterbealter bezieht sich auf den Mittelwert der Jahre 1998/99 in der Region München.

Die Diskrepanz zwischen mittlerem Sterbealter und der Summe aus mittlerem Erkrankungsalter und der medianen Überlebenszeit kann unterschiedliche Ursachen haben, unter anderem ungenaue Angaben zur Todesursache.

Angaben zu Überlebensraten beziehen sich auf das Kollektiv mit Neuerkrankung im Zeitraum von 1978-1998. Im Gesamtüberleben werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben.

- (5) Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik Deutschland, 1997, 1998, 1999 und 2000 bei 42,07 Mio. Frauen in Deutschland.

Erläuterung:

Die oben stehende Tabelle zeigt die jährlichen Neuerkrankungen an Brustkrebs in Deutschland auf. Auf sämtliche Krebserkrankungen bezogen, hat der Brustkrebs einen Anteil von 25,9%. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 63,5 Jahre, die Fünfjahres-Überlebensrate liegt bei 76%, die Zehnjahresüberlebensrate bei 59%. 1999 wurden 17616 Sterbefälle aufgrund einer Brustkrebserkrankung registriert, das entspricht einem Anteil von 17,1% an sämtlichen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland.

1.3.4 Risikofaktoren:

Gefährdet sind Frauen mit folgenden Daten (Risikofaktoren):

1. BRCA-1(breast cancer gen)-Mutantenträgerinnen
2. Frauen mit behandeltem Mammakarzinom
3. Familiäre Belastung (Mutter, Schwester)
4. atypische duktale/lobuläre Hyperplasie (Mastopathie Grad III nach Prechtel)
5. Malignom (Uterus, Ovar, Darm) in der Eigenanamnese
6. Deutliches Übergewicht
7. Nullipara, späte Erstgebährende (>35J)
8. Frühe Menarche (<12J), späte Menopause (>52J)
9. Alter über 50 Jahre

(20)

Mammakarzinom – Risikofaktoren:

Risikofaktor	relatives Risiko	Risikofaktor	relatives Risiko
Familienanamnese (Mutter/Schwester)		Nullipara	1,5
1 Fall	2,6-2,8		
³ 2 Fälle	4,2-6,8		
Alter bei Menarche		Alter bei Menopause	
³ 14	1,0	<45	1,0
12-13	1,1	45-49	1,3
<12	1,2	50-54	1,5
		³ 55	2,0
Alter bei 1. Geburt		benigne Brustveränderungen	
<20	1,0	1 Biopsie	1,3-1,7
20-24	1,2	³ 2 Biopsien	1,6-2,9
25-29	1,5	Atypien od.Proliferation	2,2-5,0
>30	1,9	in der Histologie	

nach: NAYFIELD, J.Natl.Cancer Inst. 83(1991)1450-1458
Emery J. Ann. Hum. Biol. 2005 Mar-Apr.; 32(2) 217-27

Mammakarzinom - Risikofaktoren

Risikofaktoren(kombinationen)	relatives Risiko	
	<50 Jahre	>50 Jahre
keine	1,0	1,0
eine Biopsie wegen verdächtigem Mammabefund	1,7	1,3
eine Verwandte 1. Grades mit Mammakarzinom	2,6	2,6
1 Verwandte + 1 Biopsie	4,4	3,3
1 Verwandte + 2 Biopsien + 1. Geburt mit 30	4,8	3,6
1 Verwandte + 1 Biopsie + 1. Geburt mit 30 + Menarche <12	5,8	4,4
1 Verwandte + 2 Biopsien	7,5	4,2
1 Verwandte + 1 Biopsie + 1. Geburt mit 30 Jahren	8,2	4,6
1 Verwandte + 2 Biopsien + 1. Geburt mit 30 + Menarche <12	9,9	5,5
2 Verwandte + 1 Biopsie	11,5	8,7
2 Verwandte + 1 Biopsie + Menarche <12	13,9	10,4
2 Verwandte + 2 Biopsien	19,6	11,0
2 Verwandte + 2 Biopsien + Menarche <12	23,6	13,3

nach: NAYFIELD, J.Natl.Cancer Inst. 83(1991)1450-1458 ; (42)

Erläuterung:

Die oben aufgeführte Tabelle welche Risikofaktoren in Kombination mit anderen Risikofaktoren mit einem erhöhten relativen Brustkrebsrisiko einhergehen. Ausserdem zeigt sich das Lebensalter der Patientin als relevant, es wird zwischen über 50-jährigen und unter 50-jährigen unterschieden. So zeigt sich das relative Erkrankungsrisiko bereits bei einer erkrankten Verwandten, kombiniert mit einer Biopsie bei verdächtigem Mammabefund um den Faktor 4,4 erhöht, immer im Vergleich zu einer Patientin ohne Risikofaktoren gesehen. Des Weiteren spielen der Zeitpunkt der Menarche, sowie der Zeitpunkt der ersten Geburt eine Rolle; bei einem Menarcheneintritt unter 12 Jahren und der ersten Geburt über 30 Jahren erhöht sich das relative Risiko. Das höchste relative Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken weisen die Patientinnen auf, deren Menarchenalter unter 12 Jahren lag, sowie zwei erkrankten Verwandten, 2 Biopsien bei verdächtigem Mammabefund und einem Lebensalter unter 50 Jahren. Bei dieser Konstellation zeigt sich das relative Risiko um den Faktor 23,6 erhöht.

Es wird davon ausgegangen, dass die epitheliale Veränderung der Brust, die während einer Schwangerschaft und der anschliessenden Stillzeit auftritt, einen protektiven Effekt bezüglich der Carcinogenese des Mammakarzinoms hat.(59) Zusätzlich finden sich in der Brust

einer Nulliparia Zelltypen (Stem cell1), die eine Karzinomentstehung begünstigen. Nach Schwangerschaften hingegen, werden diese Zellen in Stem cells 2 transformiert, die einen protektiven Effekt ausüben. (60, 61)

Auch exogene Faktoren wie Umwelt und Ernährung haben neben einer genetischen Prädisposition für die Tumorentstehung eine große Bedeutung. (8)

Seit langem ist bekannt, daß Brustkrebs häufiger in westlichen Industrieländern als im Nahen Osten und der Dritten Welt vorkommt. Die Inzidenzrate ist ca. fünfmal höher als in den Entwicklungsländern (48). In sozioökonomisch höheren Bevölkerungsschichten ist die Inzidenz höher; eine gegensätzliche Situation läßt sich beim Zervixkarzinom finden.

In die geographischen Unterschiede spielen auch genetische und Umweltfaktoren mit ein. So weisen zum Beispiel japanische Frauen mit an sich niedriger Brustkrebsinzidenz nach ihrer Immigration in die USA eine amerikanische Inzidenz auf.

Afroamerikanische Frauen weisen bis zum 40.Lebensjahr eine signifikant höhere Inzidenzrate für Brustkrebs als weisse Amerikanerinnen auf. Nach dem 50. Lebensjahr ist eine deutlich niedrigere Inzidenz im Vergleich zu verzeichnen. Dies wird auch als „crossover effect“ bezeichnet (44).

Lokalisation	Karzinom bei weibl. Japanerinnen in Japan	Karzinome bei weibl. Japanerinnen, die in die USA ausgewandert sind
Magen	130	40
Mamma	31	120
Kolon	8,4	37
Ovar	5,2	17

Karzinome unterschiedlicher Lokalisationen pro 100.000 bei Japanerinnen, die nach Hawaii ausgewandert sind (nach Griffiths und Mitarbeitern) Tab1.1 S.3

Land/Kontinent	Inzidenz (absolut)	Inzidenz (ASR) (1,2)	Mortalität (absolut)	Mortalität (ASR) (1,2)
Welt	1 050 346	35,66	372 969	12,51
„more developed countries“	579 285	63,22	189 203	9,12
„less developed countries“	471 063	23,07	183 768	9,12
Südafrika	5537	31,78	2504	14,45
Westafrika	17 389	24,82	7830	11,29
Zentralafrika	3902	13,46	1775	6,18
Karibik	6210	33,78	2310	12,51
Zentralamerika	18 663	36,20	5888	11,63
Südamerika	69 924	45,14	22 735	14,77
Nordamerika	202 044	90,41	51 184	21,38
Ostasien	142 656	18,12	38 826	4,90
Süd-/Zentralasien	129 620	22,20	62 212	10,80
Osteuropa	110 975	49,43	43 058	17,24
Nordeuropa	54 551	73,23	20 992	24,58
Südeuropa	65 284	56,23	25 205	19,14
Westeuropa	115 308	78,22	40 443	23,47
Deutschland	51 710	73,65	19 149	23,74

(1) ASR steht für „Age Standardised Rate“, (2) Weltstandard

Die absoluten und auch die relativen Häufigkeiten sowohl der Inzidenz als auch der Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und unterschiedlichem Bevölkerungsaufbau der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar. Die altersspezifischen Raten werden daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet um Vergleichbarkeit zu erreichen. Diese standardisierten Raten beziehen sich auf 100.000 Personen einer in Bezug auf die Besetzung der einzelnen Altersklassen fiktiven Bevölkerung (z.B. standardisierte Weltbevölkerung für den sogenannten Weltstandard, Europabevölkerung für den Europastandard, Bevölkerungsaufbau von 1987 für den BRD-Standard).

Erläuterung:

Die oben stehende Tabelle beschäftigt sich mit der absoluten und altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich. So beträgt die absolute Mortalität in den Industrieländern 189203, in den Entwicklungsländern 183768, die altersspezifische hingegen weist deutlichere Unterschiede auf, nämlich eine signifikant niedrigere Rate in den weniger entwickelten Ländern.

Zahlreiche Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen der Ernährung und dem Auftreten von Krebs hin. Die jährliche Inzidenz von Brustkrebs bei Frauen zwischen 35 und 64 Jahren zeigt eine starke Korrelation mit dem Fettkonsum (Doll and Smith, 1982) (48). Die Beziehung zwischen der Karzinogenese und einer fettreichen Ernährung ist noch nicht vollständig geklärt. Zumindest scheint aber der Östrogengehalt in der Blutbahn eine große Rolle zu spielen, da man herausgefunden hat, dass Östrogene nicht nur im Ovar, sondern auch in Fettzellen gebildet werden. Allerdings wurde bei mässig reduzierter Fettaufnahme keine signifikante Inzidenzniedrigung festgestellt (Willet, Stampfer 1997) (50). Die Östrogenausschüttung sinkt erst bei einer „very low fat“ Diät (20% der Totalen Kalorien). In neuesten Studien konnte gezeigt werden, dass Omega-3-Fettsäuren eine Apoptose der menschlichen Brustkrebszellen bewirken können (39). Allerdings spielt der Ernährungsfaktor bzw. das Übergewicht nur bei dem Mammakarzinom der postmenopausalen Frauen eine Rolle (Maas 1985a).

Eine protektive Rolle spielen die Phytoöstrogene, nicht-steroidale Substanzen, die kompetitiv an Östrogenrezeptoren binden. Durch diese Bindung haben sie sowohl eine Östrogen als auch eine antiöstrogene Wirkung, also der des Tamoxifens ähnlich. Hauptvertreter stellen die Isoflavone und die Linguane dar, die wiederum in Hülsenfrüchten und anderen Gemüsearten vorkommen, hauptsächlich aber in Sojaprodukten. In westlichen Ländern wird pro Tag etwa nur ein Zehntel der Menge Isoflavone asiatischer Ländern konsumiert. Dies stellt einen Erklärungsansatz für die geringere Brustkrebsinzidenz in Asien dar. (10) Allerdings wird in einer unlängst veröffentlichten asiatischen Studie mit 1459 Brustkrebspatientinnen allen Alters und unterschiedlichen Tumorstadien nachgewiesen, dass sojahaltige Nahrungsmittel zumindest keinen Einfluss auf die Überlebensrate der Patientinnen haben (43). Über die Inzidenzrate des Mammakarzinoms wird hier hingegen keine Aussage gemacht.

In der Nahrung enthaltene Substanzen können durch Einwirkung auf die DNA direkt kanzerogen wirken, z.B. Benzpyren (gegrilltes Steak), über Beeinflussung von Tumorsuppressoren indirekt und ebenfalls indirekt über Beeinflussung des Östrogenstoffwechsels kanzerogen wirken. Des weiteren soll ein hoher Kaffeekonsum eine protektive Wirkung bei Hochrisikopatientinnen (BRCA-Trägerinnen, siehe unten) haben(66).

Eine protektive Wirkung hat das Vitamin D, eine tägliche Dosis von 1000IU reduziert nicht nur das Brustkrebsrisiko, sondern auch das für Ovarialkarzinom und Prostatakarzinom, (67) die geringere Mammakarzinominzidenz der südlichen europäischen Länder wird neben unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten der erhöhten Sonnenexposition zugeschrieben. (10)

Ionisierende Strahlung wirkt besonders kanzerogen auf die sich entwickelnde Brustdrüse mit einer erhöhten Proliferationsrate des Epithels. Bei einer Aussetzung ionisierender Strahlentherapie vor dem 20. Lebensjahr zeigt sich das höchste Risiko, dieses steigt linear mit der Höhe der Strahlendosis an. Erfolgt die Strahlenexposition nach dem 30. Lebensjahr, liegt nur ein sehr gering erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken vor, welches sich im höheren Alter gegen Null entwickelt. (62) Dies zeigt, dass bei der geringen Strahlendosis der modernen Mammographie kein erhöhtes Risiko zu erwarten ist.

Auch endokrine Faktoren spielen bei der Brustkrebsentstehung eine entscheidende Rolle. So reduziert eine Ovariectomie das Erkrankungsrisiko, ebenso senken Geburten das Risiko. Die Ätiologie des Brustkrebses kann nicht direkt durch exogene Faktoren erklärt werden, wie dies bei zum Beispiel dem Lungenkrebs der Fall ist. Steroidhormone, z.B. Östrogen, haben ohne Zweifel einen Einfluss auf hormonabhängige Tumoren. Es existieren Anzeichen dafür, dass sie im sehr frühen Tumorentstehungsstadium eine Rolle spielen, während der Initialphase. So gilt zum Beispiel eine frühe Schwangerschaft als protektiver Faktor für Brustkrebsentstehung.

Eine Zelle ist besonders in ihrer Proliferationsphase für Karzinogene anfällig. Östrogene wandeln die Zelle vom G₀-Stadium in G₁- und S-Stadium um. Molekularbiologen fanden heraus, dass hormonabhängige Tumoren Steroidhormonrezeptoren aufweisen. Dies ist eine Mindestvoraussetzung für Östrogene um ihren Einfluss auf die biologische Aktion der Zelle auszuüben. Wie die Auswirkung der quantitativen Östrogenänderung während der Transformation auf normale, über dysplastische Zwischenformen bis hin zum Karzinom ist, konnte noch nicht bis ins letzte Detail geklärt werden. Die Entdifferenzierung geht mit einem Verlust an Östrogenfaktoren einher.

Ebenfalls in die Zellproliferationsregulierung eingreifende Hormone sind die Progesterone. Wachstumsinhibierende Effekte dieser Hormongruppe in den Zellen der Brustdrüse sind bewiesen worden. Die Hypothese des inhibitorischen Effekts von Progestin auf östrogenvermittelte Zellproliferation wird durch die Tatsache unterstützt, dass Progesteron eine Inhibition der Östrogenrezeptorsynthese bewirkt.

Es existiert eine östrogenstimulierende Wirkung aus der Synthese des autokrinen Wachstumsfaktor, welche über Wachstumsfaktorrezeptoren an den Zellmembranen effektiv werden. Dies führt zur parakrinen Wachstumsstimulation von anderen Zellen. Die Wachstumsfaktoren gehören zur transforming growth factor Familie (TGF alpha und beta), ihre Produktion wurde im Detail an Tumorzellen in vitro studiert.

Es existieren Beziehungen zwischen Östrogenrezeptor- und Wachstumsrezeptorexpression und Onkogenen. Immer mehr Hinweise deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem initialen Prozeß der Karzinogenese und hormonellen Faktoren hin.

TGF alpha, von Östrogenen stimuliert, bewirkt eine autokrine Wachstumstimulation von Tumorzellen, während TGF beta ein Wachstumsinhibitor ist, dessen Synthese durch Tamoxifen stimuliert wird. Dies erfordert Bindungsstellen in der Zelle für Antiöstrogene. Dies erklärt wiederum die Wachstumshemmung bei östrogenrezeptornegativen Tumoren durch Tamoxifen.

Die meisten Studien zeigen, dass orale Kontrazeptiva nicht das Brustkrebsrisiko beeinflussen. Trotzdem existiert ein statistisch signifikanter positiver Trend bei Brustkrebs (postmenopausal) bei Frauen, die über einen längeren Zeitraum orale Kontrazeptiva genommen haben, besonders bei denen, die sie mehr als vier Jahre vor einer ausgetragenen Schwangerschaft genommen haben (Romien et al.1990).

Ausserdem wurde untersucht, ob Stress einen Einfluss auf die Entstehung eines Mammakarzinoms hat: Es zeigte sich ein leicht geringeres Risiko von 8% bei erhöhtem Stress. Dies wird auf die erniedrigte Östrogenproduktion bei Stress zurückgeführt, wohingegen erhöhte Östrogenkonzentrationen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko mit sich bringen. (65)

1.4 Genetische Prädisposition: (7,9,10)

Assoziiertes relatives Risiko bei familiärem Mammakarzinom:

- 1 Familienmitglied erkrankt (Mutter, Schwester, Großmutter): 1,5-2fach
- 2 Familienmitglieder erkrankt (Mutter, Schwester, Großmutter): 5fach
- 1 Familienmitglied postmenopausal an bilateralem Mammakarzinom erkrankt: 10fach
- 1 Familienmitglied prämenopausal an bilateralem Mammakarzinom erkrankt: 20fach

In neuesten Studien wird auch das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, wenn eine Verwandte ersten Grades von einem Mammakarzinom betroffen ist, aufgezeigt. Auch die eigene Erkrankung an Brustkrebs erhöht das relative Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken schon auf 4,2. (58)

5-10% aller Tumorerkrankungen treten bei Menschen mit einer genetischen Mutation, also Prädisposition auf. Für diese Mutationen konnte BRCA1 (Breast cancer susceptibility genes) bei frühem familiärem Brustkrebs verantwortlich gemacht werden (Borresen et al 1992, Easton et al 1993).

1.4.1 BRCA1 (Breast Cancer Gene) (51):

1994 von Miki und Mitarbeitern entdeckt, auf Chromosom 17q21 lokalisiert und wird beispielsweise im Epithel der Brust und des Ovars gefunden. Es reguliert die Expression verschiedener Proteine, von denen die meisten an der Reparatur abnormer oder beschädigter DNA beteiligt sind, es handelt sich um einen Transkriptionsfaktor (45). Wahrscheinlich stellt BRCA1 einen negativen Regulator des Wachstums von Brustdrüsenepithels dar, das heißt es scheint als Tumorsuppressorgen zu kodieren, was aus der Tatsache geschlossen wird, dass das BRCA1 Protein im normalen Brustepithel vorhanden ist, aber in einigen Brust- und Ovarialtumoren mutiert, reduziert oder nicht vorhanden ist (Miki et al 1994). Während der Pubertät, der Schwangerschaft und der Laktation ist die Expression erhöht, aus diesem Grund wird eine Hormoninduzierbarkeit vermutet. In Studien konnte herausgefunden werden, daß es sich bei BRCA1 um ein Tumorsuppressorgen handelt. 86% aller bisher gefundenen Mutationen führen zu einer Verkürzung und damit zu einer Inaktivierung des Proteins. Es existiert ein breites Spektrum an BRCA1-Mutationen. Die Krebsrisiken der jeweiligen Mutationen sind noch nicht geklärt worden. Man kann also nicht sagen, wann eine Frau mit mutiertem BRCA1-Gen an Mamma- und/oder Ovarialkrebs erkranken wird. Dagegen kann davon ausgegangen werden, dass ein 80-95%iges Risiko an Brustkrebs zu erkranken vorliegt (Collins et al 1996). Beim Ovarialkarzinom beläuft es sich auf 60-80%. Allerdings ist diese Genmutation nur für einen Teil der familiären Formen des Mammakarzinoms verantwortlich zu machen, nämlich für HBC (Hereditary-Early-Onset-Breast-Cancer), also dem Auftreten der Erkrankung vor dem 45. Lebensjahr und für HBOC (Hereditary-Breast-Ovarian-Cancer Syndrome), dem gehäuften Auftreten von Brust- und Ovarialkrebs innerhalb einer Familie. Männliche Träger des mutierten Gens stellen Konduktoren dar, ohne selbst ein erhöhtes Risiko zu haben. Allerdings ist das Risiko an Colon- und Prostata-Karzinom zu erkranken, dreifach erhöht. In nahezu allen Fällen des hereditären Mamma-

/Ovarialkarzinomsyndroms konnte eine Koppelung zu BRCA1 gezeigt werden, während es nur bei 45% der reinen Brustkrebsfamilien so war. Die Mehrzahl aller Mammakarzinome (90-95%) tritt sporadisch auf, eine genetische Prädisposition liegt aber in 5-10% der Fälle zugrunde. Im Gegensatz zum sporadisch auftretenden Brustkrebs, ist der durch BRCA1-Veränderungen bedingte Tumor durch einen früheren Krankheitsausbruch charakterisiert, das Durchschnittsalter liegt bei 43 Jahren, während 63 Jahre das Alter beim Sporadischen darstellen (Marcus et al 1996).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Mammakarzinom-Patientinnen mit nachgewiesenem BRCA1 oder BRCA2 -Gen eine 64% Wahrscheinlichkeit haben, an einem kontralateralem Mammakarzinom zu erkranken. (38)

BRCA1 verursachter Brustkrebs zeichnet sich außerdem durch niedrigere TNM-Stadien und höhere Proliferation aus.

1.4.2 BRCA2:

Chromosom 13q12-13, es handelt sich sehr wahrscheinlich auch um ein Tumorsuppressorgen, mit eventuell ähnlichen Funktionen wie BRCA1. Die größte Expression wurde in der Brust und dem Thymus gefunden (Tavtigian et al 1996). Auch BRCA2 belastete Patienten zeigen einen früheren Krankheitsausbruch, sind aber älter als BRCA1 Patienten (Schubert et al 1997). Im Vergleich zu anderen Brustkrebsdiagnosen treten hier vermehrt tubulär-lobuläre Karzinome auf (Marcus et al 1996).

Ein wesentlicher Unterschied zu BRCA1 besteht darin, daß nicht nur weibliche Familienmitglieder, sondern auch männliche mit entsprechender Genmutation ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben. Im Gegensatz zu BRCA1 ist BRCA2 nicht als höheres Risiko beim Ovarialtumor anzusehen. Dagegen ist es sowohl in die Entstehung des weiblichen als auch in die des männlichen Brustkrebses involviert. Es existiert ein 80% Risiko bei BRCA2 Expression (auf die gesamte Lebensdauer gesehen) an Brustkrebs zu erkranken (Schubert et al 1997).

BRCA1 und 2 sind als die wichtigsten prädisponierenden Gene für Krebserkrankung anzusehen. Für mehr als 90% aller erblichen Mammakarzinome werden sie verantwortlich gemacht. Obwohl es möglich ist, die DNA aus belasteten Familien auf mögliche Mutationen der beiden genannten Gene mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) zu untersuchen, stellt dies zur Zeit kein Screening-Verfahren dar. Unklar ist noch, ob gesunden BRCA1/2 Mutationsträgerinnen prophylaktische Therapien, zum Beispiel in Form einer Ablatio mammae angeboten werden soll. Allerdings ist hierbei zu bedenken, dass auch bei sorgfältigster operativer Vorgehensweise etwa 5% des Brustdrüsengewebes zurückbleiben. Auch bei einer prophylaktischen Ovariectomie, besteht trotzdem die Möglichkeit an einem Ovarialkarzinom, welches sich aus verbliebenem Zölomepithel entwickeln kann, zu erkranken.

1.5 Diagnostik Mammakarzinom (8), (28), (29), (68)

Für die Diagnosestellung von großer Bedeutung sind nicht nur technische Hilfsmittel, sondern auch eine ausführliche Anamnese. Hierbei sollte Wert auf die Familienanamnese, akute Beschwerden, Gewichtsveränderungen und Medikamenteneinnahme gelegt werden(19).

Neben der klinischen Untersuchung durch den Gynäkologen, bei der palpatorisch neben der Brust auch die infra- und supraklavikulären, sowie die axillären Lymphknoten erfasst werden sollen, spielt auch die Eigenuntersuchung durch die Frau selbst ein grosse Rolle.

Neben der Inspektion und Palpation der Mamma kommen einige bildgebende Verfahren zum Einsatz: -Mammographie: unter Einsatz weicher Röntgenbestrahlung und Beseitigung von Streustrahlung durch ein Raster wird ein erhöhter Kontrast des Brustgewebes erreicht. Die Mammographie stellt keine Routineuntersuchung im Rahmen der Krebsfrüherkennung dar. Sie sollte bei verdächtigen Befunden sofort durchgeführt werden. Ab dem 30.Lebensjahr wird eine Basismammographie, ab dem 40.Lebensjahr alle 2 Jahre eine Mammographie empfohlen. Bei Risikopatientinnen sollte sie jährlich durchgeführt werden (19). Neuere Empfehlungen der American Cancer Society befürworten allerdings bei symptomlosen Patientinnen und dem Fehlen von Risikofaktoren im Alter zwischen 40 und 49 Jahren eine jährliche Mammographie. In dieser Altersgruppe betrage die Mortalitätssenkung bei der jährlichen Mammographie 35%, bei der zweijährlichen 24%.(63) Allerdings wird der Kosten-Nutzen-Effekt nach wie vor kontrovers diskutiert, nur ca. 20% der Mammakarzinome treten vor dem 50.Lebensjahr auf.

Zudem ist die erhöhte Strahlenbelastung durch die Mammographie zu beachten, welche prinzipiell kanzerogen ist, was sich laut einer Studie in Großbritannien 2005 besonders bei Patientinnen mit familiär vorkommendem Brustkrebs zu beachten ist (47). Aus dieser Studie wird die Schlussfolgerung gezogen, dass eine generelle Mammographie für Patientinnen unter 50 Jahren, keine Senkung der Mortalität mit sich bringt. Bei übergewichtigen Frauen wird nach neuesten Erkenntnissen früher als bei normalgewichtigen Frauen eine Mammographie zum Brustkrebs-Screening empfohlen (52).

Präkanzerosen werden mit Hilfe der Mammographie besser als mit der Sonographie und dem MRT dargestellt. Letzteres erlaubt durch Gabe von Kontrastmittel eine Differenzierung von unklaren Herdbefunden. Als wichtige Ergänzung zur Mammographie ist die Sonographie anzusehen, hiermit können sich überlagernde Strukturen im Schnittbildverfahren aufgelöst werden.

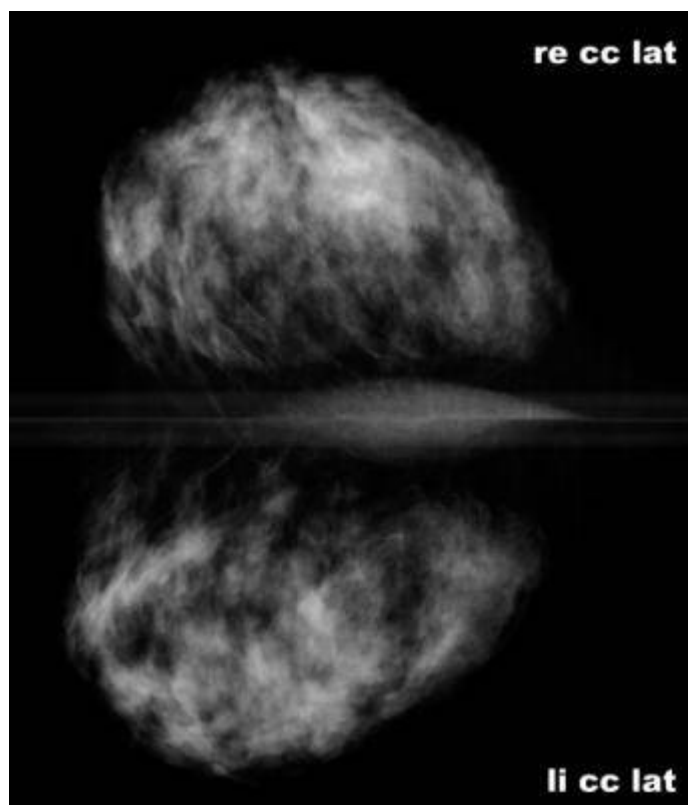


Abbildung 4: Mammographie (ohne pathologischen Befund), aus Anderson Cancer Center, Texas (23)

Senkung der Mammakarzinomsterblichkeit durch mammographisches Screening in randomisierten Studien

Studie	Eintrittsalter	Regime	Screeningintervall (Monate)	Anzahl der Runden	Follow-up (Jahre)	Mortalitätsreduktion (RR)	95% Konfidenzintervall
HIP 1963-1969	50-59	2E, KU	12	4	6	0,46	0,25-0,84
					10	0,69	0,46-1,02
					18	0,77	0,55-1,08
Malmö 1976-1986	55-69	1E oder 2E	18-24	5	8,8	0,79	0,51-1,24
					12	0,82	0,57-1,19
Two-country 1977-985	50-74	1E	33	4	6	0,61	0,44-0,84
	50-59				8	0,60	0,40-0,90
	50-59				11	0,63	0,45-0,88
Edinburgh	50-64	1E oder	24	4	7	0,80	0,54-1,17

1979-1988	2E						
					10	0,85	0,62-1,15
Stockholm 1981-1985	50-64	1E	28	2	7,4	0,57	0,30-1,10
Göteborg 1982-1988	50-59	2E	18	4	7	0,91	0,53-1,55
Kanada 1980-1987	50-59	2E, KU	12	5	7	0,97	0,62-1,52

Erläuterung:

Verschiedene randomisierte Studien zur Senkung der Mammakarzinomsterblichkeit durch mammographisches Screening mit Mortalitätsreduktionen von bis zu 0,97.

In mehreren Studien konnte bislang nachgewiesen werden, dass Screening unter Zuhilfenahme der Mammographie zu einer Senkung der Sterblichkeit bei Brustkrebs beiträgt. Auf Deutschland bezogen beliefe sich Schätzungen zufolge die Senkung auf 10-15%. Allerdings lassen sich nach wie vor ca. 10-15% der Tastbefunde nicht mammographisch darstellen.

Zunehmend findet auch die Kernspintomographie Verwendung im Brustkrebs-Screening.

Im Gegensatz zur Mammographie besteht keine Strahlenbelastung, allerdings sind die Kosten ungleich höher. In durchgeführten Studien an BRCA1-Trägerinnen zeigte das MRT eine hohe Sensitivität bei der Früherkennung von Mammakarzinom (64).

1.6 Mammakarzinomklassifikationen: (8)

Klinisch am häufigsten werden Mammakarzinome im oberen äußeren Quadranten der Mamma diagnostiziert (49%), zu 16% im oberen inneren Quadranten, zu 17% im Mamillenbereich, zu 12% im unteren äusseren Quadranten und zu 6% im unteren inneren Quadranten.

Mammakarzinome wachsen häufig multizentrisch, also Karzinome mit Infiltration in verschiedene Quadranten, ohne Kontinuität zum Primärtumor. Ihr Auftreten ist an eine hohe Rezidivneigung gebunden und stellt deshalb eine Indikation zur Amputation dar (Fisher et al. 1986).

1.6.1 Histopathologische Klassifikation: (30)

Man unterscheidet zwei Hauptgruppen: Noninvasives Karzinom (Carcinoma in situ) und invasives Karzinom (Rosen und Oermann 1992). Das Carcinoma in situ (C.i.s.) lässt sich ebenfalls aufteilen: in das ductale C.i.s. (DCIS) und das lobuläre C.i.s. (LCIS). Gemeinsam ist den C.i.s., dass eine intakte Basalmembran besteht. Im Einzelfall lässt sich aber nicht voraussagen, wann es in ein invasives Karzinom übergeht, da oftmals eine lange Latenzzeit besteht. Anzunehmen ist, dass den meisten Mammakarzinomen eine präinvasive Phase des Karzinomwachstums voraus geht.

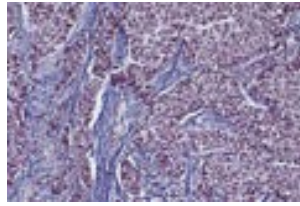


Abbildung 5: Duktales Mammakarzinom

1.6.2 Invasives Karzinom:

Invasive Karzinome lassen sich in ein invasiv ductales (IDC) 60-70% und in ein invasiv lobuläres Karzinom, 10-15%, und andere Subtypen aufteilen. Das IDC ist definiert als ein Tumor der nicht in eine der anderen Klassifikationen passt und wird deshalb auch als not otherwise specified (NOC) bezeichnet. Das invasiv lobuläre Karzinom wird gekennzeichnet durch die Kleinzelligkeit, sowie durch das diffus infiltrierende Wachstum. Weiterhin erwähnenswert sind neben dem invasiv lobulären, das medulläre, das tubuläre, das muzinöse und das papilläre Karzinom, welche in absteigender Häufigkeit auftreten. Die Metastasierung erfolgt lymphogen in die regionären Lymphknoten der Axilla. Werden die medialen Lymphknoten im Bereich der A. mammaria interna infiltriert, kann es zur Ausbildung einer Lymphangiosis carcinomatosa von Lunge und Pleura kommen. Kommt es zu Fernmetastasen, so sind diese in Wirbelsäule, Becken, Lunge, Pleura, Leber und Ovarien lokalisiert.

1.6.3 Nicht-invasives Karzinom:

Das nicht-invasive Carcinom lässt sich das intraduktale vom lobulären Carcinoma in situ unterscheiden. Beim intraduktalen Carcinom handelt es sich um eine Erkrankung innerhalb der Brustdrüsengänge, ohne Stromainvasion. 70-95% weisen Kalzifizierungen auf, die sich mit Hilfe der Mammographie diagnostizieren lassen können. Das lobulär invasive Carcinoma in situ ist laut WHO als Karzinom definiert, welches die intralobulären Ductuli befällt, ebenfalls ohne Stromabefall. Es handelt sich meist nicht um eine palpable Veränderung, welche auch nur selten zur Kalzifizierung führt, sodass es im Allgemeinen nur zufällig in aus einem anderen Grund entnommen Brustdrüsengewebe entdeckt wird. Häufig ist ein multizentrisches und bilaterales Auftreten. Insgesamt stellt das LCIS ca. 1-6% der Mammakarzinome dar.

Weiterhin gibt es noch den M. Paget der Mamille als intrapepidermale Manifestation des duktales Mammakarzinoms, sowie das inflammatorische Mammakarzinom, welches allerdings keinen spezifischen Subtyp des Mammakarzinoms darstellt. Es handelt sich vielmehr gering differenzierte invasive duktales Karzinome mit häufig ausgeprägter Lymphangiosis carcinomatosa (30).

1.6.4 Stadieneinteilung Mammakarzinom: (30), (53)

Unter Zuhilfenahme pathologisch-anatomischen, bzw. des histopathologischen postoperativen Befundes wird die pTNM-Klassifikation erstellt. Es handelt sich hierbei um eine von der Union internationale contre le cancer (UICC) vorgeschlagene Stadieneinteilung maligner Tumoren. T steht für Tumor und beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors, N, der Nodus, beschreibt das Fehlen oder das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen, M, Metastasen, gibt Auskunft über das Vorhandensein von Fernmetastasen. Durch Hinzufügen von Zahlen (1-4) wird die anatomische Ausdehnung des malignen Prozesses angegeben, wobei es bei M nur 0 oder 1 gibt (1).

Anatomisch wird die weibliche Brust eingeteilt in:

1. Mamille
2. zentraler Anteil
3. innerer oberer Quadrant
4. innerer unterer Quadrant
5. äusserer oberer Quadrant
6. äusserer unterer Quadrant
7. axillärer Anteil

Als regionäre Lymphknoten beim Mammakarzinom werden folgende bezeichnet: axilläre, infraklavikuläre, entlang der A. mammaria interna, supraklavikuläre; jeweils ipsilateral. Jede andere Lymphknotenmetastase, also auch der kontralaterale Lymphknotenbefall, ist als Fernmetastase zu werten.

Zusätzlich ist noch die Klassifikation des Residualtumors durch **R** möglich.

Zur zusätzlichen Verdeutlichung die nachfolgend stehende Tabelle:

pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

pT-Primärtumor

pTx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT0 kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) duktales Carcinoma in situ

Tis (LCIS) lobuläres Carcinoma in situ

Tis (Paget) Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor

Anmerkung: Die Paget-Erkrankung kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Grösse des Tumors klassifiziert.

pT1 Tumor 2cm oder weniger in grösster Ausdehnung

pT1mic Mikroinvasion von 0,1cm oder weniger in grösster Ausdehnung

pT1a 0,5cm oder weniger in grösster Ausdehnung

pT1b mehr als 0,5cm, aber nicht mehr als 1cm in grösster Ausdehnung

pT1c mehr als 1cm, aber nicht mehr als 5cm in grösster Ausdehnung

pT2 Tumor mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm in grösster Ausdehnung

pT3 Tumor mehr als 5cm in grösster Ausdehnung

pT4 Tumor jeder Grösse mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

Anmerkung: Die Brustwand schliesst die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pectoralis-Muskulatur.

pT4a mit Ausdehnung auf die Brustwand

pT4b mit Ödem (einschliesslich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brustwand oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust

pT4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam

pT4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

pN-Regionäre Lymphknoten

pNX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)

pN0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen

Anmerkung: Fälle, bei denen nur isolierte Tumorzellen in regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden, werden als pN0 klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind einzelne Tumorzellen oder kleine Ansammlungen von Zellen, die in ihrer grössten Ausdehnung 0,2mm nicht überschreiten und gewöhnlich mittels Immunhistochemie oder molekularen Methoden entdeckt werden. Allerdings können sie ggf. mittels H&E-Färbung verifiziert werden. Isolierte Tumorzellen zeigen typischerweise keine Hinweise auf eine metastatische Aktivität, d.h. Proliferation oder Stromareaktion.

- pN1mi Mikrometastasen (grösser als 0,2mm, aber nicht grösser als 2mm in max. Ausdehnung)
- pN1 Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A.mammaria mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren. (1)
- pN1a Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine grösser als 2mm in max. Ausdehnung
- pN1b Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A.mammaria interna mit mikroskopische Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht auffällig waren.
- pN1c Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten in 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 (2) ipsilateralen Lymphknoten entlang der A.mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen.
- pN2a Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine grösser als 2mm in max. Ausdehnung.
- pN2b Metastasen in klinisch auffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A.mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen.
- pN3 Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch unauffälligen Lymphknoten entlang der A.mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären Lymphknoten; oder in mehr als 3 axillären Lymphknoten mit klinisch negativen, mikroskopischen Metastasen in Lymphknoten entlang der A.mammaria interna; oder in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.
- pN3a Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine grösser als 2mm in max. Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten.

pN3b Metastasen in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A.mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären Lymphknoten; oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A.mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die durch Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber klinisch nicht auffällig waren.

pN3c Metastasen in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten.

Anmerkungen:

- (1) Nicht klinisch auffällig = nicht entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie).
- (2) Klinisch auffällig = entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie) oder makroskopisch pathologisch-anatomisch sichtbar.

pM-Fernmetastasen

pMx Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

pM0 keine Fernmetastasen

pM1 Fernmetastasen

1.6.5 Prognose des Mammakarzinoms: (aus (19), (1), (32)

Mit Hilfe von Prognosefaktoren soll individuell der Krankheitsverlauf für die jeweilige Patientin abgeschätzt werden. Zu diesen Faktoren gehören die oben erwähnte TNM-Klassifikation, das Grading, also die histopathologische Differenzierung maligner Tumoren (G1: gut differenziert, G2: mässig differenziert, G3: schlecht differenziert, G4: undifferenziert), weitere biologische Kriterien (Steroidhormonrezeptoren, Proliferationskinetik, Expressionsmuster tumorassoziierter Antigene...)

Dabei ist immer noch der axilläre Lymphknotenstatus der aussagekräftigste Prognosefaktor für das Auftreten von Rezidiven und das Überleben der Tumorerkrankung. Zwischen der Grösse des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall besteht eine positive Korrelation.

Grading	5 Jahresüberlebensrate
----------------	-------------------------------

I	80%
II	50%
III	30%
Befallene axilläre Lymphknoten	10 Jahresüberlebensrate
0	60 – 80%
1 – 3	35 – 50%
> 4	13 – 33%

Generell als prognostisch günstig gelten das tubuläre, papilläre und muzinöse Karzinom, mit einer 5Jahresüberlebensrate von ca. 95% (31).

Von den Prognosefaktoren abzugrenzen, sind die prädiktiven Werte, die sich auf die Vorhersage von Therapieansprechen und –erfolg beschränken. Hierzu gehören Östrogen- und Progesteronrezeptoren, Menopausenstatus und der Her2/neu Status. Das Her2/neu-Onkoprotein ist das Zielmolekül für Herceptin, einem humanisierten Antikörper (30).

Prognose in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung (35):

Lokalisation	Med. Überleben (Mon.)	3 – JÜR
Knochen	14 – 34	45%
Lunge	17 – 20	20%
Leber	6 – 12	10%
ZNS	1 – 8	selten

Die nachfolgenden Tabellen zeigen den Zusammenhang zwischen der relativen Überlebensdauer und dem jeweiligen TNM-Stadium, also der Tumorgrösse, dem Lymphknotenstatus und dem Grading.

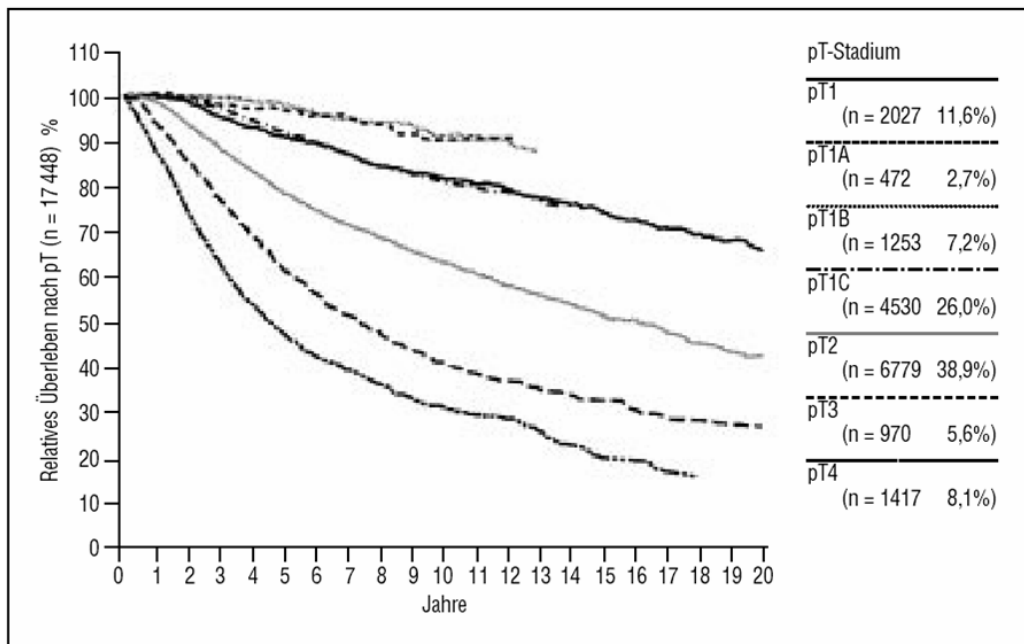


Abbildung 6: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie. Die Subkollektive pT1A,B,C beziehen sich auf Erkrankungs-Kohorten ab 1988, da ab diesem Zeitpunkt die hierfür geltenden TNM-Definition nicht mehr mit den früheren vergleichbar war.

Die oben stehende Graphik verdeutlicht, dass, je grösser der Primärtumor ist (T1-4), desto geringer ist das relative Überleben, z.B. leben 10 Jahre nach Diagnosestellung eines T4-Tumors nur noch ca. 30% der Patienten.

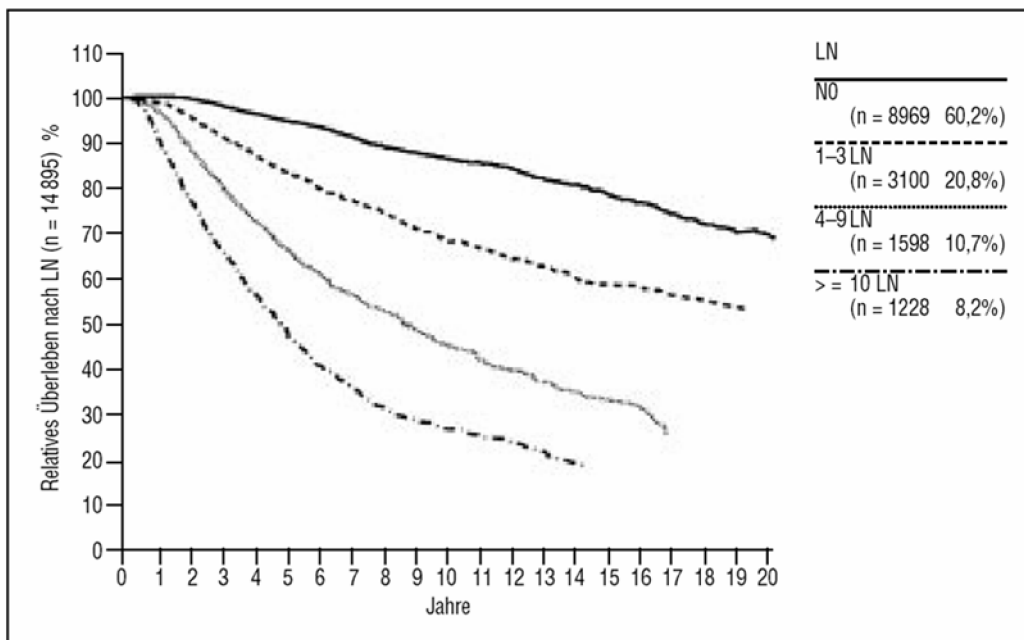


Abbildung 7: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Mit zunehmendem Lymphknotenbefall sinkt das relative Überleben: Bei mehr als 10 positiven Lymphknoten leben nach 10 Jahren nur noch knapp 30% der Patienten.

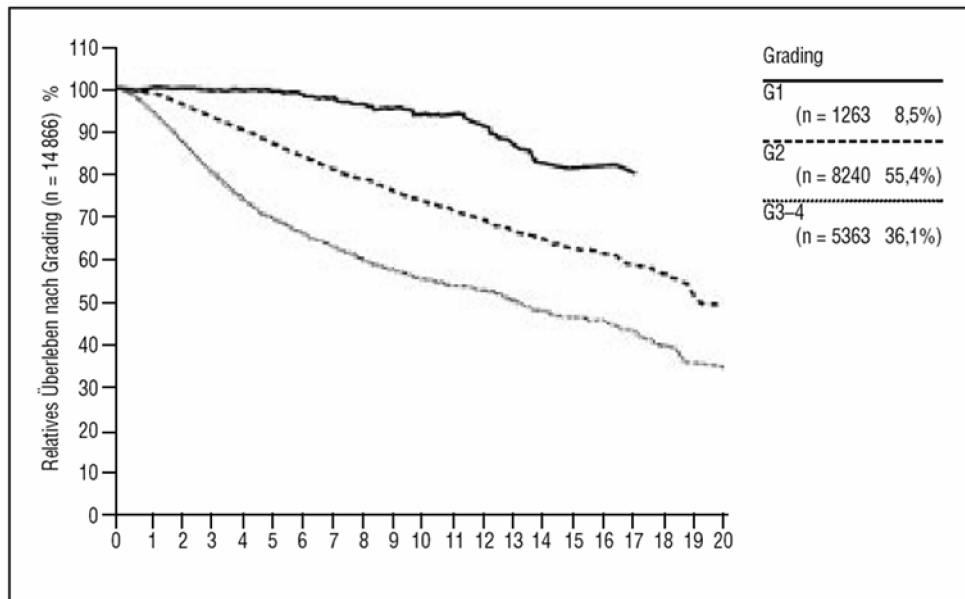


Abbildung 8: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading

In geringerer Differenzierung eines malignen Tumors sinkt das relative Überleben.

1.7 Operationsmöglichkeiten: (5), (33), (34)

Generell sind drei verschiedene Operationsmöglichkeiten beim Mammakarzinom zu nennen (34):

- brusterhaltende Therapie (BET) mit Axilladisektion. Standard sind die Wide-Exzision bis zur Quadrantenresektion, eventuell onkoplastische Zusatzeingriffe, Axilladisektion.
- Modifiziert radikale Mastektomie (MRM) mit Axilladisektion
- MRM mit simultaner oder sekundärer Brustrekonstruktion, Axilladisektion

1.7.1 Brusterhaltende Operation

Die brusterhaltende Operation hat ein günstiges Brust-Tumorverhältnis, Exzision im Gesunden, Ausschluss einer Multizentrität, einem mehr als 2cm grossen Abstand zwischen Tumorrund und Mamille, sowie Einverständnis der Patientin und des Arztes zur Voraussetzung.

Sie stellt heute die Therapie der Wahl bei unifokalen, invasiven Mammakarzinomen mit eindeutig freiem Tumorsektionsrand. Eine adjuvante Strahlentherapie schliesst sich an. Zu beachten bleibt aber, dass bei Patientinnen unter 40 Jahren erhöhtes Lokalrezidivrisiko besteht (Recht et al. 1988).

Auszug aus Generellen therapeutischen Strategie der Deutschen Krebsgesellschaft: (39)

A 4.2 Brusterhaltende Therapie

Statement 7

Eine **brusterhaltende Therapie** (BET) mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung ist bezüglich des Überlebens mindestens gleichwertig zu einer alleinigen **modifiziert radikalen Mastektomie** (MRM).

(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)

Deshalb sollten alle Patientinnen über die Möglichkeit der **brusterhaltenden Therapie** (BET) und der **modifiziert radikalen Mastektomie** (MRM) **mit und ohne Sofortrekonstruktion** aufgeklärt werden.

Ihnen muss Zeit für die Entscheidungsfindung eingeräumt werden. Der Wunsch der Patientin ist zu respektieren.

(GCP)

Statement 8

Ziel der operativen Therapie ist die Brusterhaltung

(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)

Indikationen zur brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms sind im Regelfall:

- 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.

1.7.2 Modifiziert radikale Mastektomie

Die modifiziert radikale Mastektomie gilt als Standardverfahren bei Tumoren, die die oben genannten Voraussetzungen nicht erfüllen. Hierbei wird die gesamte Brustdrüse mitsamt der Pectoralisfaszie entfernt, ebenfalls die axillären Lymphknoten.

1.7.3 Axilladisektion

Unter der Axilladisektion versteht man die Entnahme von mindestens 10 Lymphknoten, in den meisten Fällen aus Level I und II, seltener auch aus Level III. Zunehmend gewinnen weniger radikale Verfahren an Bedeutung, so wird immer häufiger die alleinige Entnahme des sogenannten Sentinel-Lymphknotens (Wächter-Lymphknoten) angewandt, nur bei dessen Befall, werden noch zusätzliche Lymphknoten reseziert. Bezüglich rezidivfreiem Überleben und der Gesamtmortalität fehlen jedoch Daten aus randomisierten Studien. Um besagten Lymphknoten intraoperativ leichter zu finden, kann die präoperative periareoläre Injektion durch radioaktives Material zur Markierung dienen. In neueren Studien stellte sich heraus, dass die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens die Sensitivität der Aufdeckung von Lymphknotenmetastasen erhöht. Zusätzlich komme es zur einer Senkung der Morbidität des operativen Eingriffes durch die Entfernung weniger Lymphknoten und durch die damit verbundene weniger ausgeprägte Destruktion der anhängenden Lymphgefäße. Auffällig ist jedoch, dass nach wie vor zusätzlich die Exstirpation von 10 oder mehr Lymphknoten empfohlen wird. Bislang konnte die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zwar die axilläre Lymphonodektomie verbessert, aber noch nicht ersetzen (35). Allerdings zeigen neueste Studien, wie auf der 9. Internationalen Konferenz in St. Gallen 2005 veröffentlicht wurde, dass ein tumorfreier axillärer Sentinel-Lymphknoten sicher ein Tumorstadium als nodal-negativ (N0) bestätigen kann. Andererseits wurde der (immunhistochemische) Nachweis einzelner Tumorzellen in einem Lymphknoten als prognostisch nicht relevant erachtet, sodass diese Erkrankungen weiterhin als nodal-negativ eingestuft werden (40). (54)

In einer kalifornischen Studie wurde unlängst gezeigt, dass eine Tumorgrosse von mehr als 15mm signifikant häufig mit einer Makrometastasierung des Sentinel-Lymphknotens einhergeht, im Stadium T1c und T2 belaufen sich die Zahlen auf 46,8%, bzw. 39,2% (46).

Multizentrischer Brustkrebs wird in jüngster Zeit auch als Indikation für die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie gesehen, dabei kann dann auf die sonst routinemässig durchgeführte Axilladisektion verzichtet werden. (69)

Zur Festlegung der erforderlichen Bestrahlungsgrenzen bei einem Mammakarzinom der linken Brust wird unter anderem eine CT-Thorax angefertigt.

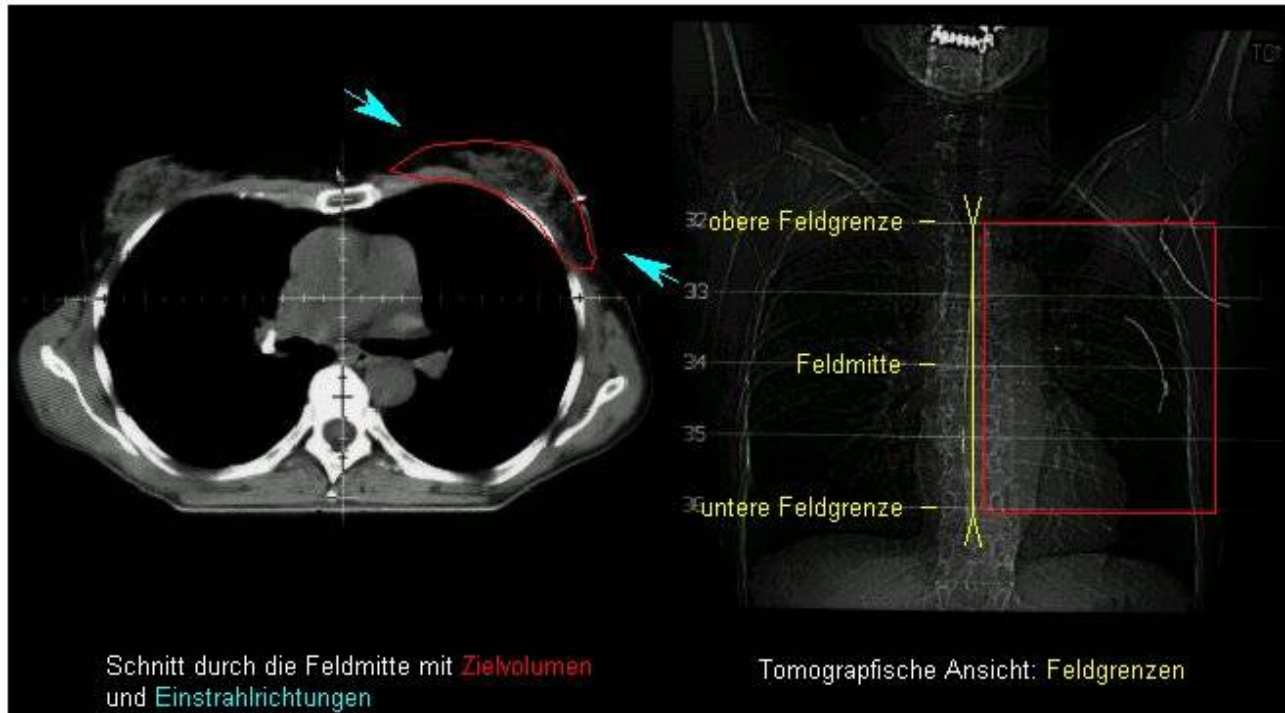


Abbildung 9: Tomografische Ansicht: Feldgrenzen

Aus [http://: www.Mammakarzinom-therapie.de](http://www.Mammakarzinom-therapie.de) (41)

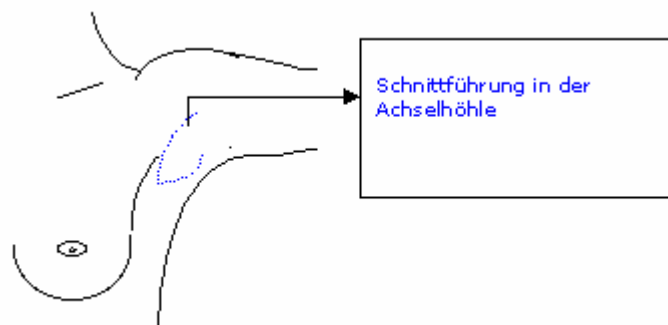


Abbildung 10: Schnittführung in der Achselhöhle

Als unterschiedliche Vorgehensweisen sind zu nennen:

- Quadrantenresektion, gekennzeichnet durch „die Exstirpation des betroffenen Quadranten mit Entfernung des zugehörigen Mammillensegments, axilläre Lymphadenektomie und anschließende Bestrahlung des Restdrüsenkörpers“ (5);
- weite Exzision (1-2cm breiter Saum am gesunden Gewebe), wird am häufigsten angewandt;

- Tumorektomie (Sicherheitsabstand meist unter 1cm), lokale Rezidivrate ist hierbei höher.

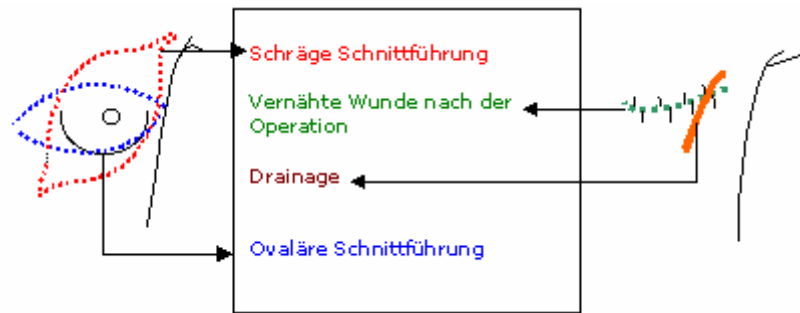


Abbildung 11: Schnittführung an der Brust

Mastektomie ist die operative Entfernung der weiblichen Brust (Peschyrembel) zur operativen Behandlung des Mammakarzinoms ab T2. Heute existieren modifizierte Formen der klassischen Halsted-Operation. Zum einen die eingeschränkt radikale Mastektomie nach Patey, die durch die Entfernung des kleinen Pectoralmuskels sowie der interpektoralen, interklavikulären und axillären Lymphknoten gekennzeichnet ist. Die modifizierte radikale Mastektomie nach Anichindoss verfährt ähnlich, aber unter Belassung des M. pectoralis minor.

Bei inoperablen Tumoren wird in erster Linie versucht, den Tumor durch eine präoperative Chemotherapie/ Radiotherapie in einen operablen Zustand zu bringen. Außerdem ist es möglich neben einer systemischen Applikation, die Zytostatika dem Tumor direkt über die ihn versorgenden arteriellen Gefäße zuzuführen, meist über die A. thoracica lateralis bzw. die A. mammaria interna. Dabei kann die Zytostatikadosis deutlich gesteigert werden (11). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind 80-90% aller Mammakarzinome in einem operablen Stadium. Eine Fernmetastasierung tritt bei 60% aller Mammakarzinome im weiteren Krankheitsverlauf auf. Im allgemeinen sollte sich an eine Operation eine Nachbestrahlung anschließen.

Zu diesem Thema wurde 2003 im European Journal of Cancer eine Publikation veröffentlicht, in der dargestellt wurde, dass ohne Nachbestrahlung im Anschluss an die operative Therapie, ein niedrigeres rezidivfreies Überleben zu erwarten ist, nämlich 77% im Vergleich zu 88% (37).

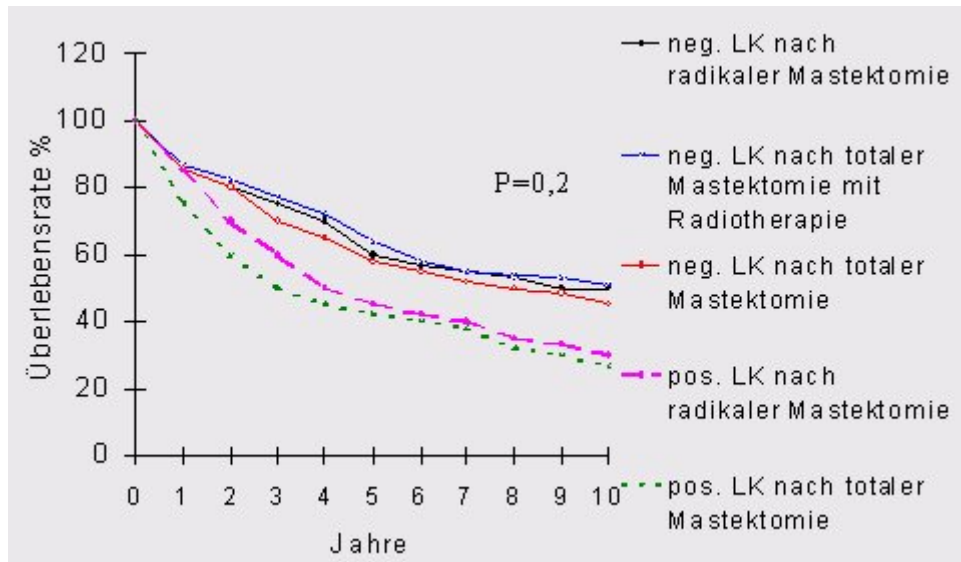


Abbildung 12. Krankheitsfreies Überleben nach erweiterter Radikaloperation vs. modifiziert radiradikale Mastektomie

1.7.4 Operative Therapie bei metastasiertem Mammakarzinom:

Das Ausmass der operativen Therapie ist von vielen Faktoren abhängig. Handelt es sich um solitär auftretende Metastasen, sollte zusätzlich zur systemischen Therapie eine Entfernung der Herde erfolgen, sofern es der Allgemeinzustand der Patientin zulässt. Allerdings handelt es sich hierbei im Allgemeinen um eine palliative Therapieform. Am Beispiel des hepatisch metastasierten Mammakarzinom versuchte in jüngster Zeit eine Studie aufzuzeigen, wann eine operative Therapie sinnvoll ist. Nur Patientinnen mit langem krankheitsfreien Intervall, isolierten hepatischen Metastasen, gutem Allgemeinzustand und die Möglichkeit der R0-Resektion können von einer operativen Therapie profitieren. In den meisten Fälle tritt die hepatische Metastasierung allerdings in einem Stadium der Erkrankung auf, in dem noch weitere Metastasenherde vorliegen (35).

1.8 Tumormarker: (12) (55)

1.8.1 Definition:

„Substanzen, die von malignen Tumorzellen direkt gebildet werden oder Tumorzellen induzieren die Synthese des Markers in Nicht-Tumorzellen.“(14)

Generell lassen sich zelluläre von humoralen Tumormarkern unterscheiden: zelluläre werden histologisch am Tumorgewebe nachgewiesen, während humorale sich wesentlich einfacher in Körperflüssigkeiten bestimmen lassen (17).

Humorale Tumormarker lassen sich noch weiter klassifizieren in: onkofetale Antigene mit monoklonalen Antikörpern, erkennbare Kohlenhydratepitope, Enzyme Isoenzyme, onkogene Produkte und Rezeptoren.

1.8.2 Hauptindikation:

- Früherkennung maligner Tumoren in Risikogruppen,
- Einsatz bei primärer Tumordiagnostik,
- prognostische Aussage,
- Therapie- und Verlaufskontrolle nach Operation beziehungsweise Radiatio-, Chemo- oder Hormontherapie,
- Früherkennung eines Tumorrezidivs. „Tumormarker können oft früher als andere diagnostische Maßnahmen auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung hinweisen.“

Für eine vollständige Tumorentfernung spricht ein postoperativer Konzentrationsabfall eines Markers innerhalb 4-8 Wochen in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des Markers. Ein Anstieg dagegen deutet auf Metastasen oder ein Rezidiv hin. Bei gleichbleibendem Spiegel ist von einem Residualtumor oder ebenfalls Metastasen auszugehen. Dabei korreliert der Serumspiegel nicht nur mit der Tumormasse, sondern ist auch ein Ausmaß der Proliferation und Synthesefähigkeit des Tumors. Eine zufriedenstellende Organspezifität ist nur bei wenigen Tumormarkern gegeben (PSA, Thyreoglobulin).

Sensitivität: Anteil richtig Testpositiver aller Kranken

Spezifität: “ “ Testnegativer aller Nichtkranken

Cut-off: bezeichnet den angenommenen oberen Grenzwert bei gesunden Personen beziehungsweise bei benignen Erkrankungen (13)

Tumormarker sind bis auf PSA nicht zum Screening von Tumorerkrankungen geeignet, da die Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend sind. Ebenfalls eignen sie sich aufgrund mangelnder Organspezifität nicht zur Tumorlokalisierung (außer PSA und Thyreoglobulin).

In der Regel sollte jeweils nur ein Tumormarker bestimmt werden und bei Negativität auf einen Ausweichmarker zurückgegriffen werden, bei Mammakarzinom: CA15-3, dann CEA.

1.8.3 Gruppeneinteilung

- karzinofetale Antigene (z.B. CEA, AFP)
- primär hybridomdefinierte Antigene (CA15-3, CA125, CA72-4)
- Vorstufen normaler Antigene wie Blutgruppensubstanzen (CA19-9)
- Enzyme (PSA, NSE)
- Hormone (HCG, Calcitonin)
- monoklonale Immunglobuline, Bence-Jones-Proteine
- andere (Thyreoglobuline, CYFRA21-1, SCC)

1.8.4 Referenzbereich:

Die verschiedenen Tumormarker zeigen bei jedem Patient einen anderen, individuellen „Basiswert“, welcher nach einer Therapie als Normalwert dieses Patienten angesehen werden soll“. (14)

Vor der ersten Therapie, sei es eine Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie, sollte der für den jeweiligen Tumor relevante Marker bestimmt werden, um diesen Wert als Ausgangswert für den weiteren Verlauf der Therapie zu nutzen. Außerdem lassen sich bei einigen Tumoren anhand dieses Wertes Aussagen über die Prognose machen: Keimzelltumoren-> AFP und hCG; Mammakarzinom -> CA15-3 und CEA; Ovarialkarzinom -> CA125.

Allgemein deuten hierbei sehr hohe Werte eher auf ein fortgeschrittenes Stadium und damit auf eine schlechtere Prognose hin und umgekehrt.

Ebenfalls für die Prognose wichtig ist der postoperative Abfall eines Tumormarkers. Für eine unvollständige Tumorentfernung beziehungsweise multiple Tumoren spricht ein geringer oder gar kein Abfall des Ausgangswertes. Auch bei der Früherkennung eines Rezidivs spielen Tumormarker eine außerordentlich wichtige Rolle. So ist es mit ihrer Hilfe möglich, in der Hälfte der Fälle 10 und mehr Monate früher als andere diagnostische Maßnahmen eine Veränderung im tumorösen Geschehen zu erkennen. Dieser Zeitgewinn führt zu einem frühzeitigen erneuten Therapiebeginn und kann damit auf entscheidende Art und Weise die Prognose verbessern.

Um eine optimale Aussagekraft der Tumormarker zu erzielen, ist es wichtig zu beachten, daß die Konzentration eines Tumormarkers von der Bestimmungsmethode abhängig ist. So können mit Kits unterschiedlicher Firmen ganz unterschiedliche Werte erzielt werden, auch kommen unterschiedliche Labore zu unterschiedlichen Ergebnissen. Deshalb sollten die Untersuchungen nach Möglichkeit innerhalb eines Labors und unter standardisierten Bedingungen stattfinden. Auch Medikamente können Störfaktoren darstellen, so können zum Beispiel hohe Konzentrationen an Mitomycin aber auch an Vitamin C zu falsch positiven PSA-Werten führen.

Ebenfalls beeinflusst das Alter eines Patienten die Höhe des Tumormarkers in nicht geringem Maße. So zeigte eine Studie 1996, daß bei gesunden Personen im Alter von 66-69 Jahren, bei denen routinemäßig die Tumormarker CA19-9, CEA, CA72-4, CA15-3, AFP und PSA bestimmt wurden, 40% mindestens ein Wert erhöht war (15).

1.8.5 Ausgewählte Tumormarker: (14,16,17,56,57)

1.8.5.1 CEA:

Das Carcinoembryonale Antigen ist der älteste und zugleich der bekannteste Tumormarker und stellt ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 180.000 Dalton dar. Es besteht zu 45-60% aus einem Kohlenhydratanteil und aus einem Proteinanteil, bestehend aus einer Polypeptidkette. Es gehört zur Gruppe der carcinofoetalen Antigene, wie das Alpha-Fetoprotein. Es wird bereits in der Frühschwangerschaft von der kolorektalen Schleimhaut des Feten gebildet und bleibt das ganze Leben nachweisbar, wenn auch beim gesunden Erwachsenen im Serum nur sehr gering, da die Bildung nach der Geburt reprimiert. Die Bildung ist nicht organspezifisch, es wird von folgenden Tumoren in unterschiedlichem Maße exprimiert: kolorektales Karzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, Ösophaguskarzinom, Mammakarzinom, Zervixkarzinom, einem Teil der Bronchialkarzinome, Schilddrüsenkarzinome und HNO-Tumoren. Verwendung findet CEA allerdings heute hauptsächlich beim primären kolorektalen Karzinom, hier und in ihren Lebermetastasen lassen sich die höchsten CEA-Gewebskonzentrationen finden, sie können bis zu 500mal höher als in der normalen Kolonschleimhaut sein. Für das Mammakarzinom war es zunächst der einzige Tumormarker, bis 1986 das hybridomdefinierte CA15-3 zur Verfügung stand.

Indikation:

Verlaufskontrolle von kolorektalen Karzinomen (Mammakarzinom).

Untersuchungsmaterial:

Serum, Plasma

Referenzbereich:

Obergrenze methodenabhängig zwischen 1,5 und 5,0 µg/l; Raucher haben einen bis 5-fach erhöhten Wert. Auch bei bis zu 50% der benignen Erkrankungen insbesondere des Darms lassen sich leicht erhöhte Werte finden, die nur selten über 10ng/ml steigen (13).

1.8.5.2 CA 15-3 (57):

Das Cancer Antigen 15-3 ist eine hybridomdefiniertes Glykoprotein vom Muzintyp mit einem Molekulargewicht von 300.000-450.00 Dalton. Es ist durch 2 monoklonale Antikörper definiert, wobei Ak 115 D8 mit Milchfettglobulinmembranen reagiert, während Ak DF3 gegen eine Membranfraktion von humanen Mammakarzinomzellen gerichtet ist. Als Screeningtest oder zur Primärdiagnostik ist der Test wegen zu geringer diagnostischer Sensitivität bei lokalisierter Erkrankung und einem hohen Anteil erhöhter Werte bei gutartigen Mammaerkrankungen sowie bei Karzinomen anderer Organe nicht geeignet (14). Beim Mammakarzinom ist es dem CEA überlegen. Die Kombination mit CEA führt zu einer deutlichen Erhöhung der diagnostischen Sensitivität von etwa 30 auf 50% in der Verlaufskontrolle und zu einer Sensitivität bis zu 80% bei Rezidiv- und Metastasenerfassung. Bei Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom lassen sich erhöhte Werte nur in fortgeschrittenem Stadium finden.

Indikation:

Verlaufskontrolle bei metastasierendem Mammakarzinom.

Untersuchungsmaterial:

Serum, Plasma, Liquor, Pleura-, Aszitesflüssigkeit.

Referenzbereich:

< 40 U/ml, bei Schwangeren im dritten Trimenon bis ca. 50 U/ml

Es besteht eine Korrelation zwischen diagnostischer Sensitivität der CA15-3 Werte und der Tumormasse, in Stadium3 65% und in Stadium4 54-91% (14).

1.8.5.3 MCA:

Das Mucin-like carcinoma-associated Antigen ist ein Muzinglykoprotein mit O-verbundenen Kohlenhydratseitenketten und einer hohen Anzahl geladener Gruppen. Das erstmals durch Christian Stähli et al beschriebene MCA hat ein Molekulargewicht von 350.000-500.000 Dalton und wurde aus zwei östrogenabhängigen und einer östrogenunabhängigen Mammakarzinomzelllinie isoliert. Es ist durch drei monoklonale Antikörper definiert, wobei Akb-8 und b15 die Kohlenhydratseitenketten erkennen und Akb-12 den Proteinanteil markiert. Der MCA-Spiegel steigt während der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern an.

Indikation:

Verlaufskontrolle Mammakarzinom

Untersuchungsmaterial:

Serum, Liquor, Pleura-, Aszites-Flüssigkeit

Referenzbereich:

< 15U/ml

Die diagnostische Sensitivität von MCA liegt beim metastasierten Mammakarzinom bei 59%, bei Progression bei 72% (18).

Eine Differenzierung eines Lokalrezidivs ist nicht mit der Hilfe MCA`s möglich. Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko haben eine Vorlaufzeit des MCA`s vor klinischer Entdeckung des Rezidivs von 8,1 Monaten (CA15-3: 4,7 Monate, CEA: 6,5 Monate) (14).

1.8.5.4 TAG 12:

Der für diese Studie verwendete Tumormarker **TAG 12**, ist ein neuer serologischer Parameter zur Verlaufskontrolle bei Mammakarzinomen, so die herstellende Firma **medac Diagnostika**.

Unter Verwendung der beiden monoklonalen Antikörper BM2 und BM7 werden Epitope des zur Gruppe der polymorphen epithelialen Muzine gehörenden Antigens **TAG 12** (Tumor Assoziiertes Glykoprotein) nachgewiesen.

BM2 detektiert ein Peptidepitop, BM7 ein Kohlenhydratepitop des Muzins.

96% aller Mammakarzinompatientinnen exprimieren **TAG 12**. Die Sezernierung dieser Antigenstrukturen ins Serum und deren signifikante Konzentrationsänderungen sind ein Mass für die Tumoraktivität.

Die Bestimmung von **TAG 12** erhöht laut **medac Diagnostics** die Zuverlässigkeit diagnostischer Aussagen im Rahmen des Monitoring von Mammakarzinompatientinnen.

Indikation:

Verlaufkontrolle Mammakarzinom

Untersuchungsmaterial:

Serum

Referenzbereich:

10 U/ml

2 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Studie sollte ein von der Firma medac diagnostics neu entwickelter Tumormarker getestet werden.

Es handelt sich hierbei um das Tumor Assoziierte Glykoprotein TAG12, einen serologischen Parameter zur Verlaufskontrolle bei Mammakarzinomen.

Es wurde die Frage gestellt, ob der Marker in der Lage sei, ähnliche oder sogar bessere Ergebnisse als bereits etablierte Marker, wie zum Beispiel CA 15-3 und CEA, zu erzielen. Wichtig hierbei waren die Spezifität und Sensitivität.

Ausserdem wurde getestet, welche Störfaktoren Einfluss auf die Testergebnisse haben.

Es sollte gezeigt werden, ob der Marker auch bei anderen malignen Erkrankungen, wie zum Beispiel hepatogene oder colorectale Karzinome, aber auch andere gynäkologische Malignome neben dem Mammakarzinom, erhöhte Werte zeigt.

Des Weiteren wurde untersucht, ob gesunde Probanden, wie zu erwarten wäre, durchweg negative Werte aufweisen, oder ob viele falsch positive Ergebnisse zu verzeichnen sind.

3 Untersuchungsgut und Methodik

3.1 Material und Methoden

Es wurden folgende Patientengruppen untersucht:

Als Untersuchungsmaterial wurde Serum von verschiedenen Patientengruppen verwendet.

Kontrollgruppe I besteht aus 96 gesunden Probanden unterschiedlichen Alters (Jahrgang 1938-1980), beiden Geschlechtern, Raucher, Nichtraucher.

Kontrollgruppe II und III wurden aufgrund der Erhöhung eines oder mehrerer etablierter Tumormarker ausgewählt, wobei Gruppe II aus 176 Patienten mit entweder malignen Tumoren unterschiedlicher Genese, oder mit unklarer Tumormarkererhöhung bei einer benignen Grunderkrankung besteht. Gruppe III setzt sich aus 68 ausschliesslich weiblichen Patientinnen mit gynäkologischen malignen Tumorerkrankungen zusammen.

Dem gegenüber gestellt wird die Mammakarzinom-Gruppe, 47 Patientinnen mit nachgewiesenem Brustkrebs, eine Auflistung findet sich im Anhang.

Besondere Beachtung sollen hierbei die Ergebnisse der Mammakarzinom-Patientinnen finden.

3.2 Benötigte Reagenzien und Geräte

- Mikrotiterplatte mit 12 Teststreifen à 8 Vertiefungen, beschichtet mit BM7-Antikörper und pH-Indikator
- Negative Kontrolle (humanes Serum), enthält PROXEL GXL
- Positive Kontrolle (humanes Serum), enthält PROXEL GXL
- Kalibrator (humanes Serum), enthält PROXEL GXL
- Waschpuffer: PBS/Tween (10x), pH 7,2-7,4, enthält Proclin TM 300
- Probenverdünnungspuffer: PBS/Tween/BSA, pH 7,2-7,4, enthält Proclin TM 300
- Konjugat: BM2-Antikörper, HRP-konjugiert, lyophilisiert
- TMB-Substrat
- Stopplösung: 0,5M Schwefelsäure (H₂SO₄)
- Aqua ad iniectabilia (H₂O bidest.). Die Verwendung von entionisiertem Wasser kann zu Störungen im Testsystem führen.
- Mikroliterpipetten

- Saubere Glas- oder Kunststoffgefäße zum Verdünnen von Waschpuffer, Kontrollen, Kalibrator und Proben.
- Inkubator für 37°C
- Mikrotiterplatten-Photometer mit Filtern für 450 nm und 620-630 nm

3.2.1 Verwendetes Photometer

Allgemeine Erläuterungen zur Photometrie:

Photometrie steht für Lichtmessung. Bei der Absorptionsphotometrie wird die Lichtabsorption oder Lichtschwächung gemessen, die das Ergebnis einer Wechselwirkung zwischen Licht einer geeigneten Wellenlänge und der zu bestimmenden gelösten Substanz ist. (25)

Wesentliche Bauelemente eines Photometers:

- Strahlungsquelle: kontinuierliches oder diskontinuierliches Licht
- Optik und Blende: punktförmige Lichtquelle, Parallelstrahlung
- Lichtzerlegung: Filter oder Monochromator
- Blende
- Küvette: Analysenlösung
- Strahlungsempfänger: Umwandlung von Lichtenergie in elektrische Energie
- Galvanometer: Messwertanzeige

Üblicherweise unterscheiden sich die gebräuchlichen Photometer hauptsächlich in der verwendeten Strahlungsquelle und der Lichtzerlegung.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Spektralphotometer verwendet, die den Vorteil haben, auch im ultravioletten Lichtbereich messen zu können. Hierbei erfolgt die Lichtzerlegung durch ein vorgeschaltetes Prisma.

3.3 Ansetzen der Reagenzien

Alle Kitkomponenten müssen vor Testansatz auf Raumtemperatur gebracht werden, um zum Beispiel eine Kondenswasserbildung zu vermeiden.

- Mikrotiterplatte:

Der Aluminiumbeutel muss nach jeder Entnahme zusammen mit der Trockenmittelpappe wieder fest verschlossen werden.

- Waschpuffer:

1 Teil Waschpuffer (10x) wird mit 9 Teilen Aqua ad iniectabilia angesetzt (z. B. 50 ml Waschpuffer (10x) mit 450 ml Aqua ad iniectabilia). Für 8 Vertiefungen werden 16 ml Waschpuffer benötigt.

- Kalibrator, Negative Kontrolle und Positive Kontrolle:

Der Kalibrator und die Kontrollen werden vor Gebrauch 1:30 mit Probenverdünnungspuffer verdünnt (z. B. für 1 Ansatz in Doppelbestimmung 10µl Kalibrator bzw. Kontrolle + 290µl Probenverdünnungspuffer).

- Konjugat:

Das Lyophilisat wird mit jeweils 5,0 ml Probenverdünnungspuffer rekonstituiert. Die verschlossenen Fläschchen werden leicht geschwenkt, so dass am Verschluss haftende Partikel in Lösung gebracht werden. Nach dem Auflösen ist das Konjugat orange gefärbt und gebrauchsfertig.

3.4 Untersuchungsmaterial:

- Der Test ist geeignet zur Untersuchung von Serum.
- Eine Vorbehandlung der Seren, wie zum Beispiel Inaktivierung, ist nicht erforderlich, sie sollten jedoch nicht mikrobiell kontaminiert und frei von Humanerythrozyten sein.
- Die Seren werden 1:30 mit Probenverdünnungspuffer verdünnt (z. B. für Doppelbestimmungen 10µl Serum + 290µl Probenverdünnungspuffer). Proben ausserhalb des Messbereiches können beliebig weiter verdünnt werden.

3.5 Testdurchführung:

- Die Vertiefung der Mikrotiterplatte A1 bleibt frei für die Ermittlung des Leerwertes. Jeweils 100µl der Proben sowie in Doppelbestimmung Negative Kontrolle, Positive Kontrolle und Kalibrator in die Vertiefungen der Platte pipettieren. Nach dem Pipettieren der Proben kommt es zu einer Blaufärbung.
- Die Mikrotitervertiefungen 60min (+/- 2min) bei 37°C (+/- 1°C) inkubieren (feuchte Kammer oder mit Folie abkleben).

- Auflösen des Konjugates (siehe 2.3.)
- Nach Inkubation die Mikrotitervertiefungen fünfmal mit jeweils 200µl Waschpuffer waschen. Darauf achten, dass alle Vertiefungen beim Waschen gefüllt werden. Nach Beendigung des Waschvorganges Mikrotitervertiefungen auf Filterpapier ausklopfen. Nicht austrocknen lassen, umgehend weiterverwenden.
- Konjugat (orange gefärbt) in alle Vertiefungen (ausser A1) pipettieren. Beim manuellen Abarbeiten des Tests werden 100µl Konjugat pro Vertiefung pipettiert.
- Erneut 60min (+/- 2min) bei 37°C (+/-1°C) inkubieren (feuchte Kammer oder mit Folie abgeklebt).
- Nach Inkubation die Mikrotitervertiefungen erneut waschen (siehe oben).
- 100µl TMB-Substrat in jede Vertiefung (auch A1) pipettieren und 30min (+/- 2min) bei 37°C (+/- 1°C) im Dunkeln inkubieren (feuchte Kammer oder mit Folie abgeklebt). Positive Proben erscheinen blau gefärbt.
- Nach Zugabe von 50µl Stopplösung in jede Vertiefung (auch A1) wird die Reaktion gestoppt. Es erfolgt ein Farbumschlag von blau nach gelb.

Mikrotitervertiefungen vor photometrischer Messung von unten abwischen und darauf achten, dass keine Luftblasen in den Vertiefungen vorhanden sind.

Die Messungen sind innerhalb von 15min nach dem Stoppen durchzuführen.

3.6 Testbeurteilung (Validität):

- Die photometrische Auswertung erfolgt bei einer Wellenlänge von 450nm (Referenzwellenlänge 620-630nm).
- Die OD des Leerwertes (Vertiefung A1) wird von allen OD-Werten subtrahiert.
- Chargenspezifische Daten
 - Chargenspezifische Standardkurve
 - Kurvenparameter a und b
 - OD-Sollwert und –Sollbereich des Kalibrators
 - Sollbereich in U7ml für die Positive Kontrolle
 - Grenzwerte des Mess- und Graubereiches
- Validitätskriterien
 - Der OD-Mittelwert der Negativen Kontrolle muss < 0,100 betragen.

- Der OD-Mittelwert des Kalibrators und der Unit-Wert der Positiven Kontrolle müssen innerhalb der Sollwertbereiche gemäss chargenspezifischem Datenblatt liegen.
- Korrektur der Messergebnisse
- Die OD-Werte für die Positive Kontrolle und die Patientenproben werden wie folgt korrigiert:

$$\text{OD korrigiert} = \frac{\text{OD-Sollwert des Kalibrators}}{\text{OD-Messwert des Kalibrators}} \cdot \text{OD gemessen}$$

- Quantifizierung der Messergebnisse

Für die korrigierten OD-Werte sind die korrespondierenden Konzentrationen in U/ml aus der Standardkurve auf dem chargenspezifischen Datenblatt zu ermitteln.

Alternativ lassen sich die Konzentrationen auch mit der folgenden Formel berechnen:

$$\text{Konzentration U/ml} = \frac{b}{\left(\frac{a}{\text{OD korrigiert}} - 1 \right)}$$

Der Messbereich erstreckt sich von 2 bis 100 U/ml. Proben mit Unit-Werten unterhalb des Messbereiches sind als < 2 U/ml zu bewerten, solche oberhalb als > 100 U/ml. Diese dürfen nicht extrapoliert werden.

Der Cut-off beträgt 10 U/ml.

Grenzbereich = Cut-off + 20% (= 8 bis 12 U/ml)

3.7 Interpretation der Ergebnisse

- Proben mit Unit-werten unterhalb des Grenzbereiches werden als **negativ** bewertet.
- Proben mit Unit-Werten innerhalb des Grenzbereiches werden als **grenzwertig** bewertet.
- Proben mit Unit-Werten oberhalb des Grenzbereiches werden als **positiv** bewertet.
- Bei der Bewertung von **TAG 12**-Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass bei Schwangeren und Rauchern erhöhte **TAG 12**-Konzentrationen im Serum auftreten können.

- **TAG 12** ist, wie generell alle Tumormarker, nicht zum Screening von Patienten geeignet.
- Tumormarkerwerte sind stets im Zusammenhang mit anderen klinischen Anzeichen für ein konkretes Tumorgeschehen und unter Berücksichtigung weiterer diagnostischer Methoden und Parameter zu interpretieren.
- Für das Monitoring von Patienten sind die jeweiligen **TAG 12**-Konzentrationsänderungen (signifikanter Anstieg bzw. Abfall des Tumormarkerwertes) massgeblicher als die ausschliessliche Orientierung an einem festgelegten Cut-off.

3.8 Leistungsmerkmale

Die folgenden Leistungsmerkmale wurden von der Firma **medac** im Rahmen der diagnostischen Evaluierung ermittelt.

- **Spezifität:**

Die Spezifität des Tumormarkers **TAG 12** wurde durch Messung der **TAG 12**-Konzentrationen in Seren von 200 gesunden Blutspendern und Patienten mit einer benignen Mammaerkrankung ermittelt.

Von den Blutspenderseren zeigten < 5% falsch positiv erhöhte **TAG 12**-Werte. Dies entspricht einer Spezifität von > 95%.

Bezogen auf die Patienten mit einer benignen Mammaerkrankung wurde eine Spezifität von >90% ermittelt.

- **Präzision:**

Probe	Inter	assey	Varianz	
	MW OD	S	VK (%)	N
PK	1,486	0,112	7,6	26
Kal	0,507	0,033	6,6	28
Nr. 1	1,885	0,114	6,1	28

Nr. 2	0,452	0,034	7,6	28
--------------	-------	-------	-----	----

Probe	Inter	assey	Varianz	
	MW OD	S	VK (%)	n
PK	54,5	5,4	9,9	12
Nr. 3	3,6	0,2	6,4	12
Nr. 4	5,4	0,4	8,1	12
Nr. 5	6,2	0,4	6,2	12
Nr. 6	15,6	0,8	5,2	12

PK= Positive Kontrolle; Kal = Kalibrator

4 Qualitätsanforderungen an einen Tumormarker (TAG 12)

An einen Tumormarker werden verschiedene Qualitätsanforderungen gestellt, um seinen diagnostischen Wert charakterisieren und ihn mit bereits etablierten Markern objektiv vergleichen zu können. So ist der diagnostische Wert hauptsächlich von der **Sensitivität** und **Spezifität** abhängig.

Die **Sensitivität** bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der bei vorhandenem Tumor das Testergebnis positiv ausfällt, oder anders ausgedrückt, die Anzahl richtig positiver Ergebnisse geteilt durch die Gesamtzahl der Kranken.

Die **Spezifität** hingegen gibt an, bei wieviel Prozent der Gesunden, bzw. der Nicht-Tumorkranken das Testergebnis tatsächlich negativ (richtig-negativ) ausfällt, also die Anzahl richtig negativer Ergebnisse geteilt durch die Gesamtzahl der Gesunden. Dadurch lässt sich eine Aussage über den möglichen Einsatz eines Tumormarkers als Screeningparameter machen.

Ideal wäre natürlich ein Spezifität von 100%, also keine falsch-positiven Ergebnisse bei einer ebenfalls hohen Sensitivität, um möglichst viele Tumorpatienten zu erfassen.

Bislang konnte kein gebräuchlicher Tumormarker diese 100% erreichen. Man sollte aber möglichst eine Spezifität von 95% anstreben und die Sensitivität des zu testenden Markers darauf beziehen.

Ein diagnostischer Aussagewert lässt sich aus dem **Sensitivitäts-Spezifitäts-Diagramm**, der **ROC-Kurve** (receiver operating characteristic) erstellen. Hierbei wird die Sensitivität gegen die Spezifität aufgetragen. Je mehr sich der Kurvenverlauf der linken oberen Ecke des Quadrat nähert, also Sensitivität und Spezifität 100% betragen, desto besser ist das Diskriminanzvermögen zwischen der untersuchten Tumorerkrankung gegenüber dem als gesund bezeichneten Referenzkollektiv.

Zur weiteren Bewertung muss der so genannte **Cut-off-Wert** (oberer Grenzwert) herangezogen werden. Er bezeichnet den angenommen oberen Grenzwert eines Tumormarkers bei Nicht-Tumorerkrankten. Es handelt sich hierbei nicht um eine starre Grenze, vielmehr kann der Cut-off je nach Intention verschoben werden. Sollen zum Beispiel viele richtig-positive Ergebnisse erzielt werden, muss der Grenzwert möglichst tief angesetzt werden. Dadurch wird aber gleichzeitig eine erhöhte Rate falsch-positiver Ergebnisse in Kauf genommen, es werden zwar viele Tumorerkrankungen diagnostiziert, aber eben auch viele fälschlicherweise als Tumorerkrankungen bezeichnete. Dies zeigt, dass der diagnostische Wert in außerordentlichem Maße von der Cut-off Festlegung abhängig ist. Häufig wird deshalb ein **Graubereich** angegeben. Werte in diesem Bereich sollten unbedingt genauer abgeklärt werden.

Weiterhin relevant für die Brauchbarkeit eines Tumormarkers sind folgende Werte:

Prävalenz: Anzahl der Kranken geteilt durch die Gesamtzahl der untersuchten Patienten; das Verhältnis Tumorkranker zu Nicht-Tumorkranken in dem untersuchten Patientengut.

Positiver prädiktiver Wert: Anzahl richtig positiver Werte geteilt durch die Anzahl aller positiven Werte; es kann dadurch eine Aussage darüber getroffen werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit innerhalb einer gemischten Kontrollgruppe bei positivem Testergebnis tatsächlich auch eine Tumorerkrankung vorliegt.

Negativer prädiktiver Wert: Anzahl richtig negativer Werte geteilt durch die Anzahl aller negativen Werte; also die Wahrscheinlichkeit, bei negativem Testergebnis auch tatsächlich keine Tumorerkrankung zu finden.

Auch die methodische Verlässlichkeit eines Tests spielt im klinischen Alltag eine große Rolle, welche durch die Intra- und Interassay-Varianz gekennzeichnet wird.

Von Vorteil ist, zum Beispiel für die Aussagefähigkeit bezüglich der Prognose einer malignen Tumorerkrankung, die Korrelation der Höhe des Wertes zur Tumormasse, zeigt sich bei hohen Markerwerten auch eine Größenprogredienz Gesamttumormasse, also einschliesslich etwaiger Metastasen und umgekehrt.

Aus dem Obengenannten lassen sich folgende Anforderungen an einen Tumormarkertest zusammenfassen:

- Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit:
 - Intraassay-Varianz < 5%
 - Interassay-Varianz < 10%
- breiter Messbereich
- hohe Spezifität > 95%
- hohe Sensitivität > 50%
- optimaler positiver und negativer Vorhersagewert
- Korrelation zur Tumormasse

Für die richtige Bewertung eines Tumormarker-Testergebnisses ist es wichtig zu beachten, dass das Ergebnis nicht nur von In-vitro Störfaktoren abhängig ist, sondern vielmehr auch im klinischen Alltag Begleiterkrankungen und Lebensgewohnheiten, also die In-Vivo-Faktoren, eine nicht ausser Acht zu lassende Rolle spielen. So zeigen benigne Erkrankungen wie Leberinsuffizienz und Gallenwegserkrankungen, insbesondere Cholestase, bei z.B. den etablierten Markern CEA und AFP erhöhte Werte, ohne dass sich eine begleitende maligne Tumorerkrankung sich nachweisen liesse. Gerade beim erwähnten CEA lässt sich auch ein Einfluss des Rauchens auf die Markerhöhe im Serum feststellen. Unmittelbar nach Operationen oder unter einer durchgeführten Chemotherapie kann es ebenfalls zu einer meist kurzfristig vermehrten Markerfreisetzung kommen. Diesen Effekt erklärt man sich durch eine Tumornekrose durch die Therapie, in diesem Fall stellt also die Tumormarkererhöhung keine Verlaufsverschlechterung dar.

5 Patientenkollektiv

Im Folgenden wurde immer die Mammakarzinomgruppe, 47 Patientinnen (Jahrgang 1926-1964) mit histologisch nachgewiesenem Brustkrebs, gegen eine der untenstehenden Gruppen getestet:

- Kontrollgruppe I: 96 weibliche und männliche Blutspender (Jahrgang 1938-1980), bei denen keine maligne Erkrankung bekannt ist.
- Kontrollgruppe II: 176 weibliche und männliche Patienten (Jahrgang 1906-1982) mit erhöhten etablierten Markerwerten, aber nicht zwingend malignen Tumorerkrankungen.
- Kontrollgruppe III: 68 weibliche Patienten (Jahrgang 1906-1982), mit erhöhten etablierten Markerwerten, aber nicht zwingend malignen Tumorerkrankungen, die keine benigne/maligne Lebererkrankung haben und weibliche Blutspenderinnen bei denen keine maligne Erkrankung bekannt ist.

Die Kontrollgruppe wurde deshalb zusammen gesetzt, weil sich während der Testdurchführung und der anschließenden statistischen Auswertung sowohl eine Erhöhung der Markerwerte bei Männern, als auch bei Lebererkrankungen zeigte. So wiesen 23 der männlichen Probanden der Kontrollgruppe I einen Markerwert $> 0,2$ auf, bei den weiblichen Probanden sind es nur 11. Der Nikotinabusus zeigte bei der Testung von TAG12 keine Erhöhung des Wertes, im Gegenteil, einen Wert $>0,2$ zeigten 28 Nicht-Raucher, aber nur 6 der Raucher. Die an einer Lebererkrankung (Definition siehe unten) leidenden Patienten, zeigten in 90% einen Wert $>0,2$. Da der verwendete Begriff „Lebererkrankung“ doch sehr weitläufig ist, soll an dieser Stelle genannt werden, welche Krankheitsbilder in der vorliegenden Studie dazugerechnet werden:

- Leberfiliae; nicht relevant ist hierbei der Ausgang-/ Primärtumor
- Leberadenome
- Hepatitiden; es wird nicht zwischen A, B, C, D, E unterschieden, auch nicht zwischen chronischer oder akuter Verlaufsform
- Leberzirrhose; keine Unterscheidung aufgrund welcher Genese diese entstanden ist
- Hepatocelluläres Karzinom
- Leberhämangiome.

Die den Kontrollgruppen gegenüber gestellte Mammakarzinom-Gruppe setzt sich aus 47 Patientinnen mit histologisch gesichertem Brustkrebs zusammen. Eine Aufstellung der verwendeten Gruppen findet sich im Anschluss an die Auswertung als Anhang.

6 Ergebnisse

7 Cut-off`s der vier Gruppen

Um einen optimalen Cut-off für die jeweiligen Gruppen zu finden, sind beispielhaft Cut-off-Werte im Bereich von 1 bis 0,2 veranschlagt worden. Es wurden dann die Sensitivität, die Spezifität, die Prävalenz, der positiv prädiktive Wert, sowie der negativ prädiktive Wert errechnet.

7.1 Mammakarzinom mit Cut off von 1:

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $17 : 47 = 0,362 = 36\%$
- Spezifität: $96 : 96 = 1 = 100\%$
- Prävalenz: $47 : 143 = 0,328 = 33\%$
- Pos. Prädiktiver Wert: $17 : 17 = 1 = 100\%$
- Neg. Prädiktiver Wert: $96 : 126 = 0,762 = 76\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $17 : 47 = 0,362 = 36\%$
- Spezifität: $159 : 176 = 0,903 = 90\%$
- Prävalenz: $47 : 223 = 0,211 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $17 : 34 = 0,5 = 50\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $159 : 189 = 0,84 = 84\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $17 : 47 = 0,362 = 36\%$
- Spezifität: $71 : 71 = 1 = 100\%$
- Prävalenz: $47 : 118 = 0,398 = 40\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $17 : 17 = 1 = 100\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $71 : 101 = 0,702 = 70\%$

7.2 Mammakarzinom mit Cut off von 0,9: (Abb. 13-15)

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $17 : 47 = 0,362 = 36\%$
- Spezifität: $96 : 96 = 1 = 100\%$
- Prävalenz: $47 : 143 = 0,328 = 33\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $17 : 17 = 1 = 100\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $96 : 96 = 0,762 = 76\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $17 : 47 = 0,362 = 36\%$
- Spezifität: $155 : 176 = 0,88 = 88\%$
- Prävalenz: $47 : 223 = 0,211 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $17 : 38 = 0,447 = 45\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $155 : 185 = 0,838 = 84\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $17 : 47 = 0,362 = 36\%$
- Spezifität: $69 : 71 = 0,971 = 97\%$
- Prävalenz: $47 : 118 = 0,398 = 40\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $17 : 19 = 0,894 = 89\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $69 : 99 = 0,696 = 70\%$

7.3 Mammakarzinom mit Cut off von 0,8: (Abb. 16-18)

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $18:47 = 0,383 = 38\%$
- Spezifität: $96:96 = 1 = 100\%$
- Prävalenz: $47:143 = 0,328 = 33\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $18:18 = 1 = 100\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $96:126 = 0,768 = 77\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $18:47 = 0,383 = 38\%$
- Spezifität: $151:176 = 0,857 = 86\%$
- Prävalenz: $47:223 = 0,211 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $18:43 = 0,418 = 42\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $151:180 = 0,838 = 84\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $18:47 = 0,383 = 38\%$
- Spezifität: $68:71 = 0,957 = 96\%$
- Prävalenz: $47:223 = 0,211 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $18:21 = 0,857 = 86\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $68:97 = 0,701 = 70\%$

7.4 Mammakarzinom mit Cut off von 0,7: (Abb. 19-21)

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $18:47 = 0,383 = 38\%$
- Spezifität: $96:96 = 1 = 100\%$
- Prävalenz: $47:143 = 0,328 = 33\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $18:18 = 1 = 100\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $96:125 = 0,768 = 77\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $18:47 = 0,383 = 38\%$
- Spezifität: $152:176 = 0,863 = 86\%$
- Prävalenz: $47:223 = 0,21 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $18:71 = 0,25 = 25\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $152:181 = 0,84 = 84\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $18:47 = 0,383 = 38\%$
- Spezifität: $69:71 = 0,972 = 97\%$
- Prävalenz: $47:118 = 0,398 = 40\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $18:20 = 0,9 = 90\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $69:98 = 0,704 = 70\%$

7.5 Mammakarzinom mit Cut off von 0,6: (Abb. 22-24)

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $19:47 = 0,404 = 40\%$
- Spezifität: $96: 96 = 1 = 100\%$
- Prävalenz: $47: 143 = 0,328 = 0,33\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $19:19 = 1 = 100\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $96: 124 = 0,774 = 77\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $19:47 = 0,404$
- Spezifität: $150: 176 = 0,852 = 85\%$
- Prävalenz: $47: 223 = 0,211 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $19: 45 = 0,422 = 42\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $150: 178 = 0,842 = 84\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $19:47 = 0,404$
- Spezifität: $68: 71 = 0,957 = 96\%$
- Prävalenz: $47: 118 = 0,398 = 40\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $19: 22 = 0,86 = 86\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $68: 96 = 0,708 = 71\%$

7.6 Mammakarzinom mit Cut off von 0,5: (Abb. 25-27)

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $22:47 = 0,468 = 47\%$
- Spezifität: $96:96 = 1 = 100\%$
- Prävalenz: $47:143 = 0,328 = 33\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $22:22 = 1 = 100\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $96:121 = 0,793 = 80\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $22:47 = 0,468 = 47\%$
- Spezifität: $146:176 = 0,829 = \text{Gesunde} = 83\%$
- Prävalenz: $47:223 = 0,211 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $22:52 = 0,423 = 42\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $146:171 = 0,854 = 85\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $22:47 = 0,468 = 47\%$
- Spezifität: $68:71 = 0,957 = 96\%$
- Prävalenz: $47:118 = 0,398 = 40\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $22:25 = 0,88 = 88\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $68:93 = 0,731 = 73\%$

7.7 Mammakarzinom mit Cut off von 0,4: (Abb. 28-30)

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $33:49 = 0,6734 = 67\%$
- Spezifität: $95:96 = 0,9895 = 99\%$
- Prävalenz: $49:145 = 0,3379 = 34\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $33:34 = 0,97 = 97\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $95:108 = 0,879 = 88\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $33:49 = 0,6734 = 67\%$
- Spezifität: $125:156 = 0,615 = 62\%$
- Prävalenz: $47:223 = 0,21 = 21\%$
- positiver prädiktiver Wert: $33:79 = 0,417 = 42\%$
- negativer prädiktiver Wert: $130:143 = 0,89 = 89\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $33:49 = 0,6734 = 67\%$
- Spezifität: $64:69 = 0,9275 = 93\%$
- Prävalenz: $47:118 = 0,398 = 40\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $33:39 = 0,846 = 85\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $65:78 = 0,833 = 83\%$

7.8 Mammakarzinom mit Cut off von 0,3: (Abb. 31-33)

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $35: 47 = 0,744 = 74\%$
- Spezifität: $79:96 = 0,829 = 82\%$
- Prävalenz: $47: 143 = 0,328 = 33\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $35: 49 = 0,714 = 71\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $82: 94 = 0,872 = 87\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $35: 47 = 0,744 = 74\%$
- Spezifität: $90: 184 = 0,489 = 49\%$
- Prävalenz: $47: 223 = 0,21 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $35: 114 = 0,333 = 33\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $97: 109 = 0,889 = 89\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $35: 47 = 0,744 = 74\%$
- Spezifität: $55: 69 = 0,797 = 80\%$
- Prävalenz: $47: 118 = 0,398 = 40\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $35: 51 = 0,686 = 69\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $55: 67 = 0,82 = 82\%$

7.9 Mammakarzinom mit Cut off von 0,2: (Abb. 34-36)

Kontrollgruppe I (96 gesunde Blutspender)

- Sensitivität: $39:47 = 0,829 = 83\%$
- Spezifität: $28:96 = 0,291 = 30\%$
- Prävalenz: $47:143 = 0,328 = 33\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $39:107 = 0,364 = 36\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $28:36 = 0,77 = 77\%$

Kontrollgruppe II (176 weibl. und männl. Pat. mit erhöhten etabl. Markerwerten)

- Sensitivität: $39:47 = 0,829 = 83\%$
- Spezifität: $29:176 = 0,164 = 16\%$
- Prävalenz: $47:223 = 0,21 = 21\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $39:186 = 0,209 = 21\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $29:37 = 0,78 = 78\%$

Kontrollgruppe III (68 weibl. Pat./Probanden aus o.g. Gruppen, keine männl. Pat./Probanden, ohne Lebererkrankungen)

- Sensitivität: $39:47 = 0,829 = 83\%$
- Spezifität: $14:71 = 0,197 = 20\%$
- Prävalenz: $47:118 = 0,39 = 40\%$
- Positiver prädiktiver Wert: $39:96 = 0,41 = 41\%$
- Negativer prädiktiver Wert: $14:22 = 0,636 = 64\%$

7.10 Korrelation des Markerwertes zur Tumormasse

Wie oben beschrieben, gehört zu den Anforderungen an einen Tumormarker, auch die Frage nach der Korrelation der Höhe des errechneten Wertes zur Tumormasse.

Zunächst die Definition, was überhaupt unter einer großen Tumormasse zu verstehen ist:

- Tumoren ab T3 nach TNM Stadieneinteilung)
- Filiae (hepatisch, ossär, cerebral...)

So haben in der Mammakarzinomgruppe 19 Patientinnen eine per definitionem grosse Tumormasse, 74% davon weisen einen Markerwert >1 auf, setzt man den Grenzwert bei 0,7 an, sind es sogar 79%. 8 Patientinnen haben eine grosse Tumormasse bei allerdings geringen Markerwerten (<1). Lediglich 2 Patientinnen weisen einen Wert >1 , bei geringer Tumormasse auf. Es lässt sich also in knapp 80% ein Zusammenhang zwischen der Masse des vorhandenen Tumors und der Höhe des TAG12-Wertes nachweisen.

8 Zusammenfassung

Tumormarker dienen im Allgemeinen der Verlaufskontrolle bei der Behandlung von Malignomen, unabhängig, ob die Therapie chirurgischen, radiologischen oder chemotherapeutischen Ursprungs ist. Als Ausnahme wäre das PSA zu nennen, welches auch als Screeningparameter Verwendung findet.

Die etablierten Tumormarker, die in der Therapie des Mammakarzinoms Verwendung finden, sind unter anderem MCA und CA 15-3. Hierbei handelt es sich ebenso wie bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tumormarker TAG 12 um ein Glykoprotein.

Die diagnostische Sensitivität der beiden etablierten Marker beträgt zwischen 50 und 59%, wobei CA 15-3 nur in Kombination mit CEA, ebenfalls ein Glykoprotein, diesen Wert erreicht.

TAG 12 dient der Verlaufskontrolle in der Therapie des Mammakarzinoms, als Untersuchungsmaterial wird Serum verwendet.

Mittels eines ELISA-Tests, sowie eines Spektralphotometers, erfolgte die Berechnung der Sensitivität, der Spezifität, der Prävalenz, des positiven prädiktiven Wertes und des negativ prädiktiven Wertes.

Im Verlauf der durchgeführten Studie stellte sich heraus, dass verschiedene Lebererkrankungen, maligner und benigner Genese, einen Einfluss auf die Höhe des Markerwertes haben, es zeigte sich falsch-positive Werte. Dieses Phänomen ist allerdings bei diversen anderen Tumormarkern ebenfalls zu beobachten.

Es konnte bei TAG 12 eine Sensitivität von 67% nachgewiesen werden, womit sich der neue Marker mit den oben genannten bereits etablierten Markern durchaus messen kann.

9 Diskussion

9.1 Festlegung eines optimalen Cut-off's

Wie bereits erwähnt, sollte sich die optimale Sensitivität über 50% und die optimale Spezifität über 95% befinden. Unter Berücksichtigung dieser Feststellung, ergeben sich folgende Werte:

- Cut-off für Kontrollgruppe I: 0,4 bei einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 99%
- Cut-off für Kontrollgruppe II: 0,5 bei einer Sensitivität von 47% und einer Spezifität von 83%
- Cut-off für Kontrollgruppe III: 0,4 bei einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 93%

Es zeigt sich, dass ein optimaler Cut off für Kontrollgruppe I bei 0,4 zu finden ist, sowohl Sensitivität, als auch Spezifität erfüllen die gewünschten Kriterien. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass die untersuchten Probanden dieser Gruppe klinisch gesunde und überwiegend junge Menschen sind.

Für Kontrollgruppe II lässt sich kein idealer Cut-off mit den gewünschten Kriterien für Spezifität und Sensitivität finden. Die beste Einstellung erhält man bei 0,5 mit einer hinreichenden Sensitivität bei allerdings zu niedriger Spezifität.

Kontrollgruppe III hat einen nahezu optimalen Cut-off bei 0,4, die Sensitivität ist mit 67% über den geforderten 50%, die Spezifität erreicht fast die benötigten 95%.

Kontrollgruppe II spiegelt von der Probandenzusammensetzung am ehesten die Realität des klinischen Alltages wieder, junge und alte Patienten, weiblich und männlich, mit unterschiedlichsten Begleiterkrankungen. Aus diesem Grund lässt sich wohl auch nur schwer ein idealer Cut-off finden, es spielen zu viele Nebenfaktoren eine für diesen Fall störende Rolle.

Für die dritte Gruppe wurde versucht, Ursachen für fälschlich erhöhte Tumormarker-Werte zu finden und diese heraus zu nehmen. So hatte sich gezeigt, dass Lebererkrankungen im Allgemeinen zu erhöhten TAG12-Werten führen, obwohl kein klinischer Anhalt für eine maligne gynäkologische Erkrankung, geschweige denn für einen Brustkrebs vorhanden ist, ebenso zeigten viele Männer einen erhöhten Wert. Von den 16 Patienten mit nachgewiesenen pathologischen Lebererkrankungen, hatten 87% einen TAG12-Wert $> 0,2$, 44% sogar einen Wert > 1 . 40 der insgesamt 45 männlichen Patienten wiesen einen Wert $> 0,2$ auf.

Aus diesem Grund wurden probeweise sowohl sämtliche männliche Probanden, als auch Lebererkrankte aus der Gruppe heraus genommen.

Es ist allerdings nicht Ungewöhnliches, dass sich verschiedenste Lebererkrankungen auf die Höhe eines Tumormarker-Wertes auswirken, dies wurde ausführlich für zum Beispiel den Marker CA19-9 beschrieben. In Kenntnis dieser möglichen Störgröße für falsch positive Werte, sollte trotzdem eine adäquate Einsetzung von TAG12 bei der Verlaufskontrolle für Mammakarzinom möglich sein.

Der zweite mögliche „Störfaktor“, das männliche Geschlecht, wird bei der klinischen Verwendung von TAG12 eine untergeordnete Rolle spielen dürfen, der Marker ist von der Firma medac Diagnostics zunächst ausschliesslich für die Verlaufskontrolle histologisch gesicherter Mammakarzinome gedacht worden. Die prozentual äusserst geringe Anzahl an männlichen Brustkrebspatienten wurde sowohl bei den firmeninternen Studien als auch in der vorliegenden nicht ins zu untersuchende Patientenkollektiv aufgenommen. Es bleibt ausserdem die Frage offen, ob männliche Brustkrebspatienten überhaupt das hier untersuchte Tumor assoziierte Glykoprotein sezernieren.

Weiterhin auffällig ist, dass die in Gruppe II 16 miterfassten Ovarialkarzinome in 50% einen TAG12-Wert >1 und sogar 94% einen Wert > 2 aufweisen. Anhand dieser Ergebnisse sollte gegebenenfalls eine gezielte zusätzliche Studie erfolgen. An weiteren malignen gynäkologischen Erkrankungen wurde nur eine Patientin mit vordiagnostiziertem Zervixkarzinom erfasst, der Wert betrug 0,44, allerdings lassen sich aufgrund der fehlenden zusätzlichen Patientenzahlen keine weiterführenden Schlüsse ziehen.

Zusammenfassend bleibt zu Gruppe II zu sagen, dass die 17 deutlich erhöhten Werte (>1) in 53% der Fälle ein Ovarialkarzinom, in 24% eine Lebererkrankung, in 12% ein CUP-Syndrom mit möglicher Leberbeteiligung, in und in 11% eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit zusätzlicher benigner Prostatahyperplasie aufwiesen.

Der zu Beginn der Testreihe anvisierte Cut-off von 1, zeigte zwar in allen drei Gruppen eine erfreulich hohe Spezifität, bei allerdings zu geringer Sensitivität von 36%, sodass dieser Wert für den weiteren Studienverlauf nicht in Frage kam.

Was ist jetzt also der ideale Cut-off für den vorliegenden Tumormarker Cut-off?

Für die randomisierte Gruppe I fällt die Entscheidung nicht schwer, das Problem bleibt aber, dass es sich hierbei um hauptsächlich junge und gesunde Probanden handelt, die wir in dieser Form nur schwerlich im klinischen Alltag finden werden.

Richten wir unser Augenmerk also auf die beiden verbleibenden Gruppen:

Gruppe II mit der am breitesten gefächerten Patientenkollektiv, allerdings mit unzureichend eingestellter Spezifität. Für Gruppe III lässt sich der ideale Cut-off finden, unter der Prämisse, dass keine männlichen Patienten dabei sind und Lebererkrankungen ausgenommen werden. Dies liesse sich im klinischen Alltag durchaus ausführen, die Patientenauswahl beschränkt sich aufgrund des Mammakarzinoms sowieso nur auf weibliche Patientinnen und Lebererkrankungen lassen sich zum einen anamnestisch eruieren, zum anderen zum grössten Teil labordiagnostisch nachweisen. Hinzu kommt, dass die vorliegende Studie nicht darauf angelegt war, den idealen Tumormarker schlechthin zu finden, sondern einen brauchbaren und verlässlichen Parameter in der Verlaufskontrolle beim Mammakarzinom.

Festzuhalten bleibt also:

Cut-off von 0,4, bei einer Spezifität von 93% und einer Sensitivität von 67%.

10 Diagramme

Die im Anschluss folgenden Diagramme dienen der Veranschaulichung der unter 7. ermittelten Werte der Sensitivität, der Spezifität, der Prävalenz, des positiv prädiktiven Wertes und des negativ prädiktiven Wertes in Bezug auf den jeweiligen Cut-off-Wert.

Kontrollgruppe I: 96 weibliche und männliche Blutspender, keine maligne Erkrankung bekannt ist

Kontrollgruppe II: 176 weibliche und männliche Patienten mit erhöhten etablierten Markerwerten

Kontrollgruppe III: o.g. Probanden/Patienten, ohne Männer, ohne benigne/maligne Lebererkrankungen

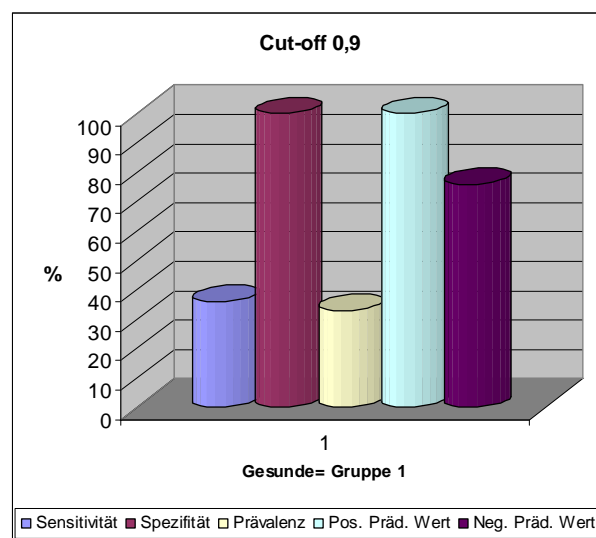


Abbildung 13: Cutt-off 0,9; Kontrollgruppe I

Die Kontrollgruppe I zeigt bei einem Cut-off von 0,9 die maximal mögliche Spezifität von 100%, bei jedoch einer Sensitivität von nur 36%. Damit erweist auch die Prävalenz für den klinischen Alltag einen zu niedrigen Wert mit 33%.

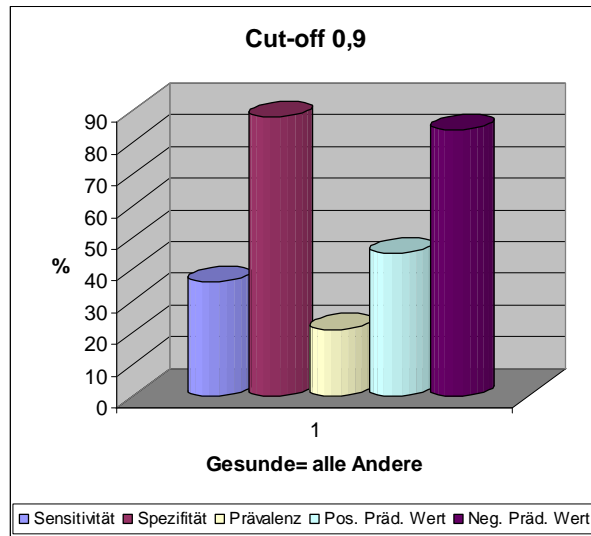


Abbildung 14: Cut-off 0,9; Kontrollgruppe II

Hier sind sowohl Sensitivität als auch Spezifität zu gering.

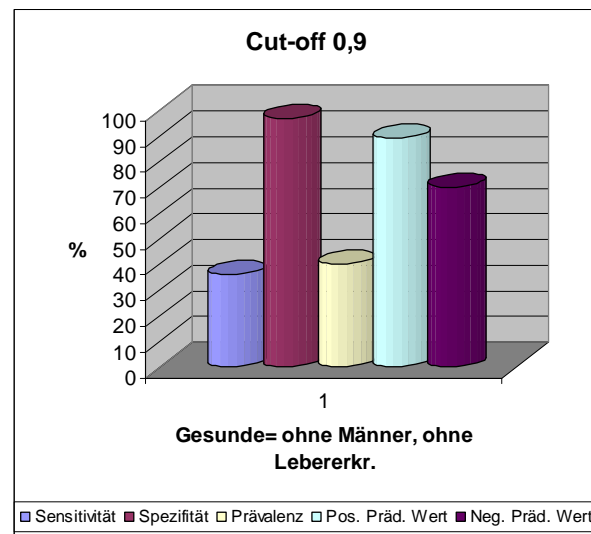


Abbildung 15: Cut-off 0,9; Kontrollgruppe III

Die Spezifität erreicht mit 97% einen brauchbaren Wert im klin. Alltag, bei allerdings niedriger Sensitivität und Prävalenz.

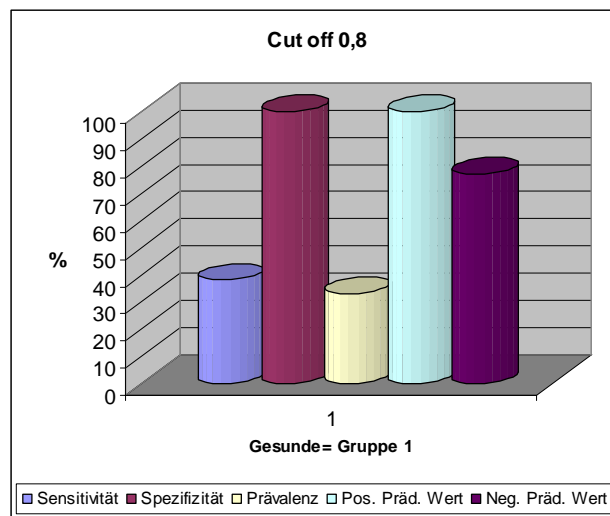


Abbildung 16: Cut-off 0,8; Kontrollgruppe I

Spezifität 100%, bei zu niedriger Sensitivität von 38%, dementsprechend niedrige Prävalenz und hoher prädiktiver Wert.

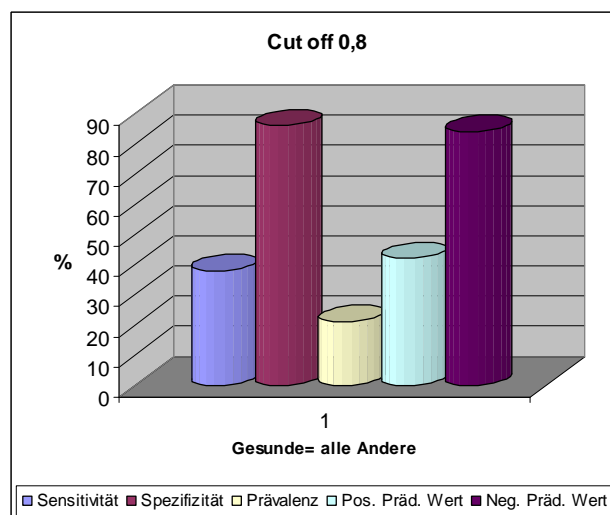


Abbildung 17: Cut-off 0,8; Kontrollgruppe II

Niedrige Sensitivität (38%), niedriger pos. pädiiktiver Wert, bei akzeptabler Spezifität (86%).

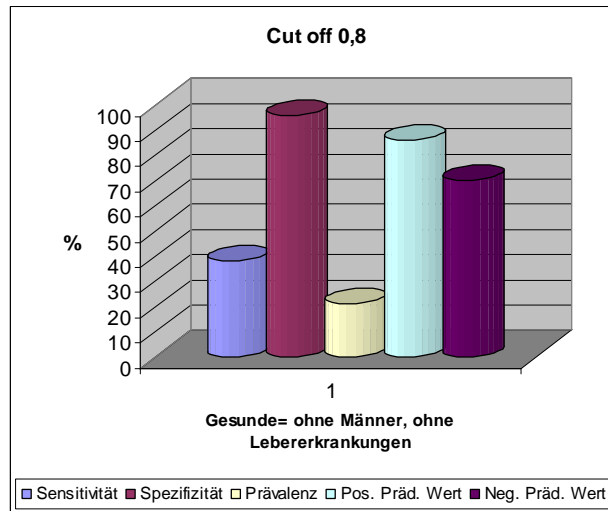


Abbildung 18: Cut-off 0,8; Kontrollgruppe III

Gute Spezifität (96%), mässige Sensitivität (38%), Prävalenz (21%) zu gering, bei ausreichenden pos. und neg. präd. Werten.

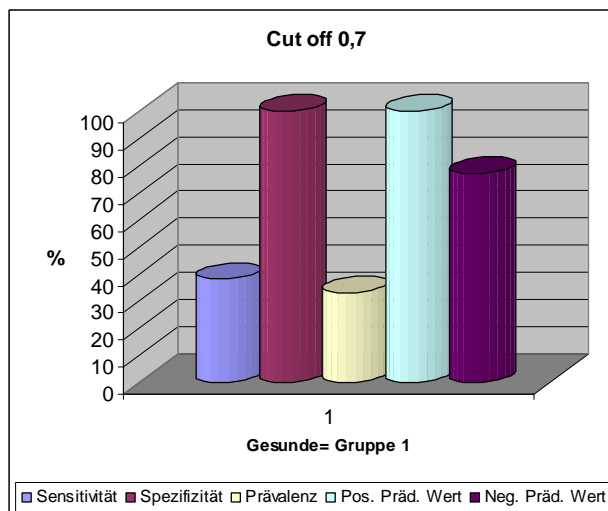


Abbildung 19: Cut-off 0,7; Kontrollgruppe I

Spezifität 100% bei zu geringer Sensitivität (38%), dementsprechend hoher pos. prädiktiver Wert.

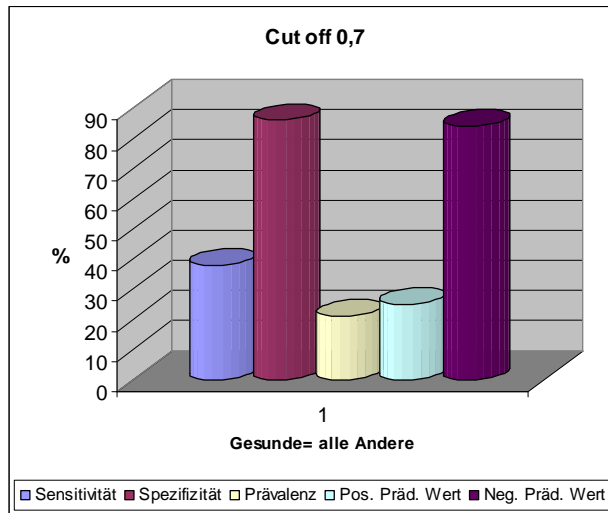


Abbildung 20: Cut-off 0,7; Kontrollgruppe II

Niedrige Sensitivität (38%), bei einer Spezifität von 86%, Prävalenz und pos. prädiktiver Wert niedrig(21%, 25%), neg. prädiktiver Wert 84%.

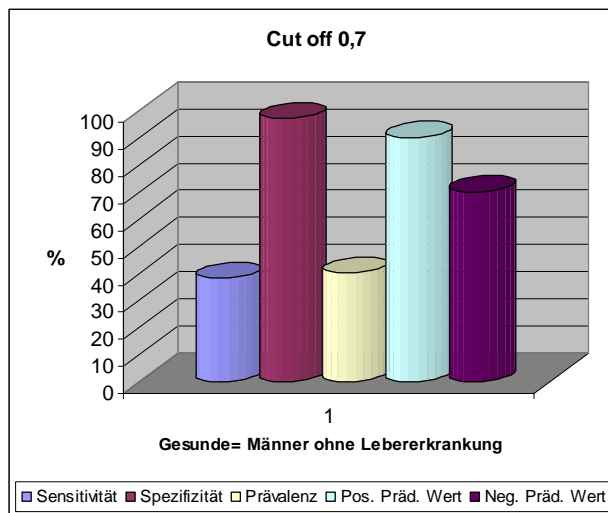


Abbildung 21: Cut-off 0,7; Kontrollgruppe III

Hohe Spezifität (97%), noch geringe Sensitivität (38%), hoher pos. prädiktiver Wert (90%), mässige Prävalenz (40%) und neg. prädiktiver Wert (70%).

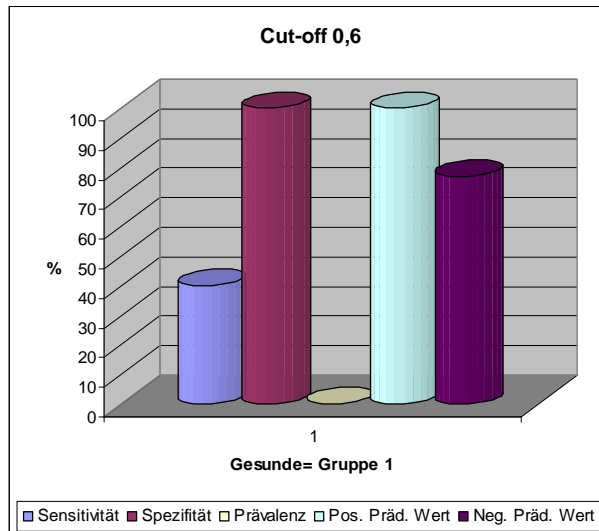


Abbildung 22: Cut-off 0,6; Kontrollgruppe I

100% Spezifität und pos. prädiktiver Wert, bei geringer Sensitivität (40%) und Prävalenz (33%)

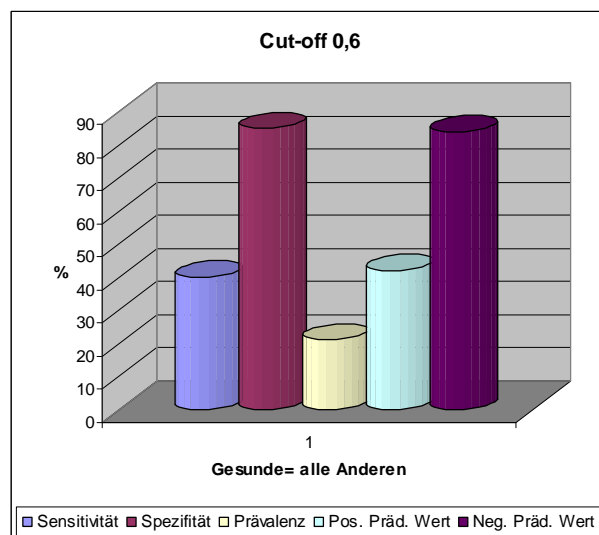


Abbildung 23: Cut-off 0,6; Kontrollgruppe II

Werte nicht ausreichend für klinischen Alltag: Sensitivität (40%), Spezifität (85%), Prävalenz (21%), pos. präd. Wert (42%), neg. präd. Wert (84%)

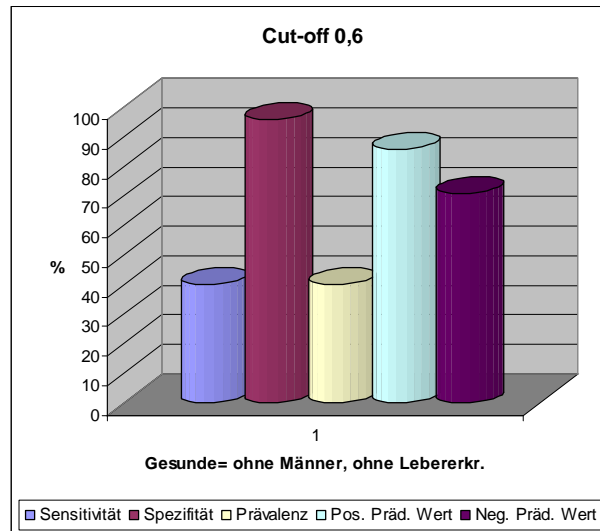


Abbildung 24: Cut-off 0,6; Kontrollgruppe III

Gute Spezifität (96%) und pos. prädiktiver Wert (86%), Sensitivität und Prävalenz 40% neg. präd. Wert 71%

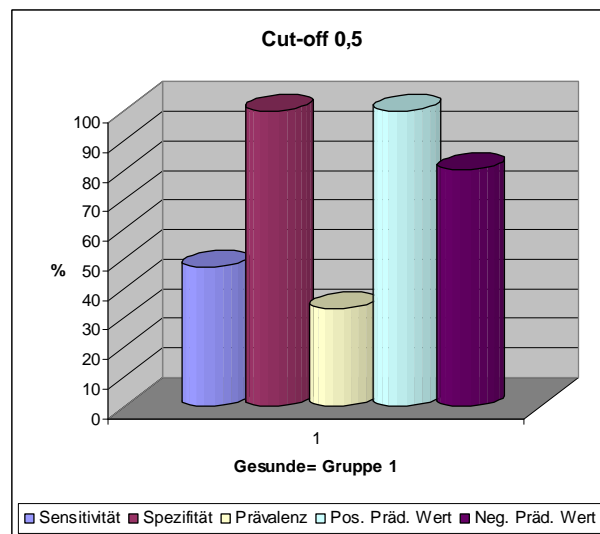


Abbildung 25: Cut-off 0,5; Kontrollgruppe I

100% Spezifität und pos. prädiktiver Wert, bei einem neg. prädiktiven Wert von 80%, 33% Prävalenz und einer Sensitivität von 47%

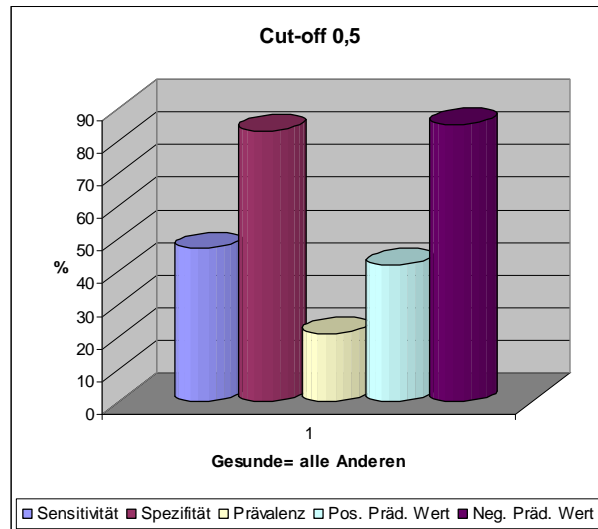


Abbildung 26: Cut-off 0,5; Kontrollgruppe II

Sensitivität und pos. prädiktiver Wert bei 47% und 42%, Spezifität und neg. prädiktiver Wert bei 83% und 85%, nur 21%ige Prävalenz

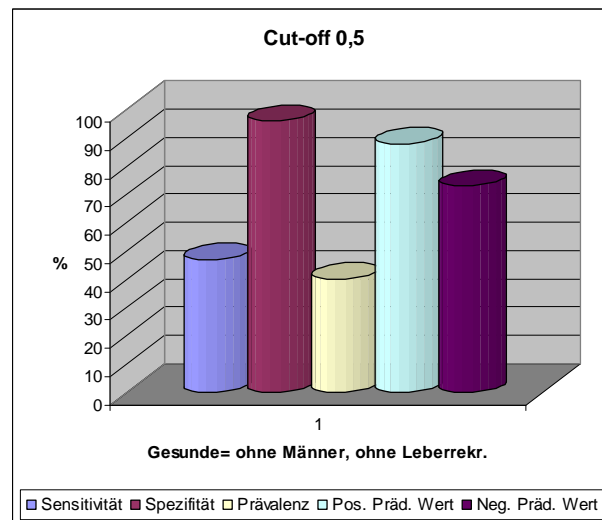


Abbildung 27: Cut-off 0,5; Kontrollgruppe III

Ausreichend hohe Spezifität (96%), relativ hoher pos. prädiktiver Wert (88%), Sensitivität mit 47% nicht ausreichend.

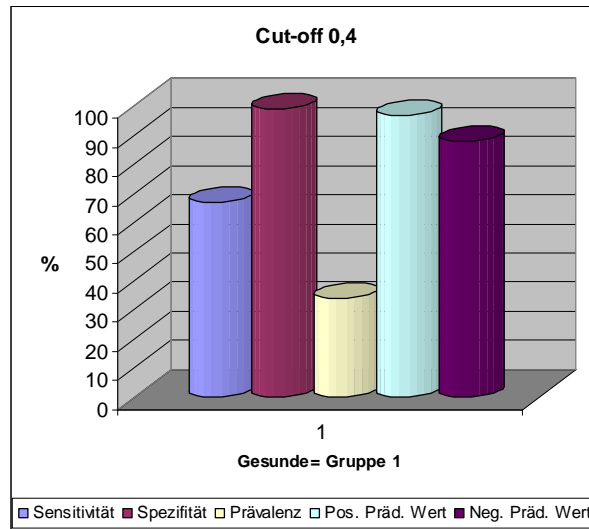


Abbildung 28: Cut-off 0,4; Kontrollgruppe I

Sensitivität bei 67%, ausreichend hohe Spezifität (90%) und pos. prädiktiver Wert (97%), neg. prädiktiver Wert 88%, Prävalenz niedrig bei 34%.

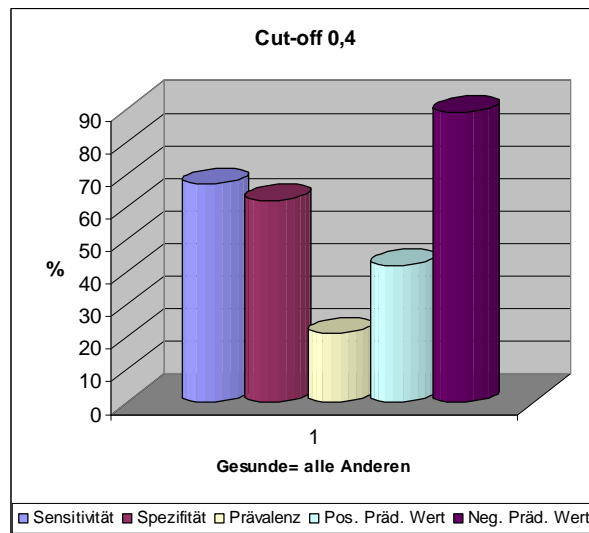


Abbildung 29: Cut-off 0,4; Kontrollgruppe II

Neg. prädiktiver Wert 89%, sämtliche anderen Werte nicht ausreichend für klin. Alltag.

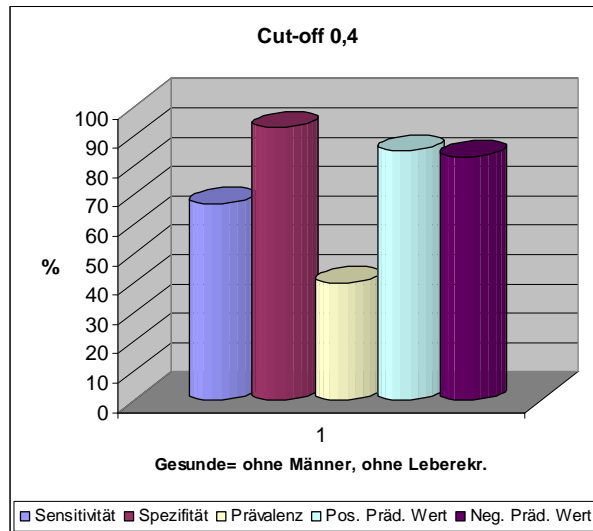


Abbildung 30: Cut-off 0,4; Kontrollgruppe III

Spezifität ausreichend (93%), Sensitivität 67%, pos. und neg. prädiktiver Wert bei 85% und 83%

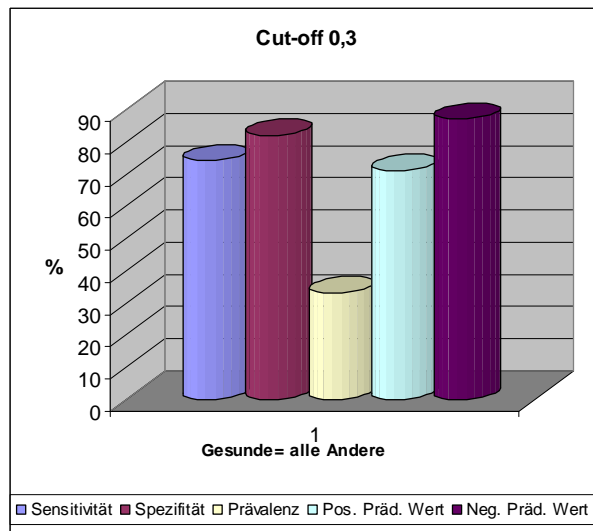


Abbildung 31: Cut-off 0,3; Kontrollgruppe I

Sensitivität 74%, Spezifität 82%, pos. prädiktiver Wert 71%, neg. prädiktiver Wert 87%, Prävalenz nur 33%

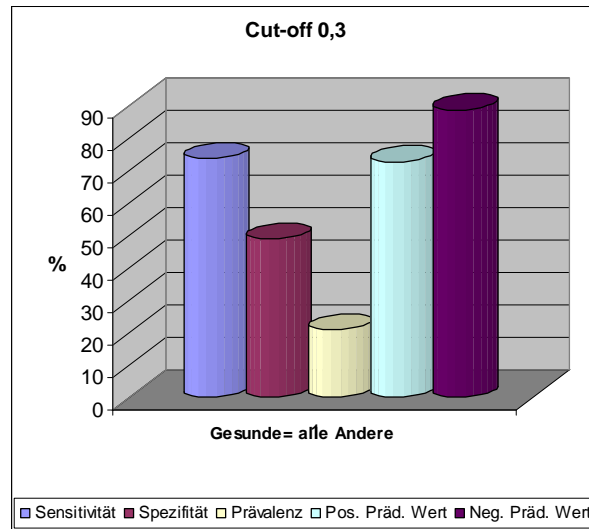


Abbildung 32: Cut-off 0,3; Kontrollgruppe II

Zu geringe Spezifität (49%), Sensitivität 74%, Prävalenz und pos. prädiktiver Wert nur 21% und 33%, neg. prädiktiver Wert 89%

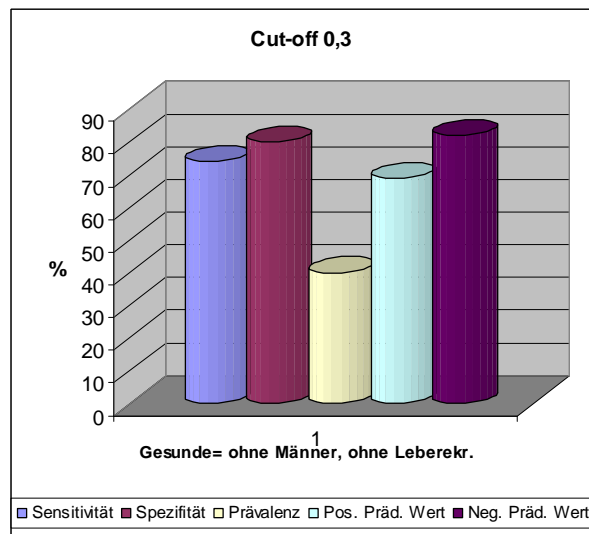


Abbildung 33: Cut-off 0,3; Kontrollgruppe III

Sämtliche Werte relativ hoch, bis auf Prävalenz von 40%

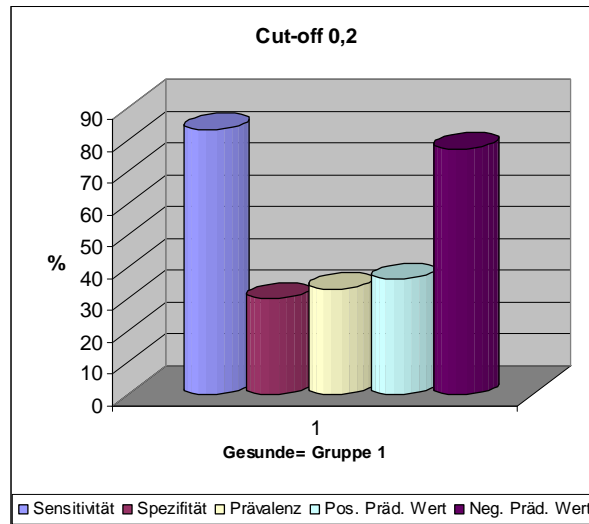


Abbildung 34: Cut-off 0,2; Kontrollgruppe I

Sensitivität und neg. prädiktiver Wert hinreichend hoch (83% und 77%), niedrige Spezifität, Prävalenz, pos. prädiktiver Wert (30%, 33%, 36%)

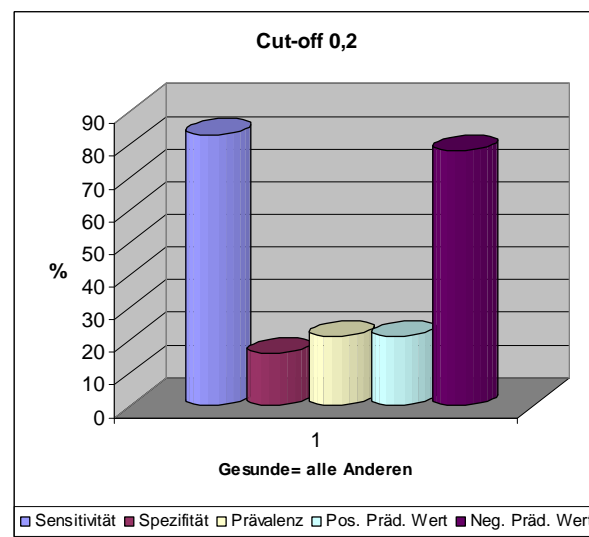


Abbildung 35: Cut-off 0,2; Kontrollgruppe II

Aufgrund sehr niedriger Spezifität und Prävalenz (16%, 21%) nicht im klin. Alltag zu verwenden.

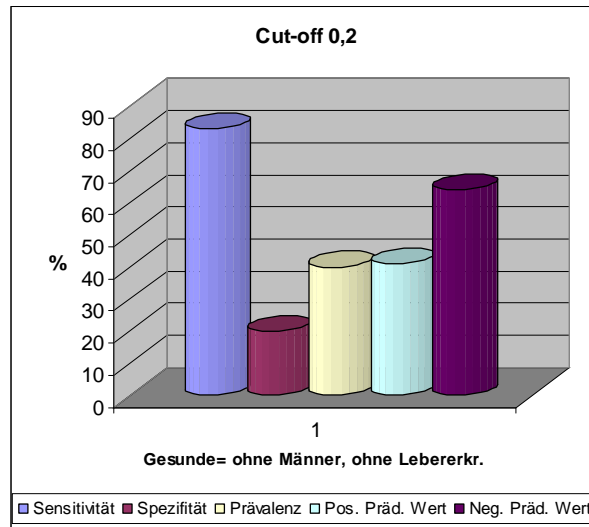


Abbildung 36: Cut-off 0,2; Kontrollgruppe III

Zu niedrige Spezifität (20%), rel. Hohe Sensitivität (83%), Prävalenz und pos. prädiktiver Wert um 40%

11 Literaturangaben

1. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 257.Auflage
2. C. Thomas: Allgemeine Pathologie; Schattauer Verlag 1995
3. G.Bastert und M.Kaufmann: Entwicklung in Gynäkologie und Geburtshilfe; 1991
4. G.Bastert: Therapie des Mammakarzinoms im Wandel der Zeit; Springer Verlag
5. Pschyrembel Wörterbuch Gynäkologie, 2.Auflage
6. E.Burghardt: Surgical Gynecologic Oncology, Breast Cancer; Thieme Verlag 1993
7. Bonk: International Recommendations for an Objective Diagnosis , Urban/Fischer 2000
8. J.Baltzer, H.-G. Meerphol, J.Bahnsen (Herausgeber): Praxis der gynäkologischen Onkologie
9. Praxis der Frauenheilkunde Band 3 Konzepte für differenziertes Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge; 2.Aufl. Thieme 2000
10. Kelly K. Hunt, Geoffrey L. Robbs, Eric A. Storm, Naoto T. Ueno: Breast Cancer; M.D. Anderson Cancer Care Series; Springer 2001
11. Prof. Dr. Walter Jonat, Dr. Michael Helwig: Mammakarzinom- aktuelle Diagnostik und Therapie;; Science, Uni-Med-Verlag 2001
12. Berchtold :Chirurgie; 4.Auflage, Urban & Fischer 2001
13. Bruhn, Fölsch: Lehrbuch der Labormedizin; Schattauer Verlag 1999)
14. A. Fateh-Moghadam, P. Stieber: Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz; 2.Auflage, Jürgen Hartmann Verlag GmbH 1993
15. L. Thomas: Labor und Diagnose; 5.Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH 1998
16. Lopez, delVilles, Ulla, Fernandez, Santos, Rabadan, Gutierrez: Age and ageing.
17. Klaus Dörner (Herausgeber): Klinische Chemie und Hämatologie;; 3.Auflage, Enke Reihe 1999
18. Tumormarker Praktischer Einsatz und klinische Bedeutung; Roche Diagnostics
19. Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, Zanichelli L, Vecchi F, Cacciari N, Strocchi E, Pannuti F: CEA, MCA, CA15-3 and CA549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study; Eur J Cancer 1995

20. Goerke, Valet: Gynäkologie und Geburtshilfe, 4.Auflage, Urban & Fischer Verlag 2000
21. Tumorzentrum München; <http://www.krebsinfo.de>
22. Statistisches Bundesamt; Robert Koch Institut; <http://www.statistik-bund.de>
23. The University of Texas MD Anderson Cancer Center; <http://www.mdanderson.org>.
24. <http://www.brustkrebs.de>
25. J. Engel, D. Hölzel, J. Kerr, G. Schubert-Fritschle: Epidemiologie, Manual Mammakarzinome; Tumorzentrum München und G. Zuckschwerdt Verlag München 2003
26. National Cancer Institute (2002) SEER Cancer Statistic Review 1973-1999
27. WHO 2002 Incidence, Mortality, Survival database
28. Banks, Moss, McGahan, Quinn, Babb (2002), Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 321 (7262): 665-669
29. H. Sittek, JC de Waal, W. Eiermann (...): Screening und Diagnostic, Manual Mammakarzinome; Tumorzentrum München und G. Zuckschwerdt Verlag München 2003
30. A. Lebeau, W. Nathrath, W. Permanetter: Pathomorphologie des Mammakarzinoms, Manual Mammakarzinome; Tumorzentrum München und G. Zuckschwerdt Verlag München 2003
31. Blässler R, Mamma. In: Remmele W (ed) Pathologie Band 4, Springer, Berlin Heidelberg
32. N. Harbeck, W. Eiermann, J. Engel, I. Funke, (...): Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom, Manual Mammakarzinome; Tumorzentrum München und G. Zuckschwerdt Verlag München 2003
33. M. Haen, V. Barth, C. Bokemeyer, P. Brossart, (...): Mammakarzinom, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen
34. W. Eiermann, I. Bauerfeind, R.G.H. Baumeister, J.C. de Waal, (...): Operative Therapie des primären Mammakarzinoms, Manual Mammakarzinome; Tumorzentrum München und G. Zuckschwerdt Verlag München 2003
35. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2004, 64. Jhrg., 05/04, S. 513; D. Diesing, A. Hönig, N. Fersis (Dpt. of Gynaecology, University of Tübingen), K. Sotlar, B. Bültmann (Dpt. of Pathology, University of Tübingen), K. Diederich (Dpt. of Gynaecology, University of Lübeck)
36. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2004, 64. Jhrg., 01/04, S. 33; N. Fersis, D. Wallwiener (Universitätsfrauenklinik Tübingen), K. Diederich, M. Friedrich (Universitätsfrauenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck)

37. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2004, 64. Jhrg., 04/04, S. 334; Prof. H. Kraus, Lünen
38. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Kreienberg et. al; 2005
39. Breast Cancer Research and Treatment; Vol. 92, No.2, Juli 2005
40. Deutsches Ärzteblatt 102, Ausgabe 22, 03.06.2005
41. <http://www.mammakarzinom-therapie.de>; Juli 2005
42. Emery J. Ann Hum Biology 2005 Mar-April; 32 (2)
43. Boyapatie S.M., Shu X., Ruan X. Z., Dai Q., Cai Q., Gao Y., Zeng W.; Breast Cancer Research and Treatment Vol.92, No.1, July 2005
44. Joslyn S.A., Foote M.L., Nasser K., Coughlin S.S., Howe H.L.; Breast Cancer Research and Treatment Vol.92, No.2, July 2005
45. Matros E., Wang Z.C., Lodeiro G., Miron A., Iglehardt J.D., Richardson A.; Breast Cancer Research and Treatment Vol. 91, No. 2, May 2005
46. Tan Y-Y., Wu C-T. (...): Primary Tumor Characteristics Predict Sentinel Lymph Node Macrometastasis in Breast Cancer; The Breast Journal, Vol. 11, Page 303-377, September 2005
47. Berrington de Gonzales A., Reeves G.: Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits; British Journal of Cancer 2005, 93, 590-596
48. Kreienberg R., Wie kann man dem Brustkrebs vorbeugen?; MMW Fortschritte der Medizin, Nr. 24, 06/03
49. Mitchell G, Antoniou A, Warren R, Peock S, Brown J: Mammographic Density and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers; Cancer Research 66, 1866-1872, Feb.1, 2006
50. Allred CD, Allred K, Ju YH: Stimulate growth of Estrogen-dependent (MCF7) Tumors in a Dose-dependent Manner; Cancer Research 2001 61, 5045-5050
51. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelbein D: Characterization of BRCA1 and BRCA2 Mutations in a large United States Sample; J Clin Oncol 2006 Feb 20, 24 (6): 863-71
52. Porter GA, Inglis KM, Wood LA, Vengelos PJ: Effect of obesity on presentation of breast cancer; Ann Surg Oncol 2006 Mar 13 (3): 327-32
53. Veronesi U, Vial G, Rotmensz N, Goldhirsch A: Rethinking TNM: Breast Cancer TNM classification for treatment decision-making and research; Breast, 2006 Feb; 15 (1) 3-8

54. Thompson JF, Uren RT, Scolyer RA, Stretch JR: Selective Sentinel Lymphadenectomy: Progress to date and prospects for the future; *Cancer Treatment Research* 2005; 127: 269-87
55. Hoefner DM: Serum tumor markers Part I Clinical utility; *MLO Med Lab Obs* 2005 Dec; 37(12); 20, 22-24
56. Van den Linden JC, Blaak JP, Postuna T, Lindenau J: Monitoring serum CEA in women with primary breast tumors positive for oestrogen receptor and with spread to lymphnodes; *J Clin Pathol* 1985 Nov 38(11): 1229-1234
57. Martinez-Trufero J, de Cabera AR, Lao J, Puertolas T: Serum markers and prognosis in locally advanced breast cancer; *Tumori* 2005 Nov-Dec 91 (6): 522-30
58. Neely Kazerouni, Mark H. Greene, James V. Lacey, Pamela J. Mink, Catherine Schairer: Family history of breast cancer as a risk factor for ovarian cancer in a prospective Study; *Cancer* 2006 July 31, Vol. 107, Issue 5, 1075-1083
59. Jose Russo, Raquel Moral, Gabriela A Balogh, Daniel Mailo, Irma H Russo: The protective role of pregnancy in breast cancer; *Breast Cancer Research* 2005, 7: 131-142
60. Russo J, Balogh GA, Chen J, Fernandez SV, Fernbaugh R, Heulings R, Mailo DA, Moral R, Russo PA (...): The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention; *Frontiers in bioscience*, 2006 Jan 1; 11: 151-72
61. Balogh GA, Heulings R, Mailo DA, Russo PA, Sheriff F, Russo IH, Moral R, Russo J: Genomic signature induced by pregnancy in the human breast; *Int J Oncology* 2006 Feb.; 28(2): 399-410
62. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE: Radiation and breast cancer: a review of current evidence; *Breast Cancer Research* 2005; 7: 21-32
63. Eugenio Paci, Stephen Duffy: Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis and overtreatment in service screening; *Breast Cancer Research* 2005, 7: 266-270
64. Lehman CD, Schnall MD: Imaging in breast cancer: Magnetic resonance imaging; *Breast Cancer Research* 2005; 7:215-219
65. Nielsen NR, Zhang Z, Krsitensen TS, Netterstrom B, Schmohr P, Groenbaek M: Self reported stress and risk of breast cancer: a prospective cohort study; *British Medical Jour* 2005; 31:548
66. Kermode-Scott B: Coffee is associated with lower risk of breast cancer in women with BRCA mutations; *BMJ* 2006; 332:70
67. Spurgeon D: Vitamin D is associated with a lower risk of cancer; *BMJ* 2006; 332:70

68. Khatcheressian J, Wolff A et al: American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow up and Management Guidelines in Adjuvant Setting; Journal of Clinical Oncology 10/2006
69. Knauer M et al: Multicentric Breast Cancer: A new indication for sentinel node biopsy: A Multi-Institutional validation study; Journal of Clinical Oncology Vol 24, No 21 (July 20) 2006: pp 3374-3380

A ANHANG

Patientenkollektiv Mammakarzinom:

47 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom:

1. (Geburtsjahrgang 1951); Die Erstdiagnose wird 2000 gestellt, es handelt sich histologisch um ein duktal-invasives Karzinom, welches zu diesem Zeitpunkt bereits in das Skelett, die Lunge und die Leber metastasiert ist. Der TAG 12-Wert beträgt 3,4625, bei der Verlaufskontrolle 3,629.
2. (Geburtsjahrgang 1951); Verlaufskontrolle der oben genannten Patientin
3. (Geburtsjahrgang 1949); Zum Zeitpunkt der Testdurchführung handelt es sich um ein bereits metastasiertes duktal-invasives Mammakarzinom, welches Progesteronrezeptor- und Her2neu positiv ist. Es lassen sich hepatische und ossäre Filiae nachweisen. Es besteht Z.n. Mastektomie und Chemotherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 1,456.
4. (Geburtsjahrgang 1930); Mammakarzinom links, T2N0M0. Es besteht ein positiver Rezeptorstatus, bei Z.n. Chemotherapie und aktueller Therapie mit Tamoxifen. Der TAG 12-Wert beträgt 3,0775.
5. (Geburtsjahrgang 1971); Es handelt sich um ein bei Testdurchführung metastasiertes Mammakarzinom, histologisch um ein duktal-invasives Karzinom. Es besteht ein positiver Rezeptorstatus, bei Lymphangiosis carcinomatosa und hepatischer Filialisierung. Z.n. Chemotherapie, bei aktueller Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 1,7825.
6. (Geburtsjahrgang 1958); Es handelt sich um ein invasives Mammakarzinom, T4N1M1, Rezeptorstatus ist negativ, Her2neu positiv, mit hepatischer Metastasierung. Der TAG 12-Wert beträgt 3,2985.
7. (Geburtsjahrgang 1947); Es handelt sich um ein duktal-invasives Mammakarzinom, T4N1M1, mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus. Es besteht eine Lymphangiosis carcinomatosa, sowie eine Hirnfilialisierung. Z.n. Radiatio und Chemotherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,4805.
8. (Geburtsjahrgang 1950); Es handelt sich um ein lokal und hepatisch metastasiertes Mammakarzinom. Es besteht Z.n. Chemotherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 1,9665.
9. (Geburtsjahrgang 1944); es handelt sich um ein hepatisch metastasiertes Mammakarzinom, T2N1M1. Es besteht Z.n. Chemotherapie und Radiatio bei aktueller Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 1,01.

10. (Geburtsjahrgang 1930); Es handelt sich um ein lobär-invasives, multizentrisch wachsendes Mammakarzinom, T3N1Mo, mit Lymphangiosis carcinomatosa, Östrogen- und Progesteronrezeptor positiv. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1705.
11. (Geburtsjahrgang 1940); Erstdiagnose des Mammakarzinoms erfolgte 1987, Mastektomie. Lokalrezidiv der Mastektomienarbe 2000. Es besteht ein ossäre Metastasierung, aktuell wird eine Tamoxifentherapie durchgeführt. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1815.
12. (Geburtsjahrgang 1945); Linksseitiges duktal-invasives Mammakarzinom, T1N0M0, Rezeptor und Her2neu positiv. Z.n. Chemotherapie und Operation. Der TAG 12-Wert beträgt 3,619.
13. (Geburtsjahrgang 1956); Rechtsseitiges Mammakarzinom, T2N2M1, hepatische, ossäre und pulmonale Filialisierung, Z.n. Radiatio, bei aktueller Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 1,5015.
14. (Geburtsjahrgang 1939); Es handelt sich um ein rezeptorpositives Mammakarzinom, bei aktueller Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,405.
15. (Geburtsjahrgang 1948); Es handelt sich um ein duktal-invasives Mammakarzinom, T2N1M0, Z.n. Operation und Radiatio bei aktueller Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 1,326.
16. (Geburtsjahrgang 1939); Es handelt sich um ein linksseitiges inflammatorisches Mammakarzinom, erstdiagnostiziert 1998, T4N1M0, bei jetzt bestehender Lymphangiosis carcinomatosa. Z.n. Chemotherapie, Operation. Der TAG 12-Wert beträgt 1,314.
17. (Geburtsjahrgang 1953); Multifokales Mammakarzinom, T2N1M1, Leberfilialisierung. Therapie mit Arimidex. Der TAG 12-Wert beträgt 0,4045.
18. (Geburtsjahrgang 1942); Multifokales, invasiv-Lobäres Mammakarzinom, positiver Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, bei aktueller Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,4005.
19. (Geburtsjahrgang 1947); Invasives Mammakarzinom, Z.n. OP und Radiatio, rezeptornegativ, T1N0M0. Der TAG 12-Wert beträgt 0,379.
20. (Geburtsjahrgang 1931); Invasiv-duktales Mammakarzinom, pT1b, Z.n. Zervixkarzinom 1993. Der TAG 12-Wert beträgt 0,304.
21. (Geburtsjahrgang 1930); Z.n. Mammakarzinom 1990, Z.n. Tamoxifentherapie, aktuell pulmonale und hepatische Filialisierung. Nicht bestätigter V.a. M. Paget der Mamille. Der TAG 12-Wert beträgt 0,752.
22. (Geburtsjahrgang 1941); Patientin mit Mammakarzinom, T2N0M0, ED 1999, invasiv-duktales Wachstum, Rezeptorpositiv, Lymphknotenmetastasierung, Tamoxifentherapie bei Z.n. Chemotherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 2,243.

23. (Geburtsjahrgang 1928); Linksseitiges undifferenziertes Mammakarzinom, ED 2001, T1N1M0, Rezeptorpositiv, Z.n. OP und Chemoradiatio. Der TAG 12-Wert beträgt 0,561.
24. (Geburtsjahrgang 1940); Duktal-invasives Mammakarzinom, multifokal, mit positivem Rezeptorstatus, Z.n. Radiatio, bei aktueller Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,264.
25. (Geburtsjahrgang 1953); Rechtsseitiges Mammakarzinom, T2N1, Östrogenrezeptor positiv, Progesteron negativ, Z.n. Operation, sowie Chemotherapie, aktuell Tamoxifentherapie bei Lymphangiosis carcinomatosa. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1445.
26. (Geburtsjahrgang 1914); Duktal-invasives Mammakarzinom, rezeptorpositiv, bei Lokalrezidiv jetzt Therapie mit Tamoxifen. Der TAG 12-Wert beträgt 0,376.
27. (Geburtsjahrgang 1964); Duktal-invasives Mammakarzinom, erstdiagnostiziert 1996, Rezeptorpositiv, Lungenfiliae unter Taxoteretherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,643.
28. (Geburtsjahrgang 1947); Duktal-invasives Mammakarzinom, welches bereits pulmonal, hepatisch, ossär und cerebral metastasiert hat. Positiver Östrogenrezeptorstatus, der TAG 12-Wert beträgt 2,8514.
29. (Geburtsjahrgang 1926); Erstdiagnose des Mammakarzinoms 1999, Tamoxifentherapie, aktuell Endometriumshyperplasie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1215.
30. (Geburtsjahrgang 1946); Hepatisch und ossär metastasiertes Mammakarzinom, Her2neu und Östrogenrezeptorpositiv, Chemotherapie, jetzt Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 2,9755.
31. (Geburtsjahrgang 1910); Es handelt sich um ein linksseitiges partiell-muzinöses Mammakarzinom, invasiv-duktales Wachstums, welches 1995 erstdiagnostiziert wurde. Seit 2001 ist zusätzlich ein rechtsseitiges Mammakarzinom bekannt. Der TAG 12-Wert beträgt 0,4675.
32. (Geburtsjahrgang 1944); Das Mammakarzinom wurde 1999 erstdiagnostiziert, Tamoxifentherapie, aktuell Diagnose der Endometriose. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1785.
33. (Geburtsjahrgang 1926); Es besteht ein invasiv-lobär wachsendes Mammakarzinom mit Hautinfiltration bei Z.n. Mammakarzinom rechts. Der TAG 12-Wert beträgt 0,191.
34. (Geburtsjahrgang 1944); Rechtsseitiges Mammakarzinom, Z.n. Chemoradiatio, derzeit kein Rezidiv oder nachgewiesene Metastasierung. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1825.
35. (Geburtsjahrgang 1947); Es besteht ein duktal-invasives Mammakarzinom, mit rezeptornegativem Status, aktuell wird ein Radiatio bei paralleler Chemotherapie mit CMF durchgeführt. Der TAG 12-Wert beträgt 0,4.

36. (Geburtsjahrgang 1953); Duktal-invasives Mammakarzinom mit negativem Rezeptorstatus und präoperativ durchgeführter Chemotherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,115.
37. (Geburtsjahrgang 1936); Rechtsseitiges, invasiv-duktal wachsendes Mammakarzinom, 2000 erstdiagnostiziert, positiver Rezeptorstatus, jetzt ossäre Filialisierung unter Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1025.
38. (Geburtsjahrgang 1925); Rezeptorpositives duktales Mammakarzinom, lobär-invasiv wachsend, Her2neu-negativ, mit Metastasierung in Leber, Skelett und Pleura. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1025.
39. (Geburtsjahrgang 1943); Z.n. Mammakarzinom, jetzt neudiagnostiziertes Adeno-Ovarialkarzinom, FIGO Ia, aktuelle Chemotherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,3705.
40. (Geburtsjahrgang 1962); Es besteht seit 2000 ein duktal-invasives Mammakarzinom mit rezeptornegativem Status, Z.n. OP und anschließender Radiatio. Der TAG 12-Wert beträgt 0,107.
41. (Geburtsjahrgang 1942); Es handelt sich um ein tubuläres Mammakarzinom mit positiven Rezeptorstatus unter Tamoxifentherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1805.
42. (Geburtsjahrgang 1936); 1997 diagnostiziertes Mammakarzinom, positiver Östrogen- und Her2neu-Rezeptorstatus. Es besteht eine ossäre und hepatische Metastasierung, unter Chemotherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 2,727.
43. (Geburtsjahrgang 1956); Linksseitiges duktal-invasives Mammakarzinom, Erstdiagnose 2001, positiver Rezeptorstatus, T1, Chemotherapie, jetzt zusätzlich CUP-Syndrom. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1475
44. (Geburtsjahrgang 1950); Linksseitiges duktal-invasives Mammakarzinom, T2N0M1, positiver Rezeptorstatus, keine Filialisierung unter laufender Chemotherapie. Der TAG 12-Wert beträgt 0,4105.
45. (Geburtsjahrgang 1942); Duktal-invasives Mammakarzinom der linken Seite, Erstdiagnose 2000, T2N0M1, Östrogenrezeptor positiv. Der TAG 12-Wert beträgt 0,4225.
46. (Geburtsjahrgang 1964); Rechtsseitiges Mammakarzinom, ED 1998, T2N0M0, Progesteronrezeptor positiv, mit hepatischer und ossärer Filialisierung. Der TAG 12-Wert beträgt 2,0845 .
47. (Geburtsjahrgang 1959); Invasiv-duktal wachsendes Mammakarzinom, negativer Her2neu und Progesteron-/Östrogenstatus. Der TAG 12-Wert beträgt 0,1445.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Britta Herbrechtsmeier
Geburtsdatum: 03.06.1976
Geburtsort: Göttingen
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. Peter Herbrechtsmeier, Dipl. Chemiker
Dr. Andrea Herbrechtsmeier, Studienrätin
Geschwister: Clemens Herbrechtsmeier, Wirtschaftsingenieur
Lisa Herbrechtsmeier, Jurastudium

Schulbildung:

1982 – 1986 Grundschule Königstein/Ts.
1986 – 1996 St. Angela Schule Königstein/Ts.
1996 Abitur

Hochschulbildung:

WS 1996-WS 1997 Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main
SS 1998-SS 1999 Martin Luther Universität Halle/Wittenberg
WS 1999-SS 2003 Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main

Famulaturen:

Jeweils 1 Monat

- Innere Medizin, Main-Taunus-Kliniken Bad Soden/Ts., PD Dr. Röhl
- Neurologische Pädiatrie, Asklepios Neurologische Klinik Falkenstein, Dr. Bollinger
- Chirurgie, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA, Prof. McGarity
- Internistisch-kardiologische Praxis, Hanau

Praktisches Jahr/ Unterassistentz:

10/2002- 02/2003 Hals-Nasen-Ohren-Klinik, St. Marienkrankenhaus, Frankfurt/M., Prof. Dr. Schlenter
02/2003- 06/2003 Medizinische Klinik, St. Marienkrankenhaus, Frankfurt/M., Prof. Dr. Hartmann
06/2003- 09/2003 Chirurgische Klinik, Spital Zollikerberg, Schweiz, Prof. Dr. Frick

Stellen:

01. Dez. 2003- 31. Mai 2005 Ärztin im Praktikum/ Assistenzärztin Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, Prof. Dr. Stasche

Seit 01. Juli 2005 Assistenzärztin Hals-Nasen-Ohren-Klinik, St. Marien-Krankenhaus, Frankfurt/M., Prof. Dr. Schlenter

Sonstige Tätigkeiten:

1998 – 2002 pflegerische Aushilfe Seniorenstift Kronthal

Hobbies: Mountain Bike, Segeln

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Aussagekraft des Tumormarkers TAG 12

im Zentrum der Inneren Medizin unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. G.M. Oremek ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 18.02.2007

Britta Herbrechtsmeier