

Handreichung für die

Tumormarkerbestimmung in der Nachsorge von Brustkrebs

von Dr. med. Petra Stieber
2.Vorsitzende PONS-Stiftung

Liebe Frauen mit Brustkrebs in der Nachsorge,

mit diesem Schreiben möchte ich Ihnen eine kleine Hilfestellung für die eigene Verlaufsbeobachtung Ihrer Tumorerkrankung durch die Bestimmung von Tumormarkern geben.

Daten, Fakten & Mythen zum Thema Tumormarker

- Tumormarker sind nicht spezifisch für eine Krebserkrankung, vielmehr kommt jeder Tumormarker bei jedem gesunden Menschen von Geburt an im Blut vor. Deshalb ist auch der Begriff Tumormarker ein bisschen verwirrend. Eigentlich werden Tumormarker „tumorassoziierte Antigene“ genannt. Aber auch das macht die ganze Geschichte für Laien nicht unbedingt einfacher.
- Die Menge, in der Tumormarker bei gesunden Menschen im Blut ausgeschüttet wird, ist individuell, jeder einzelne Mensch hat also seine „gesunden“ Werte oder sogenannte individuellen Basiswerte. Das ist der sehr persönliche „Startwert“ eines Tumormarkers. Die Höhe des individuellen Basiswertes hat keinen Krankheitswert.
- Wenn sich nun ein Karzinom wie etwa Brustkrebs entwickelt, dann kann es sein, dass dadurch die Konzentration eines oder mehrerer dieser Tumormarker ausgehend von den individuellen Basiswerten des betroffenen Menschen zunimmt.
- Die Zunahme der Tumormarker durch Brustkrebs ist zum Zeitpunkt der Entdeckung des Erstumors nur sehr gering ausgeprägt und ist daher auch nicht hilfreich bei der Diagnosestellung. Insofern kommt der Bestimmung von Tumormarkern zu diesem Zeitpunkt bzw. vor der ersten Therapie (operative Entfernung, neoadjuvante Chemotherapie) keine wesentliche Bedeutung zu.
- vier Wochen nach abgeschlossener Ersttherapie (Operation, Chemotherapie und / oder Strahlentherapie) erreichen Sie, als Patientin, im Falle einer sogenannten R0-Resektion (also kein

- verbliebener Tumorrest in der Brust, beschrieben im Befund des Pathologen) Ihre individuellen Ausgangswerte wieder (das gilt auch unter noch laufender Herceptin- oder Anti-Hormontherapie).
- Die Bestimmung Ihrer individuellen Basiswerte nach abgeschlossener Ersttherapie kann als die wichtigste Tumormarkeruntersuchung überhaupt betrachtet werden, denn sie stellt die Grundlage für die weitere Beurteilung Ihres individuellen Krankheitsverlaufs dar.
- Die genaue Beschreibung der Vorgehensweise zur Bestimmung der individuellen Basiswerte finden Sie weiter unten im Text.

Wann macht die Bestimmung von Tumormarkern in der Nachsorge von Brustkrebs Sinn?

Diagnostische Gesichtspunkte

Wenn sich Metastasen entwickeln, dann nimmt die Menge (Konzentration) von Tumormarkern in Ihrem Blut – ausgehend von Ihren individuellen Basiswerten – mit großer Wahrscheinlichkeit, in deutlichem Ausmaß und häufig mit schneller Geschwindigkeit zu.

WICHTIG: Dabei ist es völlig unerheblich, ob zum Zeitpunkt der Entdeckung des Primärtumors in Ihrer Brust Tumormarker gesteigert freigesetzt wurden oder nicht. Einmal kein Tumormarker heißt nicht, dass Ihre Tumormarker nicht anzeigen!

Die diagnostische Stärke der Tumormarker liegt nicht in der Entdeckung eines Ersttumors wie dem Mammakarzinom und auch nicht in der Entdeckung eines Lokalrezidivs des Mammakarzinoms, sondern vielmehr ausschließlich in der Entdeckung von Metastasen, also Tochtergeschwülsten des Brustkrebses.

Durch die Kombination der drei bis vier verschiedenen Tumormarker – nämlich **CEA, CA 15-3 und CA 125** (sowie dem sogenannten Tumormarker: **HER-2/neu shed antigen** bei HER2-positiven Brustkrebsen) können 80 Prozent der Metastasen in einem beschwerdefreien Stadium erkannt werden und durch empfindliche Ganzkörperbildgebung wie etwa dem PET-CT oder Ganzkörper-MRT aufgespürt und lokalisiert werden.

WICHTIG: HER-2/neu shed antigen ist ein Spezial-Tumormarker für die Untergruppe der HER2-positiven Brusttumore.

Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen ist es bei Brustkrebs leider nicht belegt, inwieweit Sie, als Patientin, durch die frühzeitige Entdeckung eines

Rückfalls in einem Stadium ohne körperliche Anzeichen von Tochtergeschwülsten länger überleben könnten. Da jedoch in ersten Untersuchungen an den 800 Patientinnen aus der Münchner Mammakarzinom Nachsorgestudie ein zehn Mal so hoher Anteil an Einzelmetastasen (sogenannten *Oligometastasen*, also einzelne Metastasen in nur einem Organ), entdeckt wurde als dies bisher in der wissenschaftlichen Literatur angegeben wurde, ist es wahrscheinlich, dass man durch

frühzeitige und gegebenenfalls lokale Intervention die gestreute Tumorerkrankung zumindest über einen längeren Zeitraum beschwerdefrei halten und wie eine chronische Erkrankung steuern kann.

Halten Sie eine engmaschige Tumormarker-Bestimmung aus?

Die kontinuierliche Betreuung und Beobachtung Ihrer Tumorerkrankung durch regelmäßige, relativ engmaschige Blutuntersuchungen kann eine Belastung für Sie darstellen. Dies hängt von Ihrer individuellen Persönlichkeit, Ihrem Wunsch nach Kontrolle und davon ab, in welcher Form Sie am besten mit Ihrer Erkrankung umgehen können und wollen – **und das können nur Sie selbst beurteilen!**

Doch wenn Sie sich dafür entscheiden, dass Sie den weiteren Verlauf Ihrer Brustkrebserkrankung mit Hilfe der Bestimmung von Tumormarkern kontrollieren lassen wollen, dann sollten Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt Folgendes beachten:

- Vier Wochen nach abgeschlossener Ersttherapie (Operation, Chemotherapie und/oder Strahlentherapie) erreichen Sie im Falle einer Entfernung des Brusttumors „im Gesunden“ (R0-Resektion, kein Tumorrest) Ihre individuellen Basiswerte wieder (auch unter noch laufender Herceptin- oder Anti-Hormontherapie).
- Zu diesem Zeitpunkt sollten Sie Ihre individuellen Basiswerte untersuchen lassen, indem Sie **drei Mal im Abstand von vier bis sechs Wochen Ihre Tumormarker mittels einer Blutprobe bestimmen lassen** und dann diese Ergebnisse mitteln bzw. in die **hier angefügte Excel-Datei eintragen**
- Lassen Sie immer die Tumormarker **CEA, CA 15-3** und **CA 125** parallel untersuchen; falls Ihr Primärtumor HER2-positiv war, ist die zusätzliche Bestimmung des **HER-2/neu shed Antigens** empfehlenswert.
- Aufgrund der Tatsache, dass **viele Tumormarker-Tests eine eigene, von Hersteller zu Hersteller unterschiedliche Messmethode haben** ist es unbedingt notwendig, dass die Bestimmung der Tumormarker **immer unter ständiger Verwendung der selben Testverfahren erfolgt (gleicher Hersteller, gleiches Gerät):**

Im Rahmen unserer, von der PONS-Stiftung (www.pons-stiftung.org) begleiteten „Münchner Mammakarzinom Nachsorgestudie“ haben wir die diagnostische Genauigkeit von zwei Testverfahren zweier Tumormarker-Test-Hersteller besonders auf den Prüfstand gestellt.

Auf diese Weise erhalten Sie als Patientin derzeit das höchste Ausmaß an Qualität, wenn Sie es schaffen können, um den Einsatz einer dieser beiden Testvarianten (aber im Verlauf immer die gleiche) bei der Bestimmung Ihrer Tumormarker zu bitten:

CEA, CA 15-3, CA 125:

1) Testhersteller: Roche Diagnostics

Angewandte Geräte: Elecsys, E170

oder
Cobas E602
oder
Cobas e411

2) Testhersteller: Abbott Diagnostics

Angewandtes Gerät: Architect

3) Testhersteller: Siemens

**Spezialtumormarker für HER2-positive Brusttumoren:
HER-2/neu shed antigen**

Angewandtes Gerät: Centaur

- Höchste diagnostische Sicherheit erreichen Sie durch die regelmäßige Bestimmung der Tumormarker im Abstand von **6 – 8 Wochen**. Wenn Sie das Zeitfenster der Tumormarker-Bestimmung auf drei Monate ausdehnen, riskieren Sie einen 15prozentigen Verlust an diagnostischer Sicherheit. Eine längere Tumormarker-Pause als 3 Monate ist für die frühzeitige, das heißt für die Entdeckung von Fernmetastasen **OHNE** körperliche Anzeichen (*asymptomatisches Stadium*) nicht mehr sinnvoll.
- Parallel zu diesem Patientinnen-Leitfaden für die Tumormarkerbestimmung finden Sie im Anhang ein Muster zur **Selbst-Dokumentation Ihrer Tumormarkergebnisse** in Form einer **excel-Tabelle** und einer dazugehörigen Beispiel-Grafik.

Die Tumormarker-Verlaufs-Tabelle für die aktive Nachsorge-Patientin

Diese Tabelle können Sie einfach mit Ihren eigenen Werten überschreiben und zwar wie folgt:

- 1) Es gibt **vier Daten-Blätter** in dieser excel-Tabelle: CEA, CA 15-3, CA 125, HER-2/neu shed antigen.
- 2) Sie tragen auf jedem einzelnen der vier Blätter oben zunächst den Hersteller und das Gerät ein, mit dem Ihre Tumormarkerwerte bestimmt werden.
- 3) Sie tragen auf jedem einzelnen der vier Datenblätter in der linken Spalte die erste Tumormarker-Bestimmung ein (Datum + Wert). Bitte frühestens vier Wochen nach abgeschlossener Erstbehandlung.
- 4) Nach vier Wochen tragen Sie die Werte der zweiten Tumormarker-Bestimmung ein und dann wieder nach vier Wochen die der dritten Tumormarker-Bestimmung.
- 5) Sie errechnen die individuellen Basiswerte durch Zusammenzählen der jeweiligen drei Werte, und durch die anschließende Berechnung des Mittelwertes – das ist dann **Ihr individueller Basiswert**

Beispiel: CEA (ng/ml)

Wert 1: 1,4

Wert 2: 1,8

Wert 3: 1,6

$$\Rightarrow 1,4 + 1,8 + 1,6 = 4,8$$

$$\Rightarrow 4,8 : 3 = 1,6 \text{ (individueller Basiswert)}$$

- 6) Sie tragen Ihre individuellen Basiswerte auf jedem der vier Blätter in das dafür vorgesehene **grüne Feld** oberhalb der Grafik ein (dadurch wird automatisch Ihre „**grüne**“ Linie, also die Linie Ihres individuellen Basiswertes gezeichnet)
- 7) **Achtung: Allgemeine Grenzwerte oder sogenannte „cut off's“ von Tumormarkern sind für den einzelnen Menschen bzw. Patienten völlig bedeutungslos.**
Es geht vielmehr darum zu erkennen, wenn einer oder mehrere der Tumormarker – ausgehend von Ihren individuellen Basiswerten – in einem ernstzunehmenden – klar definierten - Umfang zu nimmt und somit der Verdacht für eine sich entwickelnde Metastasierung besteht.

Dieser **definierte Anstieg** stellt Ihre „**rote**“ Linie oder individuelle Obergrenze dar und wird wie folgt berechnet:

CEA:	Zunahme um 100%
CA 15-3:	Zunahme um 75%
CA125:	Zunahme um 150%
HER-2/neu shed antigen:	Zunahme um 50%

d.h. Ihr individueller Basiswert für CEA ist z.B. 1,6 ng/ml
dann ist Ihre individuelle Obergrenze für CEA:
 $1,6 + 100\% \text{ von } 1,6 = 3,2 \text{ ng/ml}$

- 8) Danach tragen Sie Ihre individuellen Obergrenzen auf jedem der vier excel-Blätter in das dafür vorgesehene **rote Feld** oberhalb der Grafik ein (dadurch wird automatisch Ihre „**rote**“ Linie, also die Linie Ihrer individuellen Obergrenze gezeichnet).
- 9) **Im weiteren Verlauf tragen Sie jeden Ihrer neu ermittelten Tumormarkerwerte im Verlauf auf den verschiedenen Datenblättern ein.**
- 10) **ACHTUNG – KEINE PANIK!** Zeigt sich nun im Verlauf tatsächlich ein **Anstieg** eines oder mehrerer der Tumormarker über IHRE rote Linie hinaus – dann muss dieser Anstieg zunächst **binnen 1-2 Wochen durch eine erneute Untersuchung der Tumormarker bestätigt** werden.

- 11) Wird durch diese Kontrolluntersuchung der Anstieg über die rote Linie bzw. über den oberen Grenzwert bestätigt, so besteht Verdacht auf Metastasierung oder aber auch auf ein neues Karzinom (Zweitkrebs) an anderer Stelle. Dann sollte bei Ihnen so schnell wie möglich nach der Ursache für den Anstieg Ihres Tumormarkers gesucht werden, wobei nach eigenen Untersuchungen die höchste Empfindlichkeit in der Entdeckung von Fernmetastasen durch Ganzkörperbildgebung wie MRT und PET-CT erreicht wird.

Liebe Nachsorge-Patientinnen,

der Weg, den zu gehen Sie sich entschieden haben, ist mutig. Sie werden den Weg durch Ihre Neue Nachsorge nicht alleine gehen müssen. Denn wir stehen Ihnen bei. Gerne können Sie mich zum Zeitpunkt eines „ernsthaften“ Tumormarkeranstiegs unter Petra.Stieber@pons-stiftung.org kontaktieren.

Wir hoffen, dass Ihnen diese Handreichung im Umgang mit Ihren Tumormarkern nutzt und Halt gibt. Wir möchten Ihnen für Ihren weiteren Weg durch die oft kontrovers diskutierte Nachsorge von Brustkrebs ein Gedicht von Martin Walser mitgeben.

Über den Weg und den Mut

von Martin Walser

Mut gibt es gar nicht.
Sobald man überlegt, wo man ist,
ist man schon an einem bestimmten Punkt.
Man muss nur den nächsten Schritt tun.

Mehr als den nächsten Schritt kann man überhaupt nicht tun.
Wer behauptet, er wisse den übernächsten Schritt, lügt. So
einem ist auf jedem Fall mit Vorsicht zu begegnen.

Aber, wer den nächsten Schritt nicht tut, obwohl er sieht, dass
er ihn tun könnte, tun müsste, der ist feig. Der nächste
Schritt ist nämlich immer fällig. Der nächste Schritt ist nämlich
nie ein großes Problem. Man weiß ihn genau.

Eine andere Sache ist, dass er gefährlich werden kann.
Nicht sehr gefährlich. Aber ein bißchen gefährlich kann
auch der fällige nächste Schritt werden.

Aber wenn du ihn tust, wirst du dadurch, dass du erlebst,
wie du ihn dir zugetraut hast, auch Mut gewinnen.

Während du ihn tust, brichst du nicht zusammen,
sondern fühlst dich gestärkt.
Gerade das Erlebnis, dass du einen Schritt tust,
den du dir nicht zugetraut hast, gibt dir ein Gefühl von Stärke.

Es gibt nicht nur die Gefahr, dass du zu viel riskierst,
es gibt auch die Gefahr, dass du zu wenig riskierst.

Dem Gehenden schiebt sich der Weg unter die Füße.

Aus: Lektüre zwischen den Jahren. Wer kennt sich schon, Frankfurt /M. 1992

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen Überlebensmut und Überlebenswillen,

Ihre



Dr. Petra Stieber
2. Vorsitzende PONS-Stiftung, Augsburg

Leitung Kompetenzzentrum
„Onkologische Labordiagnostik“
Institut für Klinische Chemie
Klinikum der Universität München
- Campus Großhadern
Marchioninstr. 15
81366 München