

Relevanz der CA125-Expression beim Mammakarzinom

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Juliane Lisa Reuter

aus Bad Oldesloe

Augsburg 2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Guido Sauter

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Volkmar Müller

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Volkmar Müller

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Marianne Sinn

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Klaus Pantel

Datum der mündlichen Prüfung: 27. November 2025

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2	Einleitung	2
2.1	Mammakarzinom.....	2
2.1.1	Epidemiologie	2
2.1.2	Symptome.....	2
2.1.3	Diagnostik.....	3
2.1.4	Operative Therapie	4
2.1.5	Histopathologische und molekulare Untersuchung von Mamma-Operationspräparaten.....	5
2.1.6	Weitere Therapie	21
2.1.7	Tumormarker	24
2.1.8	CA125/MUC16.....	28
2.1.9	CA125 in Tumoren.....	35
3	Material und Methoden	42
3.1	Tissue-Microarray-Technik.....	42
3.2	Patientenkollektiv	45
3.3	Immunhistologie.....	47
3.4	CA125 Immunhistochemie	49
3.5	Statistische Auswertung.....	51
4	Ergebnisse.....	52
4.1	Immunhistochemischer CA125-Status.....	52
4.2	CA125-Status und Tumorphänotyp.....	53
4.3	CA125-Status und Patientenprognose.....	57
5	Diskussion	60
6	Zusammenfassung	85
7	Abstract.....	87

8	Literaturverzeichnis.....	88
9	Abkürzungsverzeichnis	119
10	Abbildungsverzeichnis	120
11	Tabellenverzeichnis	121
12	Erklärung des Eigenanteils	122
13	Eidesstattliche Versicherung.....	123
14	Danksagung.....	124

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Literatur zur Prävalenz der CA125-Expression beim Mammakarzinom und zur klinischen Bedeutung dieser Veränderung ist uneinheitlich. Angesichts der kontroversen Datenlage hat diese Arbeit das Ziel, die mögliche Assoziation der CA125-Expression beim Mammakarzinom mit histologisch-pathologischen Parametern und der Patientenprognose an einem im Vergleich zur bisherigen Literatur deutlich größeren Patientenkollektiv zu klären unter Zuhilfenahme klinischer Verlaufsdaten sowie unter Anwendung der Tissue-Microarray-Technik zur Bestimmung des CA125-Status. In dieser Studie wird die CA125-Expression immunhistochemisch untersucht. Mehr als 1500 Mammakarzinome bilden die Basis für einen Gewebemikroarray, der als Grundlage für den Antikörernachweis dient. Die CA125-Expressionsdaten werden statistisch ausgewertet und mit pathologischen Parametern wie Tumorstadium, Tumor-Grading und Nodalstatus korreliert. Darüber hinaus wird die Auswirkung der CA125-Expression auf die Patientenprognose und eine mögliche Korrelation zu weiteren molekularen Parametern wie dem (Hormon-) Rezeptorstatus untersucht.

2 Einleitung

2.1 Mammakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

In den Industrienationen ist das Mammakarzinom die häufigste maligne Erkrankung der Frau und weist weltweit betrachtet eine regional unterschiedliche Inzidenz auf (WHO 2024). Die hohe epidemiologische Bedeutung zeigt sich auch in den Zahlen für Deutschland: Mit rund 70.000 Erstdiagnosen erkrankt eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg 2023). Die Überlebenschancen der Betroffenen haben sich durch Fortschritte sowohl in der Diagnostik als auch in der Behandlung verbessert, sodass sich bei zwar steigenden Inzidenzzahlen die Mortalität rückläufig zeigt (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019). Jährlich versterben in Deutschland ca. 18.000 Frauen an den Folgen eines Mammakarzinoms. Es kann somit insgesamt von einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 87 Prozent ausgegangen werden (Robert-Koch-Institut 2019).

2.1.2 Symptome

Das Mammakarzinom ist in der Frühphase asymptatisch und wird heute meist durch Palpation, häufig durch die betroffene Patientin, festgestellt. Mögliche Symptome des Mammakarzinoms sind neben palpablen, meist indolenten und wenig verschieblichen Knoten eine neu aufgetretene Asymmetrie der Mammae. Auch eine Peau d'orange ist möglich, ein Phänomen, bei dem es aufgrund eines lokalen Lymphödems zu einer Hautverdickung mit Hauteinziehung im Bereich des Tumors kommt. Möglich sind zudem Veränderungen der Mamille sowie eine pathologische Mamillensekretion, wobei insbesondere eine einseitige und blutige Sekretion als malignitätsverdächtig gilt. Ebenso sind vergrößerte, tastbare axilläre oder supraklavikuläre Lymphknoten möglich (Amboss 2024). In fortgeschrittenen Stadien sind neben lokaler Exulzeration auch systemische Symptome wie die B-Symptomatik mit Gewichtsverlust, Leistungsabfall und Nachtschweiß möglich. Zudem können Symptome, die durch Metastasen bedingt sind, auftreten. So kann es beispielsweise bei Befall der axillären Lymphknoten durch Behinderung des

Lymphabflusses zu einem Lymphödem kommen und Knochenmetastasen können mit Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen einhergehen (Martius 2006, Goerke 2014).

2.1.3 Diagnostik

Zur Diagnostik des Mammakarzinoms gehört neben einer ausführlichen Anamnese inklusive Detektion eventueller Risikofaktoren die klinische Untersuchung mit Inspektion und Palpation der Mamme sowie die Untersuchung der axillären, infra- und supraklavikulären Lymphknoten als primäre Lymphabflussgebiete. Bestehen Auffälligkeiten in der klinischen Brustuntersuchung, sollte eine geeignete bildgebende sowie gegebenenfalls histologische Untersuchung angeschlossen werden. Zudem werden asymptomatische Frauen in Deutschland im Alter zwischen 50 und 69 Jahren zum Mammographie-Screening eingeladen (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a).

Radiologie.

Jeder auffällige Tastbefund sollte radiologisch abgeklärt werden. Bei Frauen, die über 40 Jahre alt sind, sollte primär eine Mammographie durchgeführt werden. Bei jüngeren Frauen wird aufgrund der höheren Brustdrüsendichte eine Mammographie nur empfohlen, wenn die Sonographie keine aussagekräftigen Befunde liefert. Liefern Mammographie, Sonographie und Biopsie keine ausreichenden Befunde, kann ein Kontrastmittel-MRT zur Diagnostik eingesetzt werden (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a). Bei pathologischer Sekretion der Mamille sollte neben einer zytologischen Untersuchung eine Galaktographie durchgeführt werden (Amboss 2024).

Biopsie.

Zur Diagnosesicherung ist eine Biopsie notwendig. Diese wird bei Biopsie der Mamma als sonographisch, mammographisch oder MRT-gesteuerte Stanz- oder Vakuumbiopsie durchgeführt. Zur Lymphknotenbiopsie wird eine Stanzbiopsie vorgenommen (Goerke 2014). Die präoperativ entnommenen Gewebeproben werden bei Nachweis eines Mammakarzinoms im Anschluss immunhistochemisch auf ihren Östrogen-, Progesteronrezeptor- und HER2-Status untersucht (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a). Zudem kann eine präoperative Befundmarkierung, beispielsweise mittels Clip-Markierung, vorgenommen werden (Goerke 2014).

2.1.4 Operative Therapie

Die primäre Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet die operative Entfernung des Tumors, wobei dies heute meistens durch eine lokale Exzision des Tumors (Tumorektomie) erfolgt. Nur in Ausnahmefällen muss eine Ablatio mammae durchgeführt werden. Parallel zur Tumorentfernung erfolgt eine Entfernung axillärer Lymphknoten, wobei sich diese meistens auf eine Entfernung des oder der Sentinel-Lymphknoten beschränkt, welche häufig im Schnellschnitt auf das Vorliegen von Metastasen untersucht werden. Nur im Falle von nachgewiesenen Sentinel-Lymphknotenmetastasen, bildmorphologisch oder bioptisch gesicherten axillären Lymphknotenmetastasen wird eine ausgedehntere axilläre Ausräumung von Lymphknoten durchgeführt, welche mit einer im Vergleich zur Sentinel-Lymphknotenentfernung gesteigerten Morbidität assoziiert ist (Amboss 2024). Zu den Komplikationen der axillären Lymphknotenausräumung gehören insbesondere das Auftreten von Lymphödemen sowie Nervenläsionen mit Schulterversteifung, Schmerzen und Parästhesien, wobei die Morbidität mit der Radikalität des chirurgischen Eingriffs korreliert (Rao et al. 2013). Das sekundäre Lymphödem des Armes ist mit einer Inzidenz von 10 – 30 % die häufigste Komplikation nach einer axillären Lymphknotendissektion und ist mit Parästhesien, Schmerzen, eingeschränkter Beweglichkeit und Schweregefühl sowie einem erhöhten Infektionsrisiko des betroffenen Arms assoziiert (Benson and Pitsinis 2016, Schijven et al. 2003).

2.1.5 Histopathologische und molekulare Untersuchung von Mamma-Operationspräparaten

Die entnommenen Mammatumoren werden in einem Institut für Pathologie untersucht. Dabei werden durch die Patholog:in zahlreiche wichtige Parameter festgelegt, welche für die weitere Behandlung der Patientin und die Einschätzung der zu erwartenden Prognose von Bedeutung sind. Untersucht werden die folgenden Parameter.

Zustand der Präparatränder.

Die Beziehung des Tumors zum chirurgischen Absetzungsrand wird zunächst durch eine sorgfältige makroskopische Beurteilung durch einen Pathologen vorgenommen, wobei mindestens von den Bereichen, wo der Tumor nah an den Präparatrand heranreicht, Proben aus dem Tumor herausgeschnitten werden, sodass die Beziehung des Tumors zur Absetzungsfläche auch histologisch gesichert werden kann. Die Resektion gilt als R0, wenn die Präparatränder tumorfrei sind oder R1, wenn Tumor bis zum Präparatrand reicht. Ein sicherer Resektionsrand ist als „no ink on tumor“ definiert. Um im Falle eines duktalen Carcinoma in situ (DCIS) von einer sicheren Resektion auszugehen, muss allerdings ein Mindestabstand von 2 mm zum Präparatrand bestehen. Dieser Sicherheitsabstand ist ausreichend, wenn eine adjuvante Radiotherapie erfolgt, ansonsten sollten breitere Sicherheitsabstände angestrebt werden. Werden die Sicherheitsabstände unterschritten, sollte unter Berücksichtigung der klinischen Situation eine Nachresektion erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a).

Der histologische Tumortyp.

Die WHO unterscheidet mehr als 30 verschiedene Subtypen des Mammakarzinoms, welche vom Pathologen differenziert werden. Die verschiedenen Subtypen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die wichtigsten Subtypen sind das invasive Karzinome ohne speziellen Typ (NST), das invasiv-lobuläre Karzinom, das tubuläre Karzinom sowie das muzinöse und das medulläre Karzinom.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2020)

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome	
Invasives Karzinom, kein spezieller Typ (NST)	<ul style="list-style-type: none">▪ Pleomorphes Karzinom▪ Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen▪ Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen▪ Karzinom mit melanotischen Merkmalen
Invasives lobuläres Karzinom	<ul style="list-style-type: none">▪ Klassisches lobuläres Karzinom▪ Solides lobuläres Karzinom▪ Alveoläres lobuläres Karzinom▪ Pleomorphes lobuläres Karzinom
Tubulolobuläres Karzinom	
Gemischtes lobuläres Karzinom	
Tubuläres Karzinom	
Kribriformes Karzinom	
Muzinöses Karzinom	
Karzinom mit medullären Eigenschaften	
Karzinom mit apokriner Differenzierung	
Karzinom mit siegelringzelliger Differenzierung	
Invasives mikropapilläres Karzinom	
Metaplastisches Karzinom, kein spezieller Typ	<ul style="list-style-type: none">▪ Low-grade adenosquamöses Karzinom▪ Fibromatose-ähnliches metaplastisches Karzinom▪ Plattenepithelkarzinom▪ Spindelzellkarzinom▪ Metaplastisches Karzinom mit mesenchymaler Differenzierung

- Chondroide Differenzierung
- Ossäre Differenzierung
- Andere mesenchymale Differenzierung
- Gemischtes metaplastisches Karzinom
- Myoepitheliales Karzinom

Karzinome mit neuroendokrinen Eigenschaften

- Neuroendokriner Tumor, gut differenziert
- Neuroendokrines Karzinom, schlecht differenziert (kleinzelliges Karzinom)
- Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung

Sekretorisches Karzinom

Invasives papilläres Karzinom

Azinuszell-Karzinom

Mukoepidermoides Karzinom

Polymorphes Karzinom

Onkozytäres Karzinom

Lipidreiches Karzinom

Glykogenreiches klarzelliges Karzinom

Sebazeöses Karzinom (Talgdrüsenkarzinom)

Adenoid-zystisches Karzinom

Adenomyoepitheliom mit Karzinom

Gekapseltes papilläres Karzinom mit Invasion

Solides papilläres Karzinom, invasiv

Invasives Karzinom, kein spezieller Typ (NST)

Das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (invasive carcinoma of no special type, NST) macht etwa 75 % aller Mammakarzinome aus und ist somit der häufigste Tumortyp. Histologisch umfasst das NST eine heterogene Gruppe an Tumoren, welche aufgrund unzureichender Charakteristika keinem speziellen Tumortyp zugeordnet werden können. Zeigt sich in über 50 % der Tumorfläche kein spezielles histologisches Muster, so wird das invasive Karzinom als NST klassifiziert. NST-Tumoren sind E-Cadherin-positiv und es zeigt sich meist ein nest- oder strangartiges, kohäsives Wachstumsmuster mit variabler glandulärer Differenzierung. Die Prognose variiert und ist unter anderem abhängig von dem Nodalstatus, der Tumorgröße und dem Grading. Verglichen mit der Prognose aller Mammakarzinome ist die Prognose gleich oder etwas schlechter. NST sind zu 70 – 80 % Steroidhormonrezeptor-positiv, eine HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation ist in etwa 15 % der Fälle zu finden (Fischer and Baum 2014).

Invasives lobuläres Karzinom

Das invasiv-lobuläre Karzinom macht 5 – 15 % der Mammakarzinome aus und kommt häufig multizentrisch und/oder bilateral vor. Molekulare Veränderungen beinhalten die Inaktivierung von E-Cadherin, wodurch es durch den Verlust der Cadherin-vermittelten Zelladhäsion zu einem nicht-kohäsiven Zellwachstum kommt (Sinn et al. 2014). Invasiv-lobuläre Karzinome sind in der Regel Steroidhormonrezeptor-positiv, wohingegen sich eine HER2-Überexpression oder -Amplifikation eher selten zeigt. Histologisch können Subtypen voneinander abgegrenzt werden, die sich auch bezüglich ihrer Prognose unterscheiden. So haben alveolare und tubulo-lobuläre Subtypen im Vergleich zu den soliden und pleomorphen Variante eine bessere Prognose (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a). Im Vergleich zum NST zeigt das lobuläre Karzinom ein anderes Metastasierungsmuster, wobei Knochen, Meningen, Gastrointestinaltrakt und Peritoneum häufiger und Lungenmetastasen seltener zu finden sind. Zudem zeigt das invasiv-lobuläre Karzinom zwar ein geringeres Progressionsrisiko in den ersten Jahren, jedoch nach 10 Jahren ein schlechteres Langzeitüberleben als das NST-Karzinom (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a).

Tubuläres Karzinom

Etwa 2 – 4 % aller invasiver Mammakarzinome zählen zum tubulären Karzinom, welches sich durch eine exzellente Prognose mit einer krankheitsfreien 10-Jahres-Überlebensrate von über 90 % auszeichnet. Histologisch wird das invasive tubuläre Karzinom durch gut differenzierte, offene Tubuli mit einreihiger Epithelauskleidung in mehr als 90 % der Tumorfläche charakterisiert. Die tubulären Karzinome sind in der Regel Steroidhormonrezeptor-positiv sowie HER2-negativ (Kreienberg et al. 2010).

Muzinöses Karzinom

Etwa 2 % der invasiven Mammakarzinome zählen zu den muzinösen Karzinomen, welche bevorzugt im höheren Lebensalter auftreten und mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 80 – 100 % eine günstigere Prognose als NST-Tumoren aufweisen (Fischer and Baum 2014). Histologisch zeigen sich Inseln gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims. In der radiologischen oder sonographischen Untersuchung können muzinöse Tumoren bedingt durch die glatte Konturierung und der geringen Dichte zystenähnlich imponieren. Muzinöse Karzinome sind in der Regel Östrogenrezeptor-positiv sowie zu etwa 70 % auch Progesteronrezeptor-positiv. Eine HER2-Positivität zeigt sich selten (Kreienberg et al. 2010).

Karzinom mit medullären Eigenschaften

Diese Gruppe an Tumoren zeichnet sich durch synzytiales Wachstum mit großen soliden Zellverbänden ohne deutliche Zellgrenzen aus. Zudem zeigen sich große, meist pleomorphe Zellkerne mit hoher Mitoserate, weswegen die Tumoren immer mit einem histologischen Grad 3 charakterisiert sind (Kreienberg et al. 2010). Charakteristisch sind zudem umschriebene Tumorränder sowie eine ausgeprägte lymphoplasmozytische Reaktion innerhalb des Tumors und seiner Umgebung (Fischer 2010). Da es sich bei diesen Tumoren um relativ scharf begrenzte, stromaarme Tumoren handelt, können sich diese klinisch und bildmorphologisch benigne darstellen (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a). Im Vergleich zu den anderen invasiven Karzinomen sind die Patientinnen meist jünger (45 – 52 Jahre). Karzinome mit medullären Eigenschaften sind meist triple-negativ. Zudem tritt es überproportional häufig bei Trägerinnen des BRCA1-Gens auf, weswegen bei triple-negativen G3-Karzinomen immer auf die Möglichkeit einer erblichen Komponente hingewiesen werden sollte. Im Vergleich zu schlecht-differenzierten NST-Tumoren zeigt sich für Nodal-negative medulläre Karzinome eine bessere Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von etwa 80 % (Kreienberg et al. 2010).

Nodalstatus.

Die histologische Aufarbeitung der entnommenen Lymphknoten beinhaltet häufig auch eine immunhistochemische Untersuchung, welche dabei helfen kann, sehr kleine Lymphknotenmetastasen und isolierte Tumorzellen zu identifizieren. Der Zustand der Lymphknoten definiert das pN-Stadium (Tabelle 2).

Tabelle 2: pN-Stadium (Eycken 2017)

Tabelle 2: pN-Stadium	
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
pNx (sn)	Sentinel-Lymphknoten kann histologisch nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN0 (sn)	Histologisch keine Metastase(n) im Sentinel-Lymphknoten
pN0(i-)	Histologisch keine Lymphknotenmetastase(n) und kein morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
pN0(i+)	Histologisch keine Lymphknotenmetastase(n), aber morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
pN0(mol-)	Histologisch keine Lymphknotenmetastase(n) und kein nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
pN0(mol+)	Histologisch keine Lymphknotenmetastase(n), aber nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
pN1mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber ≤ 0,2 cm)
pN1	pN1a oder pN1b oder pN1c
pN1a	Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, mindestens eine > 0,2 cm
pN1b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN1c	pN1a und pN1b
pN2	pN2a oder pN2b

pN2a	Metastase(n) in 4 – 9 axillären Lymphknoten, mindestens eine > 0,2 cm
pN2b	Klinisch erkennbare Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	pN3a oder pN3b oder pN3c
pN3a	Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten (mindestens eine > 0,2 cm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level-II-Lymphknoten)
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinel-Lymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

pT-Stadium.

Das pT-Stadium wird beim Mammakarzinom wie bei anderen Tumoren definiert durch die Tumorgröße und die Beziehung des Tumors zu seinen Nachbarorganen. Die Kriterien für die Festlegung des pT-Stadiums sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 3: pT-Stadium (Eycken 2017)

Tabelle 3: pT-Stadium	
pTis	Carcinoma in situ <ul style="list-style-type: none">▪ Tis (DCIS): Duktales Carcinoma in situ▪ Tis (LCIS): Lobuläres Carcinoma in situ▪ Tis (Paget): M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
pT1	Tumogröße ≤ 2 cm <ul style="list-style-type: none">▪ T1mi: Mikroinvasion ≤ 0,1 cm▪ T1a: ≤ 0,5 cm▪ T1b: > 0,5 cm und ≤ 1cm▪ T1c: > 1 cm und ≤ 2 cm
pT2	Tumogröße > 2 cm und ≤ 5 cm
pT3	Tumogröße > 5 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit Infiltration der Haut oder Brustwand <ul style="list-style-type: none">- T4a Infiltration der Brustwand- T4b: Ulzerationen, Hautödem (inkl. Peau d'orange) oder ipsilaterale Haut-Satelliten-Metastasen- T4c: T4a + T4b- T4d: inflammatorisches Mammakarzinom

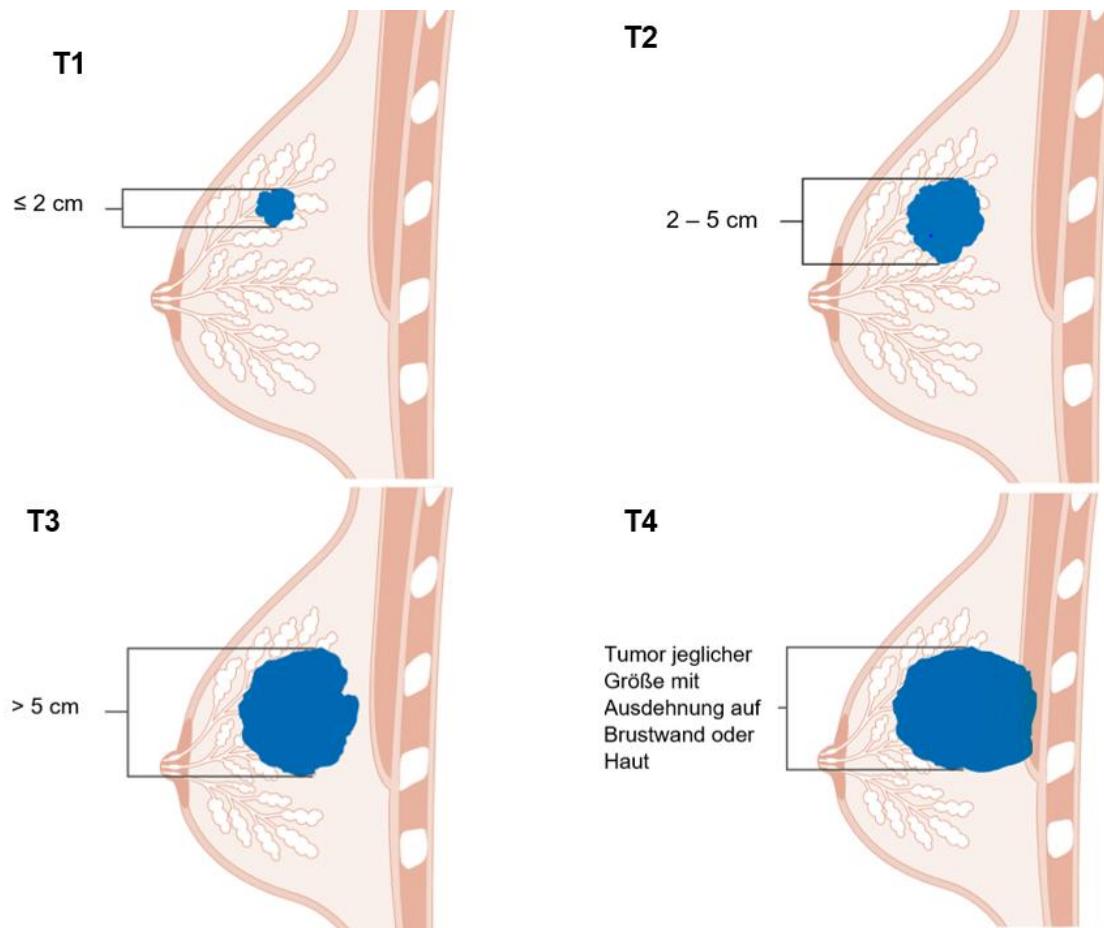


Abbildung 1: T-Stadium. Veränderte Darstellung nach: (Cancer Research UK 2023)

Differenzierungsgrad.

Die heute übliche Methode zur Festlegung des Differenzierungsgrads orientiert sich an einem von den englischen Pathologen Bloom, Richardson und Elliston beschriebenen Verfahren (BRE-Grad). Die dabei verwendeten Kriterien sind das Ausmaß der Drüsenbildung, die zytologischen Atypien und die Zahl der Mitosen. Für jedes dieser Kriterien werden maximal drei Punkte vergeben, sodass der Score von drei bis neun reicht. Bei einem Score von drei bis fünf gilt der Tumor als hochdifferenziert, bei sechs bis sieben als mäßig differenziert und acht bis neun als wenig differenziert (van Dooijeweert et al. 2022). Die Kriterien für die Festlegung der Punktzahl sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: BRE-Graduierung nach WHO (Christgen et al. 2017)

Tabelle 4: BRE-Graduierung nach WHO		Punktwert
Tubulusbildung (im Gesamttumor)	> 75 % der gesamten Tumorschnittfläche	1
	10 -75 % der gesamten Tumorschnittfläche	2
	< 10 % der gesamten Tumorschnittfläche	3
Kerngröße (im Areal höchster Ausprägung)	ähnlich Gangepithelien (< 1,5x Kerngröße normaler Gangepithelien)	1
	mittelgroße Zellkerne (1,5 – 2x Kerngröße normaler Gangepithelien) mäßige Pleomorphie sichtbare, aber kleine Nukleolen	2
	sehr große, variable, zumeist vesikuläre Zellkerne mit prominenten Nukleolen	3
Mitosezahl (im Areal höchster Ausprägung)	10 HPF bezogen auf 40er Objektiv, anzupassen der jeweiligen Feldgröße	
	0,44 mm ø 0,5 mm ø 0,59 mm ø 0,63 mm ø 0,152 mm ² 0,196 mm ² 0,274 mm ² 0,312 mm ²	
Anzahl Mitosen	0 – 5 0 – 7 0 – 9 0 – 11 1 6 – 10 8 – 14 10 – 19 12 – 22 2 > 11 > 15 > 20 > 23 3	
		Grad 1: Score 3 – 5
		Grad 2: Score 6 – 7
		Grad 3: Score 8 – 9
HPF = high power field		

Molekulare Untersuchungen.

Bei jedem Mammakarzinom werden mindestens die Parameter Östrogenrezeptor (immunhistochemisch), Progesteronrezeptor (immunhistochemisch), HER2 (immunhistochemisch und/oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)) und Ki67 (immunhistochemisch) bestimmt. Für die Bestimmung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren werden immunhistochemische Verfahren angewendet, sodass die entsprechenden Rezeptorproteine am Schnittpräparat visualisiert werden können. Die Bewertung der immunhistochemischen Befunde erfolgt gemäß der ASCO/CAP-Leitlinien (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists), wobei neben dem Prozentsatz positiver Tumorzellkerne auch die durchschnittliche Färbeintensität bewertet wird. Darüber hinaus können weitere Scores angewendet werden, z.B. Allred (Quick)-Score, Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a). Ein Tumor gilt als Östrogen- oder Progesteronrezeptor-positiv, wenn mindestens 1 % positive Tumorzellkerne vorliegen.

Der Zustand der Östrogen- und Progesteronrezeptoren ist wichtig für die Entscheidung, ob bei der Patientin eine antihormonelle Therapie erfolgsversprechend ist.

HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2) ist ein Oberflächenprotein, welches bei ca. 15 % der Mammakarzinome amplifiziert ist und infolgedessen überexprimiert wird. Die Überexpression kann immunhistochemisch bestimmt werden, wobei bei adäquater Methodik in den meisten Fällen eine valide Darstellung membrangebundener HER2-Proteine gelingt. Die immunhistochemische Färbung ist stark abhängig von der Qualität und der Fixierung des zu untersuchenden Gewebes, sodass unter anderem variable Fixationszeiten und Fixationsmethoden die Antigeneigenschaften von HER2 beeinflussen und so zu inkonsistenten Färbeergebnissen führen können (Burandt and Sauter 2010). Das Ausmaß und die Intensität der IHC-Färbung wird lichtmikroskopisch ausgewertet (s. Tabelle 5). Score 2+ steht hierbei für ein nicht-eindeutiges Ergebnis, sodass eine weitere Testung am gleichen Material mittels In-situ-Hybridisierung (ISH) oder an anderem Material mittels IHC oder ISH notwendig ist (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a).

Tabelle 5: Immunhistochemie: HER2-Status (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a)

Tabelle 5: Immunhistochemie: HER2-Status		
Score	Membranfärbung	HER2-Status
0	keine/schwache inkomplette Membranreaktion $\leq 10\%$ der Tumorzellen	IHC-negativ
1+	schwache inkomplette Membranreaktion $> 10\%$ der Tumorzellen	IHC-negativ
2+	schwache/mäßige zirkuläre Membranreaktion $> 10\%$ der Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion $\leq 10\%$ der invasiven Tumorzellen	IHC-zweifelhaft  weitere Testung am gleichen Material (ISH) oder neue Testung am anderen Material (IHC oder ISH)
3+	gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion $> 10\%$ der Tumorzellen	IHC-positiv  Anti-HER2-Therapie
ISH = In-situ-Hybridisierung IHC = Immunhistochemie		

Die ISH und Genamplifikation sind im Gegensatz zur IHC weniger anfällig für Fixationsartefakte und zeichnen sich durch eine höhere Testgenauigkeit sowie höhere Reproduzierbarkeit der Testresultate aus (Burandt and Sauter 2010).

Wegen des häufigen Erfordernisses einer FISH-Nachtestung untersuchen einige Patholog:innen primär den HER2-Genstatus. Eine HER2-Amplifikation wird bei einer HER2/CEN17-Ratio $\geq 2,0$ angenommen (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: ISH: HER2-Status (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a)

Tabelle 6: ISH: HER2-Status	
	mittlere HER2-Signalzahl pro Zelle < 4,0 → ISH-negativ
HER2/CEN17 Ratio < 2,0	mittlere HER2-Signalzahl pro Zelle $\geq 4,0$ und < 6,0 → ISH-zweifelhaft Weitere Testung: am gleichen Material (IHC oder alternative ISH-Chromosom17-Sonde) oder neue Testung an anderem Material (IHC oder ISH)
	mittlere HER2-Signalzahl pro Zelle $\geq 6,0$ → ISH-positiv Anti-Her2-Therapie
HER2/CEN17 Ratio $\geq 2,0$	→ ISH-positiv Anti-Her2-Therapie

Der Ki-67-Labelingindex ist ein Parameter für die Tumorwachstumsgeschwindigkeit. Das Ki-67-Protein wird in allen Fällen exprimiert, in denen sich Zellen in der G1-, S-, G2- oder M-Phase der Zellteilung befinden. Der Ki-67-Labelingindex entspricht dem prozentualen Anteil dieser Zellen. Die Bedeutung der Ki-67-Bestimmung liegt darin, dass ab einem Ki-67-Labeling von $\geq 25\%$ von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden kann und sehr hohe ($\geq 25\%$) sowie sehr niedrige Werte ($< 10\%$) bei Therapieentscheidungen mitberücksichtigt werden. Neben der prädiktiven Relevanz ist der Ki-67-Labelingindex zudem ein unabhängiger Prognosemarker für das Gesamtüberleben der Brustkrebspatientinnen. Schwierigkeiten in der Anwendung des Ki-67-Labelingindex ergeben sich aus uneinheitlichen Grenzwerten zur Unterscheidung der Risikogruppen in verschiedenen Studien sowie aus der hohen Inter-Labor- und Inter-Observer-Variabilität bei Bestimmung des Ki-67-Labelingindex (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a, Petrelli et al. 2015).

Weitere molekulare Untersuchungen.

Immer häufiger werden beim Mammakarzinom zusätzliche molekulare Untersuchungen durchgeführt, welche das Ziel haben, die individuelle Patientenprognose besser einzuschätzen. Zu den zur Verfügung stehenden Tests gehören Endo-Predict, Onco-Type, Mamma-Print. Diese Tests beinhalten jeweils die Untersuchung eines Panels von Genen auf der RNA-Ebene. Aus den Ergebnissen wird ein Score gebildet, welcher Prognose-relevant ist. Zweck dieser Untersuchung ist eine bessere Entscheidungsgrundlage dazu, ob bei der Patientin eine adjuvante Chemotherapie nötig ist oder nicht (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a).

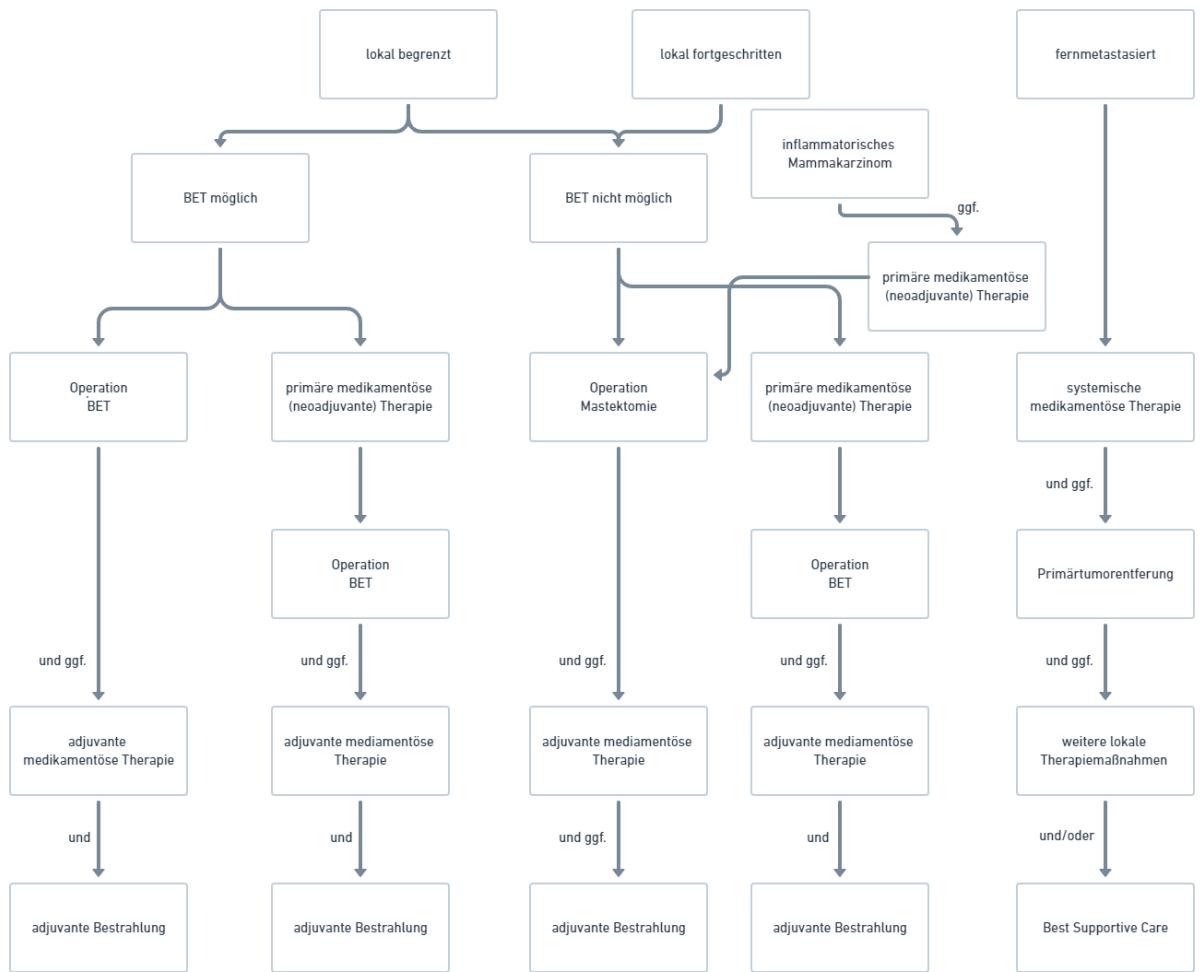
2.1.6 Weitere Therapie

Die Ergebnisse der histologischen und molekularen Untersuchung der Mammapräparate entscheiden darüber, ob bei der Patientin eine weitere Behandlung notwendig ist und wenn ja, wie diese aussehen soll. Ist eine komplette Entfernung des Tumors nicht oder nicht sicher erfolgt, kommt eine Nachbestrahlung der operierten Mamma oder auch eine Nachresektion in Frage. Falls das Risiko einer bisher nicht erkannten Metastasierung aufgrund der untersuchten Prognoseparameter als relevant eingestuft wird, wird eine adjuvante Chemotherapie eingeleitet.

Die wichtigsten für das Progressions- oder Metastasierungsrisiko als relevant eingeschätzten Parameter sowie Indikationen zur Chemotherapie sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die therapeutischen Optionen und ihre Indikationen sind in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 7: Chemotherapie beim Mammakarzinom (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2020)

Tabelle 7: Chemotherapie beim Mammakarzinom			
Parameter	keine Chemotherapie	unklar	Chemotherapie
Tumogröße	≤ pT1		> pT1
Lymphknotenstatus	N0	N1a	≥ N1a
Grading	G1	G2	G3
Hormonrezeptorstatus	positiv		negativ fraglich positiv
HER2-Status	negativ	negativ	positiv
molekularer Subtyp	Luminal A		Luminal B triple negativ
Alter			< 35 Jahre
Ki-67	niedrig		hoch
Gen-Signatur	niedrig		hoch



BET = brusterhaltende Therapie

Abbildung 2: Therapieentscheidung (Helfgott et al. 2020)

2.1.7 Tumormarker

Als Tumormarker werden Proteine bezeichnet, welche von Tumoren exprimiert werden und auch im Serum betroffener Patientin nachweisbar sind. Das bekannteste Beispiel eines Tumormarkers ist das Prostata-spezifische Antigen, ein Protein, welches ausschließlich von Prostataepithelzellen exprimiert wird und somit ein Marker ist für die Menge an Prostataepithel in einem Menschen (Malm and Lilja 1995). Kommt es in einer Prostata zu einer gesteigerten Proliferation epithelialer Zellen (Karzinom) kommt es zu einem Anstieg des Serum-PSA. Die meisten Prostatakarzinome werden heute durch eine serologische PSA-Bestimmung entdeckt (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021b). Nach einer erfolgreichen Operation eines Prostatakarzinoms fällt das Serum-PSA nach Entfernung von Prostata und Tumor auf Null ab. Durch eine regelmäßige Untersuchung des Serum-PSA kann beim Patienten das Auftreten von Metastasen frühzeitig entdeckt werden und der therapeutische Erfolg von Medikamenten gegen das nun metastasierte Prostatakarzinom lässt sich am Absinken des PSA-Wertes infolge der Therapie bewerten (Hakenberg 2020).

Vergleichbare Tumormarker fehlen für die meisten Tumoren. Insbesondere fehlen Tumor-spezifische Marker, welche nur bei ganz bestimmten Tumortypen vorkommen. Die meisten bekannten Tumormarker sind nicht Tumortyp-spezifisch, eignen sich aber teilweise dennoch zur Verlaufskontrolle und Überwachung des Therapieerfolgs. Eine Liste aktueller Tumormarker zusammen mit den Tumortypen, bei denen diese zur Anwendung kommen können, ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Tumormarker (LADR 2024)

Tabelle 8: Tumormarker	
ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)	Hypophysentumor, paraneoplastisch bei SCLC
AFP (Alpha1-Fetoprotein)	Leberzellkarzinom, Keimzelltumore
Aldosteron	Nebennierenrindentumore
CA 15-3	Mammakarzinom
CA 19-9	Pankreas-, Leber-, Gallengangs-, Magenkarzinom, kolorektale Karzinome
CA 50	Pankreas-, Gallenwegskarzinome
CA 72-4	Magenkarzinom, muzinöses Ovarialkarzinom
CA125	Ovarialkarzinom
Calcitonin	medulläres Schilddrüsenkarzinom
CEA (Carcinoembryonales Antigen)	gastrointestinale Tumoren u.a.
Chromogranin A	Neuroendokrine Tumore, Karzinoid
CYFRA 21-1 (Cytokeratin-19- Fragment)	NSCLC, Harnblasenkarzinom
freie Leichtketten	Multiples Myelom, Leichtketten-Amyloidose
Gastrin	Gastrinom

HE4 (Humanes Epididymis Protein 4)	Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom, Lungen-, Blasen-, GIT-Malignom
β -hCG (humanes Choriongonadotropin)	Keimzelltumore, Blasenmole
5-HIES (5-Hydroxyindolessigsäure)	neuroendokrine Tumoren
5-Hydroxytryptophan	neuroendokrine Tumoren
Homovanillinsäure	Phäochromozytom, Neuroblastom, Ganglioneurom
Katecholamine	Phäochromozytom, Neuroblastom, Ganglioneurom
LDH	Keimzelltumoren, div. Tumoren
Metanephelin/ Normetanephelin	neuroendokrine Tumoren
NMP22 (Nukleäres Matrix-Protein)	Harnblasenkarzinom
NSE (Neuronenspezifische Enolase)	SCLC, Neuroblastom, andere neuroendokrine Tumoren
Paraprotein	Gammopathien
PLAP (Plazenta-Isoenzym der Alkalischen Phosphatase)	Seminom, Hodenkarzinom, Ovarialkarzinom u.a.
Prolaktin	Prolaktinom
PSA	Prostatakarzinom

(Prostataspezifisches Antigen)	
Renin	Nebennierenrindentumoren
S100	Melanom, Gliom, Schwannom, Neuroblastom
SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen)	Plattenepithelkarzinom (Zervix, Vulva, Lunge, Ösophagus, Rektum, Nasopharynx u.a.)
Serotonin	Neuroendokrine Tumoren
STH	STH-produzierende Tumoren
Thymidinkinase	Leukämie, Lymphom, Hirntumoren
Thyreoglobulin	Schildrüsenkarzinom
TPA, TPS (Tissue-Polypeptid- (Spezifisches) Antigen)	diverse Karzinome
Vanillinmandelsäure	Phäochromozytom, Neuroblastom, Ganglioneurom

2.1.8 CA125/MUC16

Tumormarker gehören verschiedenen Substanzklassen an. MUC16 ist ein hochmolekulares muzinöses Transmembranglykoprotein, es finden auch Enzyme, Glykolipide, Hormone und deren Metabolite als Tumormarker Anwendung (Kohse et al. 2019).

MUC16 ist das größte membrangebundene Muzin und besteht aus einem großen extrazellulären glykosylierten N-Terminus, einer transmembranären und einer C-terminalen zytoplasmatischen Region (O'Brien et al. 2001). Durch Proteolyse an der extrazellulären Domäne kann ein Fragment freigesetzt werden, welches als CA125 bekannt ist. Dieses sekretierte Antigen kann dann im Serum detektiert werden (Coliva et al. 2009). Das für MUC16-kodierende Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 19 bei 19p13.2 lokalisiert.

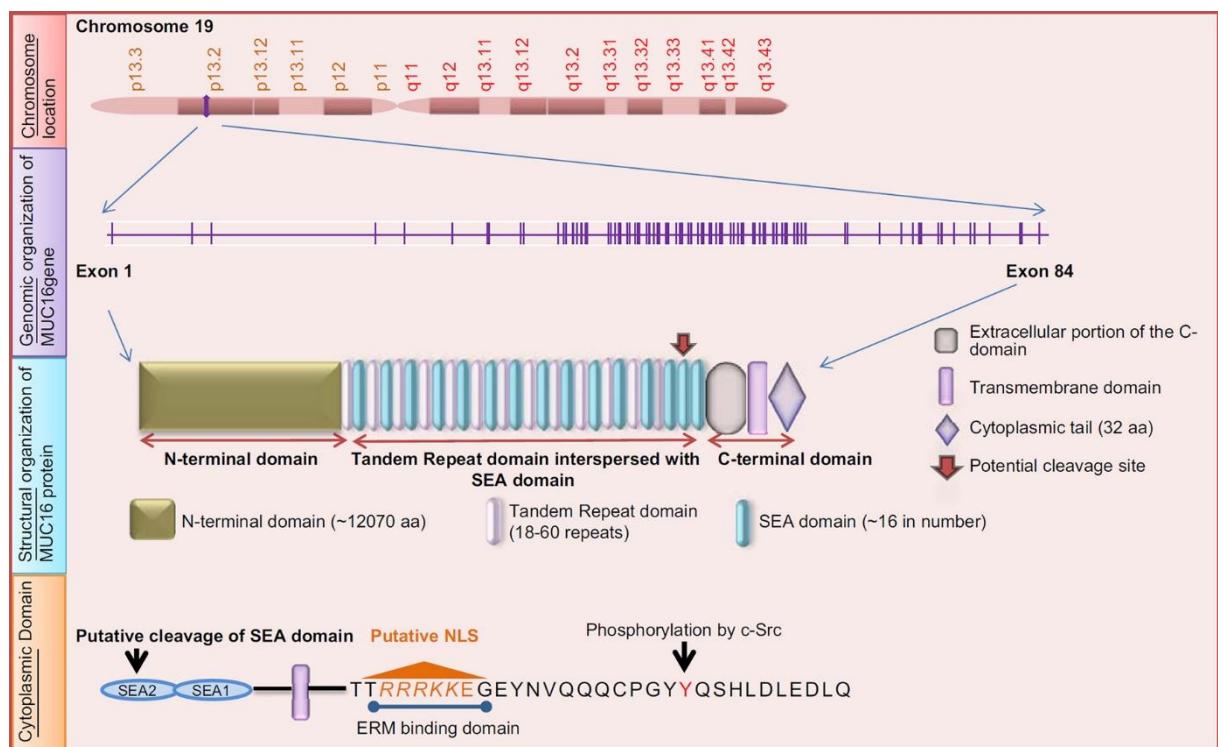


Abbildung 3: Schematischer Aufbau von MUC16 (Haridas et al. 2014)

2.1.8.1 Aufbau von MUC16

N-Terminus

Der extrazelluläre N-Terminus von MUC16 beinhaltet mehrere Serin- und/oder Threonin-Reste sowie Asparagin-Reste, welche vor allem der N-, aber auch der O-Glykosylierung dienen können (Felder et al. 2014).

Tandem-Repeat-Region und SEA-Domänen

Charakteristisch für MUC16 ist die Länge der Tandem-Repeat-Region, welche bis zu über 60 Tandem-Repeat-Einheiten umfassen kann. Die Tandem-Repeat-Region ist größtenteils glykosyliert und ermöglicht die Interaktion mit anderen Kohlenhydrat-assozierten Proteinen (Felder et al. 2014). Zudem finden sich im MUC16 56 SEA-Module (S = sea urchin, E = Entrokinase, A = Agrin) aus unterschiedlichen Sequenzlängen von Aminosäuren, welche zwischen und innerhalb der im Molekül vorhandenen Tandem-Repeats eingestreut sind (Govindarajan and Gipson 2010). Jede SEA-Domäne trägt ein CA125-Epitop, welches durch proteolytische Spaltung in den Extrazellularraum sezerniert werden kann. Zudem wird angenommen, dass die SEA-Domänen eine wichtige Rolle in der Proteinerkennung und Interaktion mit anderen Zuckerketten-assozierten Proteinen spielen (Felder et al. 2014). MUC16 beinhaltet zudem 14 Leucin-reiche Repeats und 2 Ankyrin- (AKN) Repeats, welche vermutlich die Protein-Protein-Interaktion erleichtern. Die Tandem-Repeat-Domäne und die SEA-Domäne bildet in Verbindung mit den Leucin-reichen Repeats und der ANK-Repetas die Ektodomäne von MUC16 (Govindarajan and Gipson 2010).

Carboxy-terminale Domäne

Die C-terminale Domäne umfasst die transmembrane Domäne und den zytoplasmatischen Schwanz. Der zytoplasmatische Schwanz beinhaltet Serin-, Threonin- und Tyrosin-Reste, welche bei Phosphorylierung ein Abspalten des extrazellulären Anteils ermöglichen (Felder et al. 2014).

2.1.8.2 Glykosylierung von MUC16

Die Funktion eines Proteins wird zum Teil durch die im Protein enthaltenen Domänen sowie durch die Arten von Modifikationen bestimmt, denen das Protein unterzogen wird. Proteine werden posttranslationalen Modifikationen unterzogen, welche zur Stabilität und Funktion des Proteins beitragen. Neben anderen posttranslationalen Modifikationen durchlaufen Muzine durch Glykosylierung eine Modifikation, bei der Zuckermoleküle an das Proteinrückgrat angefügt werden. Grob können die O-gebundene und die N-gebundene Glykosylierung unterschieden werden. An der N-terminalen Region durchläuft MUC16 überwiegend die O-gebundene Glykosylierung, während die Tandem-Repeat-Domäne sowohl die O- als auch N-verknüpfte Glykosylierung durchläuft (Felder et al. 2014).

2.1.8.3 Sekretion von CA125

Der genaue Mechanismus der CA125-Sekretion ist noch nicht geklärt. Die proteolytische Freisetzung von CA125 in den Extrazellularraum erfolgt von der letzten oder vorletzten SEA-Domäne und wird wahrscheinlich durch eine Serin/Threonin- und/oder Tyrosin-abhängige Phosphorylierung der zytoplasmatischen Domäne reguliert (Fendrick et al. 1997, Felder et al. 2014). Zudem haben intrazelluläre Signalwege sowie extrazellulärer Faktoren wie Proteasen und Zytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone Einfluss auf die Sekretion von MUC16 (Giamougiannis et al. 2021). Nach Yin und Lloyd kann die Sekretion von CA125 zudem durch den Wachstumsfaktor EGF stimuliert werden (Yin and Lloyd 2001). Anders als andere Muzine besitzt MUC16 keine EGF-ähnlichen Domänen, sodass eine direkte Interaktion unwahrscheinlich und der zugrundeliegende Mechanismus noch ungeklärt ist (Felder et al. 2014). Zeimet et al. konnten in vitro zeigen, dass Interferon- γ zu einer Stimulation der CA125-Sekretion führt, während die Gabe von Tumornekrosefaktor- α oder Interleukin-1 β keinen Effekt zeigte (Zeimet et al. 1996). Zudem wird angenommen, dass posttranslationale Modifikationen wie insbesondere die Glykosylierung ebenso wie die neutrophile Elastase, Matrix-Metalloproteininasen (7 und 9) und die bakterielle Metalloprotease (ZmpC) Einfluss auf die Freisetzung der Ektodomänen haben können (Felder et al. 2014).

2.1.8.4 Interaktion mit Galektin-1

Als Glykoprotein gehören zu den potentiellen Liganden von CA125 Lektine der extrazellulären Matrix, zu der auch Galektine gehören (Haridas et al. 2014). Galektine sind β -Galactosid-bindende Lektine, welche als Komponenten der extrazellulären Matrix sowohl bei physiologischen Regulierungsmechanismen wie der Zelladhäsion und -proliferation sowie Apoptose beteiligt sind, als auch bei malignem Geschehen mit Tumorprogression assoziiert sind (Seelenmeyer et al. 2003b). Die Interaktion von CA125 erfolgt vorzugsweise mit Galektin-1, das ebenfalls vorkommende Galektin-3 wird in der Regel nicht gebunden (Seelenmeyer et al. 2003b). Extrazelluläres Galektin-1 wird in einer Vielzahl von Tumorarten überexprimiert. Die erhöhte Expression von Galektin-1 korreliert mit mehreren Prozessen der Krebsprogression wie der zellulären Aggregation, Metastasierung, Angiogenese und Apoptose (Cousin and Cloninger 2016). Sowohl lösliches als auch membrangebundenes CA125 bindet Galectin-1. Diese Galectin-1-CA125-Interaktion kann Einfluss auf die Regulierung von Zelladhäsion, Apoptose, Zellproliferation und Tumorprogression haben (Seelenmeyer et al. 2003b).

2.1.8.5 Interaktion mit Mesothelin

Ein weiterer Bindungspartner von sowohl löslichem als auch membrangebundenem CA125 stellt Mesothelin dar (Rump et al. 2004b, Gubbels et al. 2006, Bouanene and Miled 2010). Mesothelin wurde erstmals als Membranprotein beschrieben, das auf Mesotheliom- und Eierstockkrebszellen sowie normalen Mesothelzellen exprimiert wird (Lv and Li 2019). Verschiedene Studien zeigen, dass eine aberrante Mesothelin-Expression eine wichtige Rolle bei der Proliferation und Invasion von Malignomen spielt. Die Überexpression von Mesothelin in malignen Erkrankungen wird in Zusammenhang mit Resistenz gegen Apoptose, gesteigerter Zellproliferation, Migration und Metastasierung sowie insgesamt einer erhöhten Tumorlast und schlechtem Gesamtüberleben gebracht (Lv and Li 2019, Chen et al. 2013, Coelho et al. 2018). Rump et al. konnten nachweisen, dass ein rekombinantes Fragment von MUC16, das aus der zytoplasmatischen Region und einer partiellen Tandem-Wiederholungsdomäne besteht, Mesothelin bindet und zudem CA125 und

Mesothelin in fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen ko-exprimiert werden (Rump et al. 2004b). Diese Mesothelin-CA125-Interaktion führt zu Zelladhäsion an das Mesoepithel und kann somit bei Tumoren, die CA125 exprimieren, ein Eindringen in umliegendes Gewebe und Organe ermöglichen (Rump et al. 2004b, Bouanene and Miled 2010).

2.1.8.6 Immunoprotektion von Tumorzellen

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass CA125 die zytotoxische Reaktion natürlicher Killerzellen (NK) hemmen kann und somit von Bedeutung im Immuno-Escape von Tumorzellen ist (Patankar et al. 2005b, Belisle et al. 2007, Gubbels et al. 2010, Felder et al. 2019b). Natürliche Killerzellen (NK) sind Lymphozyten des angeborenen Immunsystems. Sie bilden immunologische Synapsen aus, um über gerichtete Sekretion von lytischen Granula zytotoxisch auf eine Zielzelle zu wirken. Die Bildung einer immunologischen Synapse umfasst die Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts sowie bestimmter Zelloberflächenrezeptoren der NK-Zelle an der Grenzfläche mit der Zielzelle sowie die Polarisierung lytischer Granula. NK-Zellen exprimieren neben aktivierenden Rezeptoren, wie CD16 oder DNAM-1, auch hemmende Rezeptoren, wie Siglec-9 oder Siglec-7, auf ihrer Zelloberfläche. Die Wechselwirkung von aktivierenden und inhibierenden Rezeptoren mit ihren entsprechenden Liganden auf der Zielzelle führt entweder zur Aktivierung oder Hemmung der zytotoxischen Reaktion. Werden zytolytische Granula der NK-Zellen in der Zielzellen freigesetzt, lösen diese den Zelltod durch Apoptose aus (Orange 2007). Der Mechanismus, durch welchen sich die Krebszelle mittels MUC16 einer NK-Zellen-vermittelten Lyse entzieht, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine Hypothese besteht darin, dass MUC16 aufgrund der ausgedehnten molekularen Struktur und insgesamt negativen Ladung, bedingt durch die terminalen Sialinsäurereste, die Ausbildung der immunologischen Synapse zwischen NK- und Zielzelle stört (Gubbels et al. 2010, Felder et al. 2014). Zudem ist auch eine Wechselwirkung von MUC16 mit dem inhibitorischen Rezeptor Siglec-9 der NK-Zelle möglich (Belisle et al. 2010, Felder et al. 2014).

2.1.8.7 Physiologische Funktion von MUC16

MUC16 wird physiologisch in der Epithelschicht mehrerer Organe exprimiert (s. Abbildung 4). Die Hauptfunktion liegt in der Hydratation und Bildung einer antiadhäsiven Barriere und dient dem Schutz von Schleimhäuten auch vor Pathogenen. Es konnte gezeigt werden, dass Gewebe, welches dem embryonalem Zölomepithel entstammt, CA125 bilden kann (Baskić et al. 2007). Hierunter zählen auch die Mesothelzellen der Pleura, des Peritoneums und des Perikards (Leonard et al. 2004). Für Gewebe, welches dem Müllerschen Gang entstammt wie der Endozervix, dem Endometrium und Tubengewebe, konnte ebenfalls die Expression von CA125 nachgewiesen werden wie auch in Amnion- und Deziduagewebe (Itahashi et al. 1988, Crombach and Würz 1987). Zudem wird MUC16 physiologisch in Epithelien der oberen Atemwege, Cornea und Konjunktiva exprimiert und wurde in Menstruationsblut, Zervixschleim und Fruchtwasser sowie Muttermilch nachgewiesen (Haridas et al. 2014).

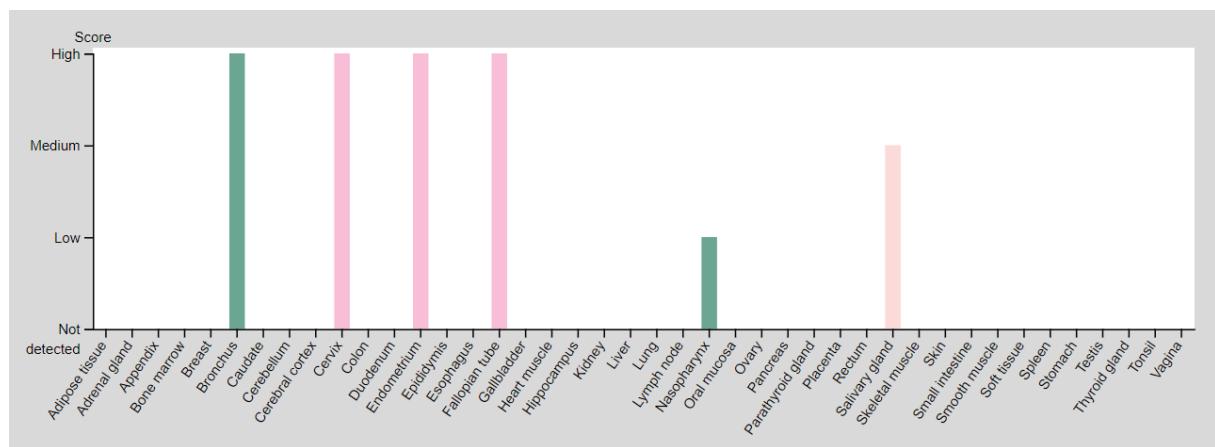


Abbildung 4: MUC16-Expression Normalgewebe (The Human Proteinatlas)

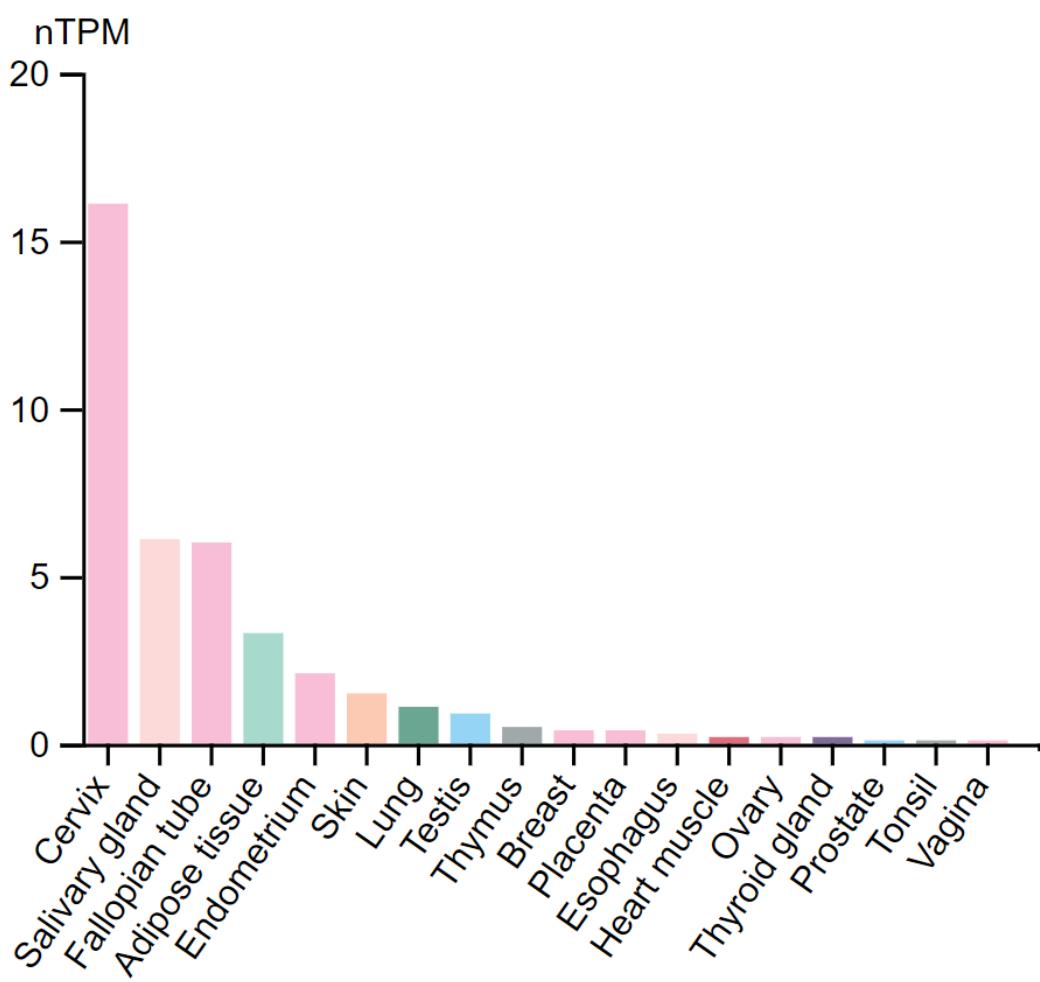


Abbildung 5: MUC16-RNA Gewebsspezifität (The Human Proteinatlas)

2.1.9 CA125 in Tumoren

Prognostische Bedeutung

Bei mindestens 17 verschiedenen Tumortypen wurde die prognostische Bedeutung der CA125-Expression untersucht bzw. die Beziehung zu histologischen Malignitätsparametern wie pT, pN oder Differenzierungsgrad. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten CA125-Expression und ungünstiger Prognose fand sich unter anderem bei Ovarialkarzinomen, Magen-, Ösophagus-, Pankreas- und kolorektalen Tumoren sowie beim Endometrium- und Zervixkarzinom (Streppel et al. 2012, Charkhchi et al. 2020, Pinar Cilesiz Goksedef et al. 2011, Bender et al. 2003b).

Insgesamt 36 Studien haben die Expression von CA125 beim Mammakarzinom anhand von mindestens 20 Fällen untersucht. Diese Studien sind tabellarisch in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: CA125 und Mammakarzinome

Tabelle 9: CA125 und Mammakarzinome					
Autor	n	n positiv %	positive Korrelation	negative Korrelation	Bestimmungsart CA125
(Omar et al. 1989b)	237	N/A			Serum
(Perey et al. 1990)	40	40	Fernmetastasen		Serum
(De Wit et al. 1991)	49	37			Serum
(Jensen et al. 1991)	63	59	Tumorstadium		Serum
(Seckl et al. 1992)	36	64			Serum

(Berruti et al. 1994)	115	36		Überleben ($p < 0.001$)	Serum
(Jäger et al. 1994)	26	35	Fernmetas- tasen		Serum
(Aydiner et al. 1994)	52	27			Serum
(Ogmundsdottir et al. 1996)	48	64			Präparat
(Böhmer et al. 1996)	510	4	Fernmetas- tasen Zweitmalig- nom		Serum
(Krämer et al. 1997)	90	84	Fernmetas- tasen		Serum
(Norum et al. 2001)	221	15	Tumorsta- dium Fernmetas- tasen		Serum
(Baskić et al. 2007)	60	18	Fernmetas- tasen ($p = 0.01$)		Serum
(Ertl et al. 2009)	95	N/A	Fernmetas- tasen		Serum
(Agha-Hosseini et al. 2009)	47	N/A			Serum, Saliva
(Yerushalmi et al. 2012)	810	50		Überleben	Serum

(Lakshmanan et al. 2012)	171	54	Tumorstadium		Präparat
(Christina 2013)	75	7.5	Fernmetastasen		Serum
(Zhang et al. 2013b)	65	N/A	Nodalstatus (p < 0.01) Tumorstadium (p < 0.01) Rezidiv (p < 0.01)		Serum
(Wang et al. 2014)	86	N/A	Nodalstatus (p < 0.01) Fernmetastasen (p < 0.01) Rezidiv (p < 0.01)		Serum Mamillensekret
(Di Gioia et al. 2015)	44	18,2	Rezidiv		Serum
(Di Gioia et al. 2016)	95	N/A	Fernmetastasen		Serum
(Zhao et al. 2016)	96	N/A			Mamillensekret
(Fang et al. 2017)	151	13,9	T-Stadium (p = 0.03) Nodalstatus (p = 0.01)		Serum

			TNM-Stadium (p = 0.01) Subtyp (p < 0.01)		
(Hermann et al. 2017)	77	N/A	Tumorstadium Fernmetastasen		Serum
(Wang et al. 2017)	364	13,1	Fernmetastasen (p < 0.05)		Serum
(Akinwunmi et al. 2018)	80	N/A			Serum
(Li et al. 2019)	576	12	TNM-Stadium (p = 0.029) Nodalstatus (p = 0.116) T-Status	Überleben (p < 0.001)	Serum
(Li et al. 2020a)	10836	7,6	T-Status (p < 0.01) Nodalstatus (p < 0.01) Grading		Serum
(Funston G 2020)	154	8			Serum

(Gaughran et al. 2020)	193	45	Fernmetas- tasen ($p < 0.001$) Subtyp (signifikant)	Überleben	Serum
(Zhang et al. 2021)	389	N/A	Fernmetas- tasen		Serum
(Chen et al. 2021b)	258	N/A		Überleben ($p =$ 0.0108)	Serum
(Rifaat and Nader 2022)	60	N/A	Fernmetas- tasen ($p <$ 0.001)		Serum
(Dwivedi et al. 2023)	39	N/A			Serum, Saliva
(Zhan and Liu 2023)	169	42			Serum
bei signifikanten Korrelationen wurde der p-Wert angegeben					
N/A: not applicable (nicht verwendbar/nicht anwendbar)					

Die Darstellung macht deutlich, dass die Daten der Literatur sowohl zur Prävalenz der CA125-Expression beim Mammakarzinom wie auch über die klinische Bedeutung dieser Veränderung uneinheitlich sind. Die meisten Untersuchungen beschränken sich auf serologische Analysen. Die Positivitätsrate schwankt zwischen 4 und 84 %. Acht Studien, welche 60 bis 10836 Patientinnen untersucht hatten, fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer serologischen CA125-Erhöhung und mindestens einem Malignitätsparameter. 24 Studien fanden eine Assoziation zwischen CA125-Expression und schlechter Patientenprognose

an 26 bis 10836 Patienten. Vierzehn Studien fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen CA125-Expression und Malignität bei 26 bis 810 Patienten.

Lediglich zwei der aufgeführten Studien haben den CA125-Status immunhistochemisch am Präparat untersucht (Ogmundsdottir et al. 1996, Lakshmanan et al. 2012).

In der Studie von Ogmundsdottir et al. zeigten sich alle normalen Brustdrüsengewebe ($n = 11$) CA125-positiv, wohingegen bei den Mammatumoren ($n = 48$) sich lediglich 64 % CA125-positiv zeigten. Interessanterweise lag in dieser Studie zudem in einigen Fällen auch der CA125-Serumwert vor, wo jedoch nur in wenigen Fällen ein erhöhter Serumwert auffiel. Da auch immunhistochemisch CA125-stark-positive Mammakarzinome ein normwertiges CA125-Level aufzeigten, schlussfolgern die Autoren, dass die Bestimmung von CA125 im Serum beim Mammakarzinom nicht relevant ist. Des Weiteren zeigte sich in dieser Studie keine signifikante Assoziation von CA125 mit verschiedenen klinischen Parametern.

In der Studie von Lakshmanan et al. wurden 171 invasive Adenokarzinome der Mamma und sieben Normalgewebe der Brust auf eine MUC16-Expression untersucht. Im Normalgewebe zeigte sich keine MUC16-Expression, wohingegen sich 93 (54 %) der Tumoren MUC16-positiv zeigten. Es konnte zudem eine signifikante Assoziation zwischen erhöhter MUC16-Expression und fortgeschrittenem Tumorstadium nachgewiesen werden ($p = 0.03$).

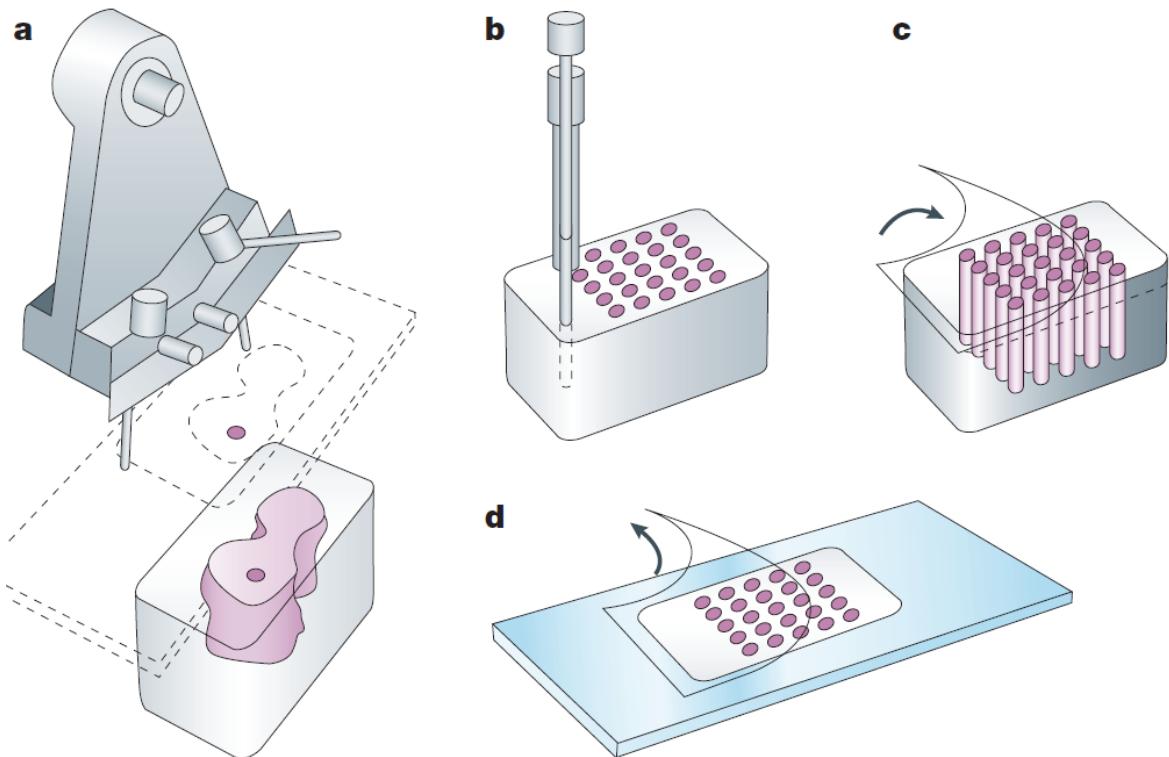
Ziel der Studie

Angesichts dieser kontroversen Datenlage hatten wir uns für diese Studie zum Ziel gesetzt, an einem im Vergleich zur bisherigen Literatur deutlich größeren Patientenkollektiv ($n = 1545$) die mögliche prognostische Bedeutung der CA125-Expression beim Mammakarzinom zu klären.

3 Material und Methoden

3.1 Tissue-Microarray-Technik

Die Tissue-Microarray-Technik ist ein Verfahren, welches 1998 erstmalig von Kononen et al. beschrieben worden war (Kononen et al. 1998). Die Methode wurde von den Arbeitsgruppen von Olli Kallioniemi (damals National Health Genome Research Institute, NHGRI, Bethesda, USA) und Guido Sauter (damals Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Schweiz) entwickelt. Das Verfahren erlaubt gleichzeitig die Untersuchung von hunderten von Gewebeproben auf einem einzigen Schnitt. Dies führt zu einer dramatischen Beschleunigung von molekularen Untersuchungen, welche *in situ*-Methoden verwenden wie beispielsweise Immunhistochemie oder Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung bei gleichzeitiger markanter Senkung der dafür benötigten Kosten. Bei der Herstellung von Tissue-Microarrays werden zunächst zylindrische Gewebsfragmente (Durchmesser 0,6 mm) aus geeigneten tumorhaltigen Paraffinblöcken herausgestanzt und dann an exakt definierten Stellen in vorgefertigte Löcher eines Empfängerblockes eingebracht. In einen typischen UKE-TMA-Empfängerblock werden mehr als 600 Zylinder eingebracht, wobei neben Tumorgewebe auch Kontrollgewebe verwendet werden. Die hierfür verwendete Struktur des TMA-Blocks beinhaltet sechs Sektoren (bezeichnet mit Großbuchstaben A-F). Jeder Sektor besteht aus maximal neun Zeilen (bezeichnet mit 1 – 9) und einer variablen Zahl von Spalten (maximal 17 Spalten), bezeichnet mit Kleinbuchstaben. Die typische TMA-Struktur ist schematisch in Abbildung 7 dargestellt. Ein wesentlicher Vorteil der TMA-Methode liegt in seiner Konformität mit allen Bestimmungen des Datenschutzes. Biopsienummern, welche theoretisch nach Hacken des Pathologie-Informationssystems einen Zugriff auf Patientennamen erlauben könnten, werden nur für die Herstellungsphase von TMAs benötigt. Wenn der TMA hergestellt ist, können die Gewebepartikel auf dem TMA-Schnitt über das Koordinatensystem direkt mit klinischen und molekularen Daten verbunden werden. Die ursprünglich verwendeten Biopsienummern können dann ausgeblendet (Pseudonymisierung) oder definitiv gelöscht werden (Anonymisierung). Ein Beispiel für ein vereinfachtes Daten-File eines Mammakarzinom-TMAs nach Anonymisierung ist in Tabelle 10 dargestellt.



- a) zylindrische Gewebefragmente werden mithilfe eines Arrayers aus einem Paraffinblock gestanzt
- b) Gewebefragmente werden in vorgefertigte Löcher eines leeren Paraffinblocks übertragen
- c) Anfertigung von TMA-Schnitten mithilfe eines Mikrotoms oder eines Klebestreifensystems
- d) Übertragung eines TMA-Schnittes auf einen Objektträger

Abbildung 6: TMA-Herstellung (Sauter et al. 2003)

Tabelle 10: Daten-File eines Mammakarzinom-TMAs nach Anonymisierung

Tabelle 10: Daten-File eines Mammakarzinom-TMAs nach Anonymisierung														
TMA-Block	Lokali-sation	Histo- logie	pT	pN	M	Grad	Rezidiv	Ki67 (%)	HER2	ER	PR	OP.- Datum, Therapie	CA125 INT	CA125 neg/pos
A	A 1a	NST	1	0	/	2	/					0		neg
A	A 1b	inv-lob	1	0	/	2	/					2		pos
A	A 1c	NST	1	0	/	2	/	17	pos	neg	neg	0		neg
A	A 1d	NST	1	0	nein	2	nein	2	neg	pos	pos	1		pos
A	A 1e	inv.- lob	2	1	nein	2	nein					4		
A	A 1f	NST	1	0	nein	2	nein	6	neg	pos	pos	0		neg
A	A 1g	NST	1	0	nein	2	nein	8	neg	pos	neg	0		neg
A	A 1h	NST	2	0	/	2	/	10	neg	pos	neg	0		neg
A	A 1i	NST	2	3	ja	2	ja	20	pos	pos	pos	4		
...														

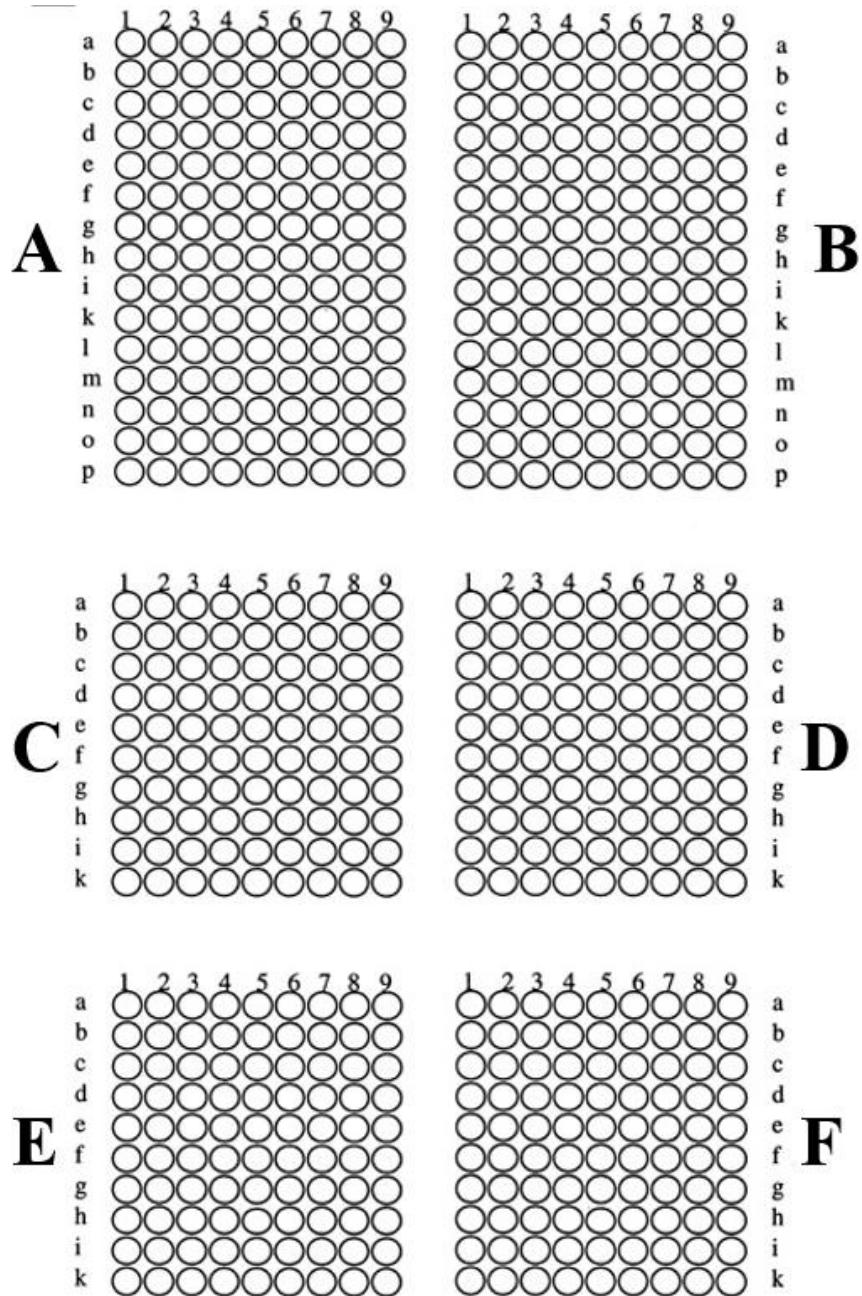


Abbildung 7: TMA-Struktur

3.2 Patientenkollektiv

Die Zusammensetzung des für die Studie verwendeten Kollektivs ist in Tabelle 11 dargestellt. Die Gewebeproben stammen aus dem Institut für Pathologie am Klinikum Osnabrück.

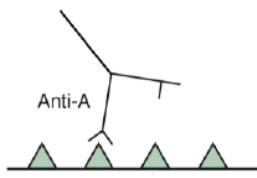
Tabelle 11: Patientinnenkollektiv

Tabelle 11: Patientinnenkollektiv		
Anzahl Gesamtkollektiv	n = 1545	
Patientinnenalter	24 – 98 Jahre	
OP-Datum	01.2007 – 04.2012	
Präoperativ erhaltene Therapie	n = 56	
	n	
alle Tumoren	1545	
Phänotyp	NST lobulär andere	1265 171 68
pT	pT1 pT2 pT3-4	780 560 140
Grading	G1 G2 G3	234 829 474
pN	pN0 pN1 pN2	685 288 98

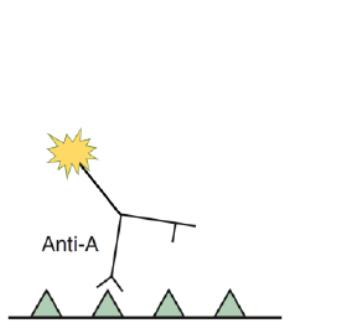
	pN3	82
Fernmetastasen	pM0	279
	pM1	145
HER2	negativ	1096
	positiv	37
ER	negativ	255
	positiv	895
PR	negativ	505
	positiv	719
triple-negativ	ja	932
	nein	174

3.3 Immunhistologie

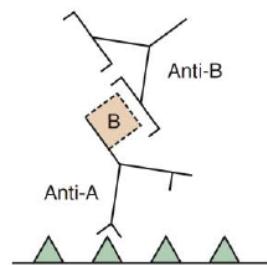
Die Immunhistochemie ist eine Methode zur Visualisierung von spezifischen Proteinen an Gewebeschnitten. Das wesentlichste Reagenz zur Darstellung von Proteinen sind Antikörper, welche sich gegen das interessierende Protein richten. Diagnostische Antikörper werden typischerweise durch die Impfung von Labortieren mit dem Zielprotein hergestellt, wobei Mäuse, Ratten oder Kaninchen in erster Linie zum Einsatz gelangen. Die Antikörper sind selbst farblos und somit nach erfolgreicher Bindung an ein Gewebe nicht erkennbar. Die Antikörperbindung muss über ein komplexes Detektionssystem visualisiert werden, bei dem primär Antikörper gegen Immunglobuline des für die Antikörperherstellung verwendeten Tiers zur Anwendung kommen (Taylor et al. 2006). Das Prinzip der Visualisierung von Antikörpern ist in Abbildung 8 dargestellt.



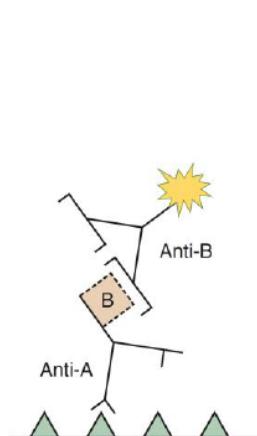
Anti-A-Antikörper bindet spezifisch an Antigen A des Gewebes. Visualisierung dieser Antigen-Antikörper-Bindung mittels verschiedener Detektionssystem möglich (s. I und II)



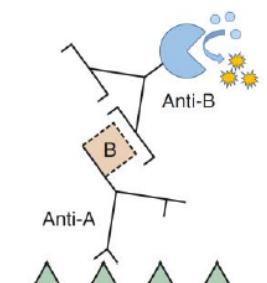
I) Direkt konjugierter Antikörper. Antikörper-A erkennt Antigen A. Bindung wird durch direkt an Antikörper-A gekoppelte Methode (z.B. Fluoreszenzfarbstoff) sichtbar gemacht.



II) Detektionssystem in Form eines sekundären Antikörpers Antikörper-B. Antikörper-B ist gegen den ersten Antikörper-A (primärer Antikörper) gerichtet und z.B. direkt mit Farbstoff markiert (a) oder an Enzyme gekoppelt (b).



(a) Sekundärer Antikörper direkt farbmarkiert, z.B. mittels Fluoreszenzfarbstoff



(b) Umwandlung von zuerst farbloser Substrat-Lösung in farbige Produkte mittels Enzymgekoppeltem sekundärem Antikörper-B

Abbildung 8: Antikörper-Visualisierung. Veränderte Darstellung nach: (Taylor 1994)

3.4 CA125 Immunhistochemie

Für die Immunfärbung wurde zunächst ein 2,5 µm dicker Schnitt von jedem der vier für die Studie verwendeten TMA-Blöcke hergestellt und innerhalb von drei Arbeitstagen für die immunhistochemische Färbung verwendet. Das Färbeprotokoll ist im Folgenden stichpunktartig dargestellt.

FÄRBEPROTOKOLL

I. Vorbereitung der Objektträger

1. Schnitte über Nacht bei 60 °C im Brutschrank „backen“
2. Entparaffinierung der Schnitte:
 - Schnitte in Xylol 10 Min.
 - absteigende Alkoholreihe bis A.dest

II. Vorbehandlung

1. Schnitte in entsprechendem TEC Puffer (pH9) autoklavieren 5 Min. 121 °C
2. A. dest 2x kurz spülen
3. TBST-Puffer 1x 5 Min. spülen

III. Peroxidase Block

1. Schnitte in der feuchten Kammer auslegen
2. Peroxidase Blocking Solution (#S2023) RTU 10 Min.
3. TBST-Puffer 2x 5 Min. spülen

IV. Antikörper Inkubation

1. verdünnter Antikörper (Verdünnung 1:150) 1 Std. bei 37 °C
2. TBST-Puffer 2x 5 Min. spülen
3. EnVision mouse/rabbit (#K5007) 30 Min. bei 37 °C
4. TBST-Puffer 2x 5 Min. spülen

V. Chromogen

- | | |
|--|------------------------|
| 1. DAB-Chromogen (#K5007) | 10 Min. Raumtemperatur |
| 2. A. dest. spülen | |
| 3. Hämalun | 3 Min. |
| 4. Bläuen (Leitungswasser) | 5 Min. |
| 5. aufsteigende Alkoholreihe bis Xylol | |
| 6. Eindecken | |

Die Bewertung der Färbungen erfolgte durch eine Patholog.in, welcher für jeder Tumorprobe den prozentualen Anteil der positiv-gefärbten Tumorzellen und die Färbeintensität (auf einer Skala von 1 – 3) einschätzte. Aus dem prozentualen Anteil positiver Tumorzellen und der Färbeintensität wurde nach einem etablierten Verfahren eine Klassifizierung in negativ, schwach positiv, mäßig stark positiv und stark positiv durchgeführt. Die entsprechenden Kriterien für die Einteilung sind in Tabelle 12 und 13 dargestellt.

Tabelle 12: Klassifizierung der Färbeintensität

Tabelle 12: Klassifizierung der Färbeintensität	
Intensität	Anfärbung
0	keine
1+	schwach
2+	mäßig
3+	stark

Tabelle 13: Bewertungs-Score der IHC CA125-Färbung in Abhängigkeit von Farbintensität und Prozent der angefärbten Tumorzellen

Tabelle 13: Bewertungs-Score der IHC CA125-Färbung in Abhängigkeit von Farbintensität und Prozent der angefärbten Tumorzellen	
Score	Intensität/Prozent
negativ	0 / 0
schwach	1+ / ≤ 70
	2+ / ≤ 30
moderat	1+ / > 70
	2+ / $> 30 \leq 70$
	3+ / ≤ 30
stark	2+ / > 70
	3+ / > 30

3.5 Statistische Auswertung

Um die Assoziation von CA125 und verschiedenen klinisch-pathologischen Parametern zu untersuchen, wurden Mehrfelder-Tabellen angefertigt und mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Für das Gesamtüberleben wurden Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Unterschiede hierin wurden mittels Log-Rank-Test untersucht. Mittels Cox-Regressionsanalysen wurde auf Unabhängigkeit und Signifikanz zwischen pathologischen, molekularen und klinischen Variablen untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Immunhistochemischer CA125-Status

Es wurden insgesamt 1545 Mammakarzinome immunhistochemisch auf ihren CA125-Status untersucht. Bei 152 Gewebeproben war die immunhistochemische Auswertung aufgrund von fehlendem Gewebe oder unzureichendem Tumorgewebe im Gewebezylinder nicht möglich. In 1393 (90,2 %) Fällen konnte der CA125-Status mittels Immunhistochemie ermittelt werden. Hierbei zeigte sich in 907 (65,1 %) Fällen keine CA125-Färbung (CA125-negativ). In den restlichen 486 (34,9 %) Tumoren konnte eine CA125-Färbung nachgewiesen werden (CA125-positiv), welche in 405 (29,1 %) Fällen als schwach und in jeweils 2,9 % der Fälle als moderat beziehungsweise stark eingestuft wurde. Repräsentative Beispiele der immunhistochemischen Färbungen finden sich in Abbildung 9.

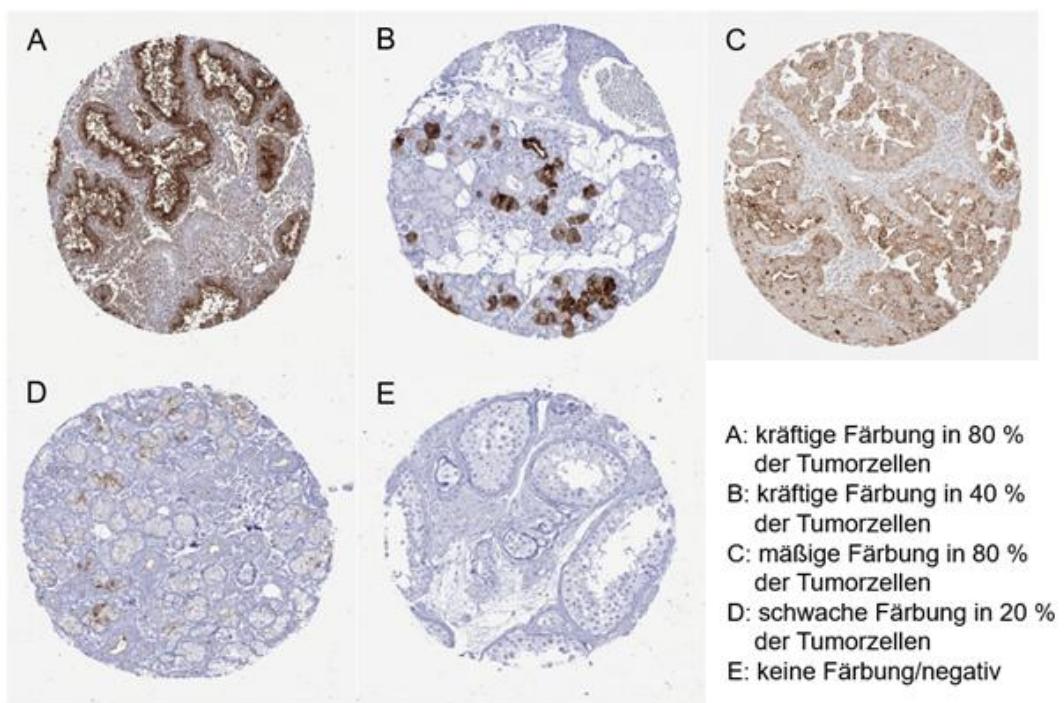


Abbildung 9: CA125-IHC-Färbebeispiele

4.2 CA125-Status und Tumorphänotyp

Es zeigte sich keine signifikante Assoziation des CA125-Status mit den verschiedenen histologischen Subtypen (Tabelle 14). Es fand sich hingegen eine signifikante Assoziation des CA125-Status mit dem BRE-Grad ($p = 0,0253$), dem Östrogenrezeptorstatus (ER, $p < 0,0001$) und triple-negativen Mammakarzinomen ($p < 0,0001$). Mit ungünstigerem BRE-Grad zeigte ein geringer Anteil an Tumoren eine positive CA125-Färbung. Mammakarzinome mit einem negativen ER-Status zeigten ebenso wie triple-negative Mammakarzinome signifikant häufiger einen positiven CA125-Status. Keine signifikante Assoziation zeigte sich hingegen bezüglich des CA125-Status und des Tumorstadiums sowie dem Nodal- und Metastasenstatus. Auch der Progesteron- (PR-) und HER2-Status war nicht signifikant mit dem CA125-Status assoziiert. Allerdings zeigten Mammakarzinome mit einem negativen PR-Status tendenziell eher einen positiven CA125-Status.

Tabelle 14: CA125 und Tumorphänotyp

Tabelle 14: CA125 und Tumorphänotyp								
		n auf TMA	n	negativ	schwach	moderat	stark	p-Wert
Alle Tumoren		1545	1393	65.1	29.1	2.9	2.9	
Phänotyp	NST	1265	1155	64.1	30.4	2.7	2.9	
	lobulär	171	144	72.2	22.2	2.8	2.8	0.2251
	andere	68	56	60.7	26.8	5.4	7.1	
pT	pT1	780	693	64.1	29.0	2.9	4.0	
	pT2	560	519	64.7	29.9	3.5	1.9	0.0968
	pT3-4	140	125	74.4	22.4	1.6	1.6	
Grading	G1	234	209	58.9	34.9	3.8	2.4	
	G2	829	746	69.3	25.9	2.4	2.4	0.0253
	G3	474	433	61.2	31.4	3.2	4.2	
pN	pN0	685	595	65.2	28.4	3.2	3.2	
	pN1	288	268	67.5	28.0	1.5	3.0	
	pN2	98	89	57.3	31.5	5.6	5.6	0.2134
	pN3	82	71	77.5	19.7	1.4	1.4	
Fernmetastasen	pM0	279	221	68.8	25.3	2.3	3.6	
	pM1	145	131	68.7	29.0	1.5	0.8	0.2853
HER2	negativ	1096	1069	62.9	31.1	3.1	3.0	0.7596

	positiv	37	132	67.4	27.3	3.0	2.3	
ER	negativ	255	246	48.4	38.2	6.5	6.9	<0.0001
	positiv	895	878	66.9	28.9	2.3	1.9	
PR	negativ	505	486	61.1	30.5	4.5	3.9	0.0674
	positiv	719	706	64.7	30.5	2.1	2.7	
triple-negativ	ja	932	915	65.9	29.5	2.6	2.0	<0.0001
	nein	174	167	43.1	41.9	6.6	8.4	

Bei der Analyse der Subgruppe der Mammakarzinome NST war der CA125-Status ebenfalls signifikant assoziiert mit dem Östrogenrezeptorstatus (ER, $p < 0,0001$) und triple-negativen Mammakarzinomen ($p < 0,0001$). Mammakarzinome mit einem negativen ER-Status und triple-negative Mammakarzinome zeigten somit auch in dieser Analyse signifikant häufiger einen positiven CA125-Status (Tabelle 15). Keine signifikante Assoziation des CA125-Status zeigte sich in der NST-Subgruppe bezüglich des Tumorstadiums, BRE-Grads, Nodal- und Metastasenstatus sowie dem HER2- und PR-Status.

Tabelle 15: CA125 und NST

Tabelle 15: CA125 und NST						
IHC-Färbung						
	n	negativ	schwach	moderat	stark	p-Wert
alle NST-Tumoren	1155	64.1	30.4	2.7	2.9	
pT	pT1	601	64.4	29.0	2.8	3.8
	pT2	422	62.6	32.5	3.1	1.9 0.3868
	pT3-4	85	69.4	27.1	1.2	2.4
Grading	G1	181	58.0	35.4	4.4	2.2
	G2	586	67.2	28.2	2.2	2.4 0.1726
	G3	387	62.0	31.5	2.6	3.9
pN	pN0	595	65.2	28.4	3.2	3.2
	pN1	268	67.5	28.0	1.5	3.0 0.2134
	pN2	89	57.3	31.5	5.6	5.6
	pN3	71	77.5	19.7	1.4	1.4
Fernmetastasen	pM0	184	69.6	25.0	2.2	3.3 0.3711
	pM1	111	67.6	30.6	0.9	0.9
HER2	negativ	897	61.3	32.7	3.0	3.0 0.5514
	positiv	122	68.0	27.0	2.5	2.5
ER	negativ	211	47.9	39.3	5.7	7.1

	positiv	754	64.9	30.9	2.4	1.9	< 0.0001
PR	negativ	409	59.7	32.3	4.2	3.9	0.1821
	positiv	604	63.6	31.6	2.3	2.5	
triple-negativ	nein	793	64.2	31.1	2.6	2.0	< 0.0001
	ja	141	42.6	43.3	5.7	8.5	

4.3 CA125-Status und Patientenprognose

Als klinischer Endpunkt diente in dieser Analyse die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Die Assoziation des CA125-Status wurde mittels Kaplan-Meyer-Kurve dargestellt und die Signifikanz mittels Log-Rank-Test geprüft. Es erfolgten Analysen sowohl unter Berücksichtigung aller Mammakarzinome als auch in der Untergruppe der Tumoren ohne speziellen Typ (NST). Sowohl bei der Analyse aller Mammakarzinome als auch bei der Analyse der NST war der CA125-Status nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Für die erste Analyse wurden die Tumoren je nach immunhistochemischer Anfärbbarkeit in die vier Gruppen negative, schwache, moderate und starke CA125-Färbung eingeteilt. Diese zeigten sowohl bei Betrachtung aller Mammakarzinome als auch bei der alleinigen Analyse der NST-Mammakarzinome keine signifikante Assoziation zu der Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,5454$ bzw. $p = 0,5727$).

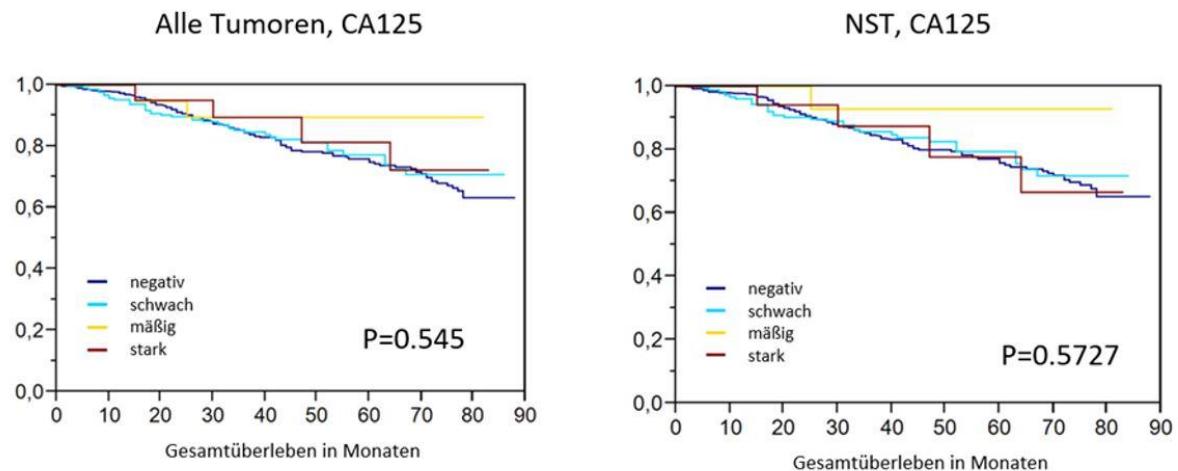


Abbildung 10: CA125 und Gesamtüberleben

Um zu klären, ob eine Vereinfachung der CA125-Gruppen auf zwei möglicherweise zu einem statistisch signifikanten Ergebnis führen würde, wurden zwei verschiedene weitere statistische Untersuchungen durchgeführt. Diese beinhalteten eine Gegenüberstellung der Tumoren mit negativer oder schwacher CA125-Immunfärbung versus Tumoren mit mäßig starker oder starker Anfärbung und zum einen der Vergleich der CA125 negativen Tumoren versus aller Tumoren, bei denen zumindest eine schwache CA125-Immunreakтивität nachweisbar war.

Die Prognoseanalyse für die Gruppen negativ/schwach versus mäßig/stark CA125-positiv ist in der Abbildung 11 für alle Tumoren und für die Untergruppe der Mammakarzinome NST dargestellt. Die Darstellungen ergaben trotz einer leichten Tendenz zur günstigeren Prognose bei den Tumoren mit starker Expression weder für alle Tumoren ($p = 0,2144$) noch für die Mammakarzinome NST ($p = 0,3706$) einen statistisch signifikanten Unterschied.

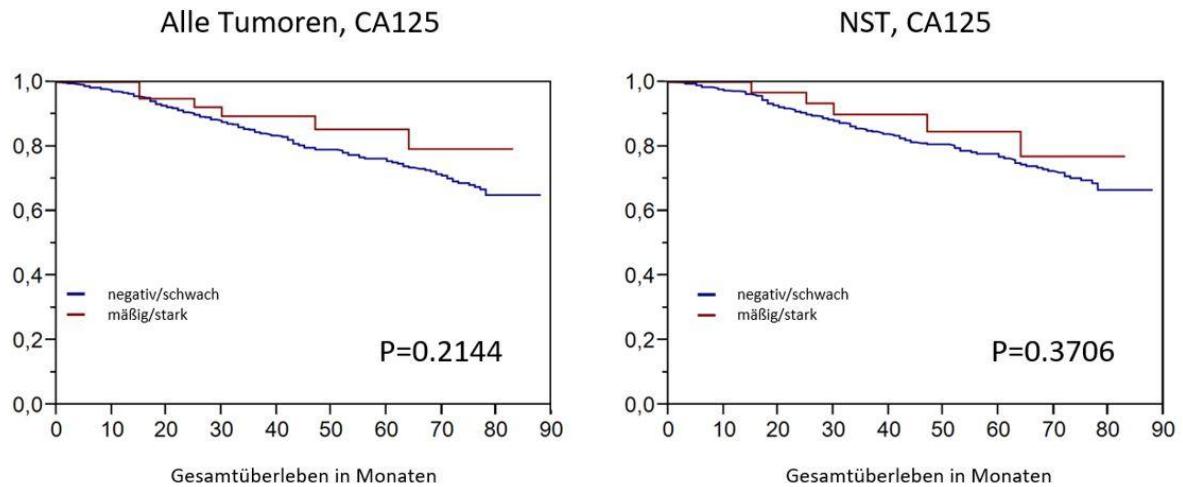


Abbildung 11: CA125 und Gesamtüberleben (negativ/schwach vs. mäßig/stark)

Die entsprechenden Befunde für die Unterscheidung der negativen Tumoren versus die Tumoren mit zumindest geringgradiger CA125-Immunfärbung sind in der Abbildung dargestellt. Die Darstellungen zeigen weder für alle Karzinome ($p = 0,3452$) noch für die Mammakarzinome NST ($p = 0,4438$) statistisch signifikante Unterschiede.

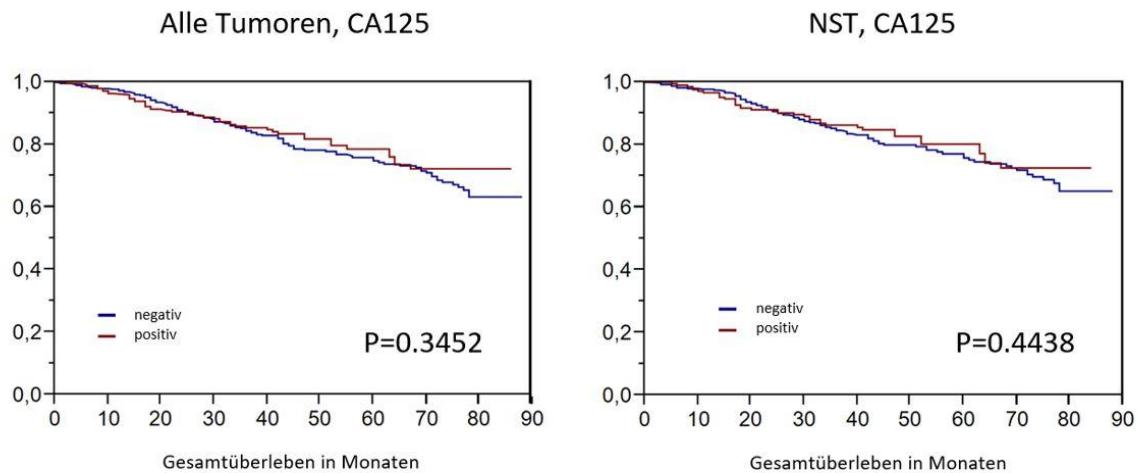


Abbildung 12: CA125 und Gesamtüberleben (negativ vs. positiv)

5 Diskussion

Die erfolgreiche immunhistochemische Untersuchung von 1540 Mammakarzinomen, darunter 1155 Mammakarzinome vom nicht speziellen Typ, NST, ergab eine Positivitätsrate von 34,9 % (alle Tumoren) bzw. 35,9 % (nur NST-Tumoren). Da die meisten CA125-positiven Tumoren aber lediglich eine schwache Positivität aufwiesen (29,1 % bei allen Tumoren/ 30,4 % bei NST-Tumoren) bestand nur bei wenigen Karzinomen eine eindeutige Überexpression im Vergleich zum normalen Mammagewebe. Bei normalen Mammagewebe hatte unsere immunhistochemische Untersuchung ebenfalls in einem Fall eine schwache Anfärbung ergeben.

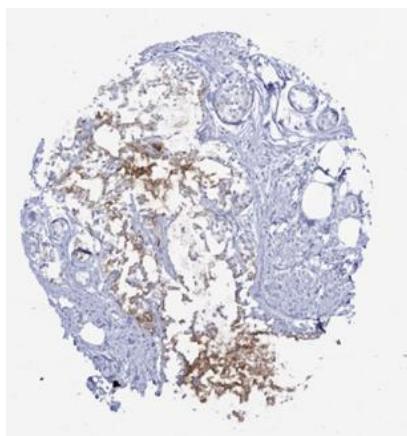


Abbildung 13: CA125-IHC-Färbung normales Brustgewebe

Nur zwei Studien hatten bereits früher eine immunhistochemische Analyse der CA125-Expression bei Mammakarzinomen durchgeführt (Lakshmanan et al. 2012, Ogmundsdottir et al. 1996). Lakshmanan et al. hatten in ihrer Studie an 171 Mammakarzinomen eine Positivitätsrate von 54 % gefunden, genauere Daten zum verwendeten Antikörper, den angewendeten Inkubationszeiten und -temperaturen sind nicht aufgeführt (Lakshmanan et al. 2012). Ogmundsdottir et al. hatten in ihrer Studie zwei Antikörper M2 und M11 jeweils in einer Verdünnung von 1:1000 angewendet und die Schnitte über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert. Es zeigte sich insgesamt eine Positivitätsrate von 63,8 % in einem Kollektiv von 48 Tumoren (M2- und M11-positiv 46,8 %, nur M2-positiv 6,4 %, nur M11-positiv 10,6 %). Kriterien für die Beurteilung positiver Fälle waren eine deutliche Färbung von M2 oder M11 (Ogmundsdottir et al. 1996). Die in unserer Studie deutlich niedrigere

Positivitätsrate als in den beiden vorangegangenen Studien kann durchaus durch Unterschiede bei der Wahl von Antikörper, Inkubationsbedingungen und Auswertekriterien erklärt werden. Die von uns gewählten Bedingungen und Auswertekriterien waren Antikörper CA-125 der Firma GenomeMe, Bestellnummer IHC125-100, Klon IHC125, Spezies: mouse, Inkubationszeit 60 Minuten, Inkubationstemperatur 37 °C, Auswertekriterien basierend auf prozentualen Anteil positiver Tumorzellen und Färbeintensität. Es ist allgemein bekannt, dass gerade bei Proteinen, welche häufig immunhistochemisch untersucht worden sind, die publizierten Positivitätsraten immunhistochemischer Studien erheblich variieren. Beispielsweise variiert die in der Literatur zu findende Positivitätsrate beim Mammakarzinom für Östrogenrezeptor von 66 bis 84 % (Allison et al. 2020, Harvey et al. 1999, Knoop et al. 2001), Progesteronrezeptor von 43 bis 59 % (Nadji et al. 2005, Mohsin et al. 2004, Knoop et al. 2001, Rakha et al. 2007), HER2 von 9 bis 44 % (Knoop et al. 2001, Barnes et al. 1988, Rosen et al. 1995), E-Cadherin von 0 bis 16 % in lobulären und 96 bis 100 % in NST-Karzinomen (Singhai et al. 2011, Acs et al. 2001, Moll et al. 1993, De Leeuw et al. 1997).

Die potenzielle Bedeutung der CA125-Expression beim Mammakarzinom bzw. deren immunhistochemischer Quantifizierung liegt in den Anwendungen als serologischer Verlaufsparameter, prognostischer oder prädiktiver Marker oder als Therapieziel.

Generell liegt die klinische Relevanz von CA125 in erster Linie in der serologischen und nicht in der immunhistochemischen Untersuchung. CA125 wird seit mehr als 30 Jahren sowohl als Früherkennungsmarker als auch als Verlaufsparameter bei verschiedenen Tumoren angewendet, insbesondere beim Ovarialkarzinom (Schmidt 2011). Bei diesem Tumortyp wurde CA 19-9 bis vor wenigen Jahren als Marker vor allem für muzinöse Ovarialkarzinome empfohlen (Kelly et al. 2010, Yabushita et al. 1989, Cho and Kyung 2014, Santotoribio et al. 2016). Neuere Studien konnten jedoch keinen Zusatznutzen einer serologischen Bestimmung von CA 19-9 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Adnexbefunden zeigen (Sagi-Dain et al. 2015, Gramellini et al. 2001, Bozkurt et al. 2013). Zudem wurden erhöhte Serumlevel von CA 19-9 auch in mehreren benignen Ovarialbefunden beschrieben wie bei Dermoidzysten (Dede et al. 2006) und auch bei Endometriomen (Harada et al. 2002).

Studien haben gezeigt, dass seröse Ovarialkarzinome stärker als muzinöse Ovarialkarzinome mit erhöhten CA125-Serumwerten assoziiert sind (Høgdall et al. 2007). Es zeigte sich auch eine Abhängigkeit von CA125-Serumwerten mit dem FIGO-Stadium, wobei höhere Tumorstadien häufiger mit hohen CA125-Serumwerten assoziiert waren (50 % bei FIGO I, 90 % bei FIGO II, 92 % bei FIGO III, 94 % bei FIGO IV) (Medeiros et al. 2009). Ein Screening mittels CA125-Bestimmung zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms wird aber auch in der Leitlinie nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft 2022). Mehrere Studien haben die CA125-Serumbestimmung als Diagnosemarker für Rezidive untersucht, wobei diese zu dem Ergebnis kommen, dass 80 – 90 % aller Rezidive durch körperliche Untersuchung und serologische CA125 Bestimmung erkannt werden können (van der Burg et al. 1990, Marcus et al. 2014). In der randomisierten Studie von Rustin et al. zeigte sich jedoch, dass eine frühzeitig initiierte Therapie aufgrund eines CA125-Anstiegs keinen Überlebensvorteil erzielen konnte, zudem zeigte sich gleichzeitig eine Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund einer höheren Gesamtzahl an Chemotherapiezyklen (Rustin et al. 2010). So wird in der Leitlinie der routinemäßige Einsatz der CA125-Serumbestimmung auch in der Nachsorge nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft 2022).

CA125 hat vor allem Bedeutung im Rahmen des Therapiemonitorings (Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft 2022). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass CA125 hilfreich als Marker für das Ansprechen auf eine First-line Chemotherapie ist. Sinkende Serumwerte zeigten sich prädiktiv für ein Ansprechen auf die Therapie, während steigende Werte eine Assoziation mit Tumorrezipiden und schlechterem Überleben aufweisen (Rustin et al. 1996, Santillan et al. 2005, Rustin et al. 2001a, Tuxen et al. 2001, Markman et al. 2006, Gupta and Lis 2009).

Auch bei anderen Tumorarten wurde die serologische CA125-Bestimmung häufig angewendet, z.B. beim cholangiozellulären Karzinom (Chen et al. 2002, Fang et al. 2019, Xu et al. 2021), beim Pankreaskarzinom (Liu et al. 2016, Motoo et al. 2023) und bei kolorektalen Karzinomen als Marker einer Peritonealkarzinose oder zur Diagnose von Ovarialmetastasen (Lewis et al. 2007, Huang et al. 2016, Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft 2019). Die Menge von

serologisch nachweisbarem CA125-Protein ist abhängig von der Menge des im Tumor gebildeten CA125-Proteins, der Ausscheidungsrate bzw. Verfallsrate von Tumorzellen, welche zu einer Freisetzung von CA125 in das Blut führen und auch von der im Patienten befindlichen Gesamttumormenge (Beck et al. 1998, Ginath et al. 2002). Verschiedene Studien haben die Frage untersucht, inwieweit die immunhistochemische Nachweisbarkeit von CA125 im Karzinomgewebe die Nutzbarkeit von CA125 als serologischer Verlaufsparameter beeinflusst. Die wichtigsten diesbezüglichen Studien beim Pankreas- und Ovarialkarzinom sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Studien zeigen ein uneinheitliches Bild.

Tabelle 16: Studien zur Korrelation von CA125-Immunhistochemiefärbung mit CA125-Serumerhöhung

Tabelle 16: Studien zur Korrelation von CA125-Immunhistochemiefärbung mit CA125-Serumerhöhung		
	n	Korrelation
Ovarialkarzinome		IHC-Färbung – erhöhte Serumwerte
(De la Cuesta et al. 1999)	50	ja ($p < 0.005$)
(Leake et al. 1994)	40	ja (100 % bei serösen Ovarialtumoren) Keine Korrelation bei muzinösen Ovarialtumoren
(Breitenrecker et al. 1989)	35	ja, jedoch auch positive IHC-Färbung mit normalem Serumwert (1 Fall)
(Menczer 2003)	11	nein
(But 2003)	50	schwach
(Tholander et al. 1992)	112	ja (bei invasiv epithelialen Ovarialkarzinomen)
(Fukazawa et al. 1988)	54	ja (bei serösen Ovarialkarzinomen)

(Maughan et al. 1988)	41	uneinheitlich
(Dietel et al. 1986)	40	ja, jedoch auch positive IHC-Färbung mit normalem Serumwert (2 Fälle)
(Motoyama et al. 1990)	204	nein
(Gundogdu et al. 2011)	55	ja
(Rosen et al. 2005)	296	ja
(Das et al. 2014)	50	ja
(Høgdall et al. 2007)	778	ja
(Devan et al. 2013)	100	ja, jedoch auch hohe Serumwerte ohne IHC-Färbung (insgesamt 10 Fälle, 8 davon muzinöse Ovarialtumoren)
(Fuith et al. 1987)	105	k.A.
(Arps et al. 1987)	40	ja
Pankreaskarzinome		
(Dietel et al. 1986)	34	ja, jedoch auch erhöhte Serumwerte ohne IHC-Färbung (2 Fälle)
(Motoyama et al. 1990)	17	nein
(Arps et al. 1987)	34	ja
bei signifikanten Assoziationen wurde der p-Wert angegeben		

Insgesamt gibt es keine eindeutig gesicherten Hinweise darauf, dass der immunhistochemische Nachweis einer kräftigen CA125-Expression im Tumorgewebe die klinische Anwendbarkeit der CA125-Serologie für die Verlaufskontrolle von Patienten eindeutig belegt. Da die Rate von mäßig und stark positiven CA125-positiven Mammakarzinomen in unserer Kohorte auch gering war (< 6 %) ergeben sich somit keinerlei Hinweise darauf, dass die CA125-Messung im Serum für eine signifikante Menge von Mammakarzinomen eine klinische Option darstellen könnte. Serologische Verlaufsparameter für das Ansprechen von Mammakarzinomen auf Chemotherapien wären wünschenswert, denn im Gegensatz zu anderen Tumorarten sind die Optionen diesbezüglich beim Mammakarzinom gering.

Studien, welche die serologischen Marker CEA und CA 15-3 zur Verlaufskontrolle beim Mammakarzinom verwendet haben, lieferten insgesamt enttäuschende Ergebnisse. CEA and CA 15-3 sind Serumtumormarker beim Mammakarzinom und es gibt Studien, die den Zusatznutzen dieser Serummarker als Verlaufsparameter zum Monitoring des Therapieansprechens und zur frühzeitigen Diagnose von Rezidiven oder Metastasen aufzeigen (al-Jarallah et al. 1993, Hou et al. 1999, Molina et al. 1995, Shao et al. 2015, Lumachi et al. 2000, Tormey et al. 1977, Falkson et al. 1978, Haagensen et al. 1978, Lokich et al. 1978). Ein großer Nachteil ist die mangelnde Sensitivität, vor allem für kleine Tumoren, sowie die mangelnde Spezifität (Kabel 2017, Hou et al. 1999, Safi et al. 1991, Loprinzi et al. 1986). So resümieren Guadagni et al. beispielsweise in ihrer Studie, dass die CEA-Serumbestimmung beim Mammakarzinom für die Verlaufskontrolle eine ineffektive und kostenintensive Methode ohne Zusatznutzen darstellt (Guadagni et al. 2001). Gemäß den aktuellen Empfehlung der AGO ist eine routinemäßige Bestimmung der Serumtumormarker in der Nachsorge bei asymptomatischen Patientinnen nicht angezeigt und sollte nur bei auftretender Symptomatik und Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen erfolgen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2024).

Unsere Daten ergeben auch keinerlei Anhaltspunkte auf eine prognostische Bedeutung der CA125-Expression in Mammakarzinomen. Dieser Befund passt auch zu den Ergebnissen von Ogmundsdottir et al (Ogmundsdottir et al. 1996). Auch in dieser Studie waren keine eindeutigen Zusammenhänge mit den

Patientenverlauf gefunden worden, während Lakshmanan et al. eine signifikante Assoziation zwischen erhöhter MUC16-Expression und fortgeschrittenem Tumorstadium aufzeigte ($p = 0.03$) (Lakshmanan et al. 2012). Gegen eine Beziehung von CA125-Expression und der Aggressivität von Mammakarzinomen spricht insbesondere der fehlende Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der CA125-Expression und histologischem Malignitätsparametern wie Differenzierungsgrad, pT-Stadium oder Nodalstatus. Da diese Parameter beim Mammakarzinom meist vor der Anwendung von Chemotherapeutika bestimmt werden, ist die Beziehung zwischen molekularen Parametern und diesen Markern unabhängig von möglichen Therapieerfolgen. Andere molekulare Faktoren, welche früher, zu Zeiten als die medikamentösen Therapien beim Mammakarzinom weniger effizient waren, noch wichtige Prognosemarker waren, wie der HER2-Status oder Ki67-Labeling-Index sind heute in vielen Studien kaum mehr mit dem Patientenüberleben assoziiert. Der Grund hierfür liegt darin, dass rasch proliferierende Tumoren mit hohem Ki67-Labeling-Index besser von einer zytostatischen Chemotherapie profitieren als wenig proliferierende Tumoren mit geringem Ki67-Labeling-Index (Sullu et al. 2023). Auch die Prognose HER2-positiver Tumoren ist durch die Anwendung von gezielten Anti-HER2-Therapien, z.B. das Trastuzumab, in vielen Studien gleich gut oder sogar besser als die Prognose von HER2-negativen Tumoren (Swain et al. 2023). Das Fehlen von Anhaltspunkten für einen Zusammenhang zwischen CA125-Expression und Tumoraggressivität bei Mammakarzinomen passt auch zu einer Vielzahl von Daten, welche bei anderen Tumorarten erhoben wurden. Zahlreiche Autoren hatten die Beziehung zwischen immunhistochemischen oder serologischem CA125-Nachweis und Patientenprognose unter histopathologischen Malignitätsparametern bei Bronchialkarzinomen, Magentumoren, kolorektalen Tumoren, Pankreaskarzinomen, hepatzellulären Tumoren, Zervixkarzinomen, Ovarialkarzinomen und Endometriumtumoren untersucht. Die Ergebnisse der größten Studien zu diesen genannten Tumorarten sind in der Tabelle 17 dargestellt, zusammen mit den statistischen Beziehungen zu individuellen Prognose- oder Malignitätsparameter. Die Zusammenstellungen zeigen deutlich, dass die Evidenzlage für eine mögliche prognostische Bedeutung von CA125 bei diesen Tumorarten insgesamt spärlich ist.

Tabelle 17: CA125-Nachweis und Patientenprognose oder histopathologische Malignitätsparameter bei verschiedenen Tumoren

Tabelle 17: CA125-Nachweis und Patientenprognose oder histopathologische Malignitätsparameter bei verschiedenen Tumoren			
Paper	n	Korrelation mit CA125-Nachweis	IHC Serum (Cut-off-Wert U/ml)
Bronchialkarzinome			
(Clevers et al. 2021)	53	Tumorprogression unter PD-L1-Inhibitor-Therapie (+)	N/A
(Gaspar et al. 2003)	113	Rezidiv (+)	15
(Isaksson et al. 2017)	107	Rezidiv (+)	35
(Ma et al. 2011)	164		
(Picardo et al. 1996)	97	krankheits-freies Überleben ($p < 0.001$) (-)	x
(Picardo et al. 1994)	75	Zellatypien ($p < 0.001$) (+)	x
(Diez et al. 1995b)	122	Rezidiv (+)	x N/A
(Díez et al. 1996)	108	krankheitsfreies Überleben (-)	15
(Diez et al. 1995a)	95	Rezidiv (+)	15
(Yu et al. 2013)	481	krankheitsfreies Überleben ($p = 0.001$) (-), Gesamtüberleben ($p = 0.001$) (-)	35
(Cedrés et al. 2011)	277	Gesamtüberleben ($p = 0.03$) (-)	N/A
(Buccheri and Ferrigno 2002)	384	Überleben ($P=0.001$), LDH-Level, Pleuraerguss, Tumorgröße,	35

Lymphknotenmetastasen, Lebermetastasen (jeweils signifikant, +), Therapieansprechen (signifikant, -)				
(Molina et al. 1994)	189			N/A
(Ando et al. 2001)	112	Tumorstadium (+)		N/A
(Wang et al. 2020)	1746	Lebermetastasen ($p < 0.001$) (+)		53
(Pollán et al. 2003)	465	Tumogröße ($p = 0.035$) (+), schlechtes Grading ($p = 0.132$) (+), Prognose (-), Fernmetastasen (+)		15
(Salgia et al. 2001)	216	Tumogröße (signifikant) (+), Tumorstadium (+), Chemotherapie- Ansprechen (-)		N/A
(Hatzakis et al. 2002)	102	Tumorstadium (+), schlechtes Outcome (+)		N/A
(Chen et al. 2021a)	2654	Tumorstadium (+), Lymphknotenmetastasen ($p = 0.020$) (+), histologischer Subtyp, Rezidiv-freies Überleben ($p < 0.0001$) (-)		25
(Wang et al. 2016)	392	Tumorstadium (+)		40
				21
(Kimura et al. 1990)	95	Tumorstadium (+), Pleuraerguss (+), Aszites (+), histologischer Subtyp, Überleben ($p < 0.01$) (-)	20 ♂; 38 ♀	
(Yang et al. 2018)	633			35

(Chen et al. 2019)	185	Familiäre Bronchialtumoren ($p < 0.05$) (+), Tumorstadium ($p < 0.01$) (+), Fernmetastasen ($p = 0.0685$) (+)	
Magentumoren			
(Nakata et al. 1998)	384	Peritonealmetastasen (+)	35
(Emoto et al. 2012)	102	Medianes Überleben ($p < 0.001$) (-), Peritonealmetastasen (+), Aszites (+)	30
(Yang et al. 2014)	106		35
(He et al. 2013)	149		35
(Sun and Zhang 2014)	184	Gesamtüberleben (-), Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie ($p = 0.025$) (+)	20
(Kim et al. 2014)	1253		N/A
(Li et al. 2020b)	105	Gesamtüberleben ($p < 0.005$) (-)	35
(Kim et al. 2015)	679	Rezidiv (+), Operabilität (-)	37
(Huang et al. 2019)	344	Peritonealmetastasen (+)	N/A
(Hwang et al. 2004)	768	Peritonealmetastasen (+)	35
(Zhou et al. 2014)	1285	Peritonealmetastasen (signifikant) (+), 5-Jahres-Überleben ($p < 0.01$) (-)	35
(Feng et al. 2017)	587		35
(Ueda et al. 2024)	73	Peritonealmetastasen (+)	35
Colorektale Tumoren			

(Yang et al. 2011b)	80	Gesamtüberleben ($p = 0.016$) (-), Tumorstadium (+)	
(Björkman et al. 2021)	322	krankheitsspezifisches Überleben ($p < 0.001$) (-)	39
(Giessen-Jung et al. 2015)	472		N/A
(You et al. 2019)	735	Tumorstadium ($p < 0.05$) (+), Tumorlokalisation ($p < 0.05$), pathologischer Subtyp ($p < 0.05$), Lymphgefäßinvasion ($p < 0.05$) (+)	N/A
(Gao et al. 2018)	279	Lymphknotenmetastasen ($p < 0.05$) (+), schlechtes Grading ($p < 0.05$) (+), Tumorstadium ($p < 0.05$) (+)	35
(Omar et al. 1989a)	300		65
(Webb et al. 1995)	377	medianes Überleben ($p < 0.01$) (-)	35
(Yang et al. 2011a)	103	tumorfreies Überleben (-)	N/A.
(Huang et al. 2016)	1077	Peritonealmetastasen (+)	35
(Zhang et al. 2013a)	101	Lebermetastasen ($p = 0.001$) (+)	N/A
(Huang et al. 2022)	326	Blutgefäßinvasion (+), Tumorstadium (+), Lymphknotenmetastasen (+), schlechtes Grading (+), Peritonealmetastasen (+), Tumorlokalisation, geringer BMI (+), Albumin-Level (-), CEA (+), CA19-9 (+), tumorspezifisches Überleben, Gesamtüberleben ($p < 0.001$) (-)	35

(Hu et al. 2016)	164	Peritonealmetastasen (+), medianes Überleben ($p < 0.001$) (-)	35
Pankreastumoren			
(Liu et al. 2016)	521	Tumorstadium ($p < 0.001$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p < 0.001$) (+), Fernmetastasen ($p < 0.001$) (+), Gesamtüberleben ($p < 0.001$) (-), tumorfreies Überleben ($p < 0.001$) (-)	18,4
(Luo et al. 2013)	287	operative Resektabilität (-)	19,7
(Duraker et al. 2007)	123	operative Resektabilität (-)	35
(Gu et al. 2015)	52	Gesamtüberleben ($p = 0.0041$) (-)	35
(Xu et al. 2018)	804	Benefit einer adjuvanten Chemotherapie (+)	35
(Gong et al. 2023b)	75	Gesamtüberleben ($p = 0.027$) (-)	35
(Xu et al. 2017)	353	Gesamtüberleben/Rezidiv-freies Überleben ($p = 0.04$) (-)	35
(Liu et al. 2015a)	328	Fernmetastasen (+)	35
(Luo et al. 2023)	118	Rezidiv (+), krankheitsfreies Überleben (-)	N/A
(Cheng et al. 2021)	699	okkulte Metastasen (+)	N/A
(Xu et al. 2018)	804	Benefit einer adjuvanten Radiochemotherapie (+) medianes Überleben ($p < 0.001$) (-)	35
(Yang et al. 2017)	369	Gesamtüberleben (-)	35

(Liu et al. 2021)	3279	Rezidiv (+), Rezidiv-freies Überleben (-)	35
(Napoli et al. 2023)	653	Gesamtüberleben ($p = 0.0024$) (-), Tumogröße ($p = 0.0317$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p = 0.0083$) (+), schlechtes Grading ($p = 0.0143$) (+)	35
(Haglund 1986)	95	Fernmetastasierung (+)	35
Hepatozelluläre Tumoren			
(Qin et al. 2021)	306	Gesamtüberleben ($p = 0.001$) (-)	15
(Zhou et al. 2019)	427	Tumogröße ($p < 0.001$) (+), Frauen ($p = 0.044$) (+), Gesamtüberleben ($p = 0.001$) (-)	30
Zervixtumoren			
(Kim et al. 2021)	105	Gesamtüberleben ($p < 0.05$) (-), Tumogröße (+), Lymphknotenmetastasen (+)	50
(Duk et al. 1989)	77	Tumorstadium (+)	N/A
(Takeda et al. 2002)	103	Tumorstadium ($p < 0.0034$) (+), Tumogröße ($p = 0.0055$) (+), Lymphgefäßinvasion ($p = 0.027$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p = 0.0003$) (+)	35
(Ran et al. 2021)	200	Lymphknotenmetastasen (+), parauterine Invasion (+)	35
(Bender et al. 2003a)	73	Tumorstadium ($p = 0.01$) (+), schlechtes Grading ($p = 0.04$) (+), Tumogröße ($p < 0.01$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p =$	30

		0.002) (+), medianes Überleben (p < 0.001) (-)	
(Tsai et al. 2006)	102	Lymphgefäßinvasion (p = 0.040) (+), zervikale Stromainvasion (p = 0.002) (+)	26
(Huang et al. 2020)	205	Tumorstadium (+), Lymphknotenmetastasen (p = 0.002) (+), Myometriale Invasion (p = 0.011) (+)	35
(Duk et al. 1990)	77	Lymphknotenmetastasen (p = 0.012) (+)	16
Ovarialtumoren			
(Steffensen et al. 2012)	137	Gesamtüberleben (p < 0.05) (-), krankheitsfreies Überleben (p < 0.05) (-), Tumorstadium (+), schlechtes Grading (+), Residualtumor (+)	
(Romagnolo et al. 2016)	82		35
(Moore et al. 2008b)	67		
(Braicu et al. 2013)	237	schlechtes Ansprechen auf Platin-haltige Chemotherapie (p = 0.004) (+), Tumorlast (+)	250; 500
(Sevelda and Wagner 1987)	133	Tumorprogression (+)	N/A
(Riedinger et al. 2006)	631	krankheitsfreies Überleben (-)	35
(Markman et al. 2006)	101	medianes Überleben (-)	35

(Prat et al. 2009)	96	Rezidiv (+)	35
(Rustin et al. 2001b)	300	Tumorprogression (+)	23
(Rustin et al. 1996)	255	Rezidiv (+)	30
(Kristjansdottir et al. 2013)	113		35
(van Haaften-Day et al. 2001)	175		35
(Leandersson et al. 2016)	109	histologischer Subtyp ($p < 0.05$), Tumorstadium ($p < 0.05$) (+), Gesamtüberleben ($p = 0.005$) (-)	N/A
(Brioschi et al. 1987)	113	Rezidiv (+), Remission (-)	35
(Molina et al. 2009)	229	histologischer Subtyp (seröses Ovarialkarzinom, $p < 0.0001$), schlechtes Grading ($p < 0.05$) (+), Tumorstadium (+), Rezidiv (+)	35
(Moore et al. 2009)	179		
(Escudero et al. 2011)	127	FIGO III/IV ($p = 0.001$) (+), histologischer Subtyp (serös-papilläres Ovarialkarzinom, $p = 0.003$)	
(Molina et al. 2011)	111	Tumorstadium (+), histologischer Subtyp	35
(Kaesemann et al. 1986)	199	Tumorstadium (+), Rezidiv (+)	35; 65
(Bast et al. 1983)	101	Tumorprogression (+), Tumorregression (-)	35

(Van Gorp et al. 2011)	135	Tumorstadium ($p < 0.05$) (+)	35
(Kim et al. 2008)	99	Lymphknotenmetastasen (+)	535
Endometriumtumoren			
(Xie et al. 2001)	71	Tumorstadium (+), histologische Klassifikation, Rezidiv (+)	
(Yamazawa et al. 2005)	52	Tumorstadium FIGO III (+)	20
(Kakimoto et al. 2021)	485	Mesothelin-Expression ($p < 0.01$) (+)	x
(Zhang and Zhang 2012)	124		N/A
(Shawn LyBarger et al. 2022)	890	Lymphknotenmetastasen ($p < 0.05$) (+), Lymphgefäßinvasion ($p < 0.05$) (+), Tumorstadium (+), schlechtes Grading (+)	35
(Antonsen et al. 2013)	335	schlechtes Grading ($p=0.027$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p < 0.0001$) (+), Myometriuminfiltration ($p < 0.0001$) (+), Zervixbeteiligung ($p < 0.0001$) (+), Tumorstadium ($p < 0.0001$) (+)	35
(Saarelainen et al. 2013)	98	Myometriuminfiltrationstiefe ($p < 0.001$) (+)	35
(Liu et al. 2015b)	93	Tumorstadium (+)	35
(Dong et al. 2017)	150		35

(Modarres-Gilani et al. 2017)	91	Tumorstadium (signifikant, +), Fernmetastasen (Omentum) (signifikant, +), Myometriuminfiltrationstiefe (signifikant, +)	35
(Zamani et al. 2015)	68	Tumorstadium ($p < 0.002$) (+), schlechtes Grading ($p < 0.001$) (+), Myometriuminfiltrationstiefe ($p < 0.0001$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p < 0.002$) (+)	35
(Abdalla et al. 2016)	87	Tumorstadium ($p < 0.001$) (+)	35
(Barr et al. 2022)	397	Tumorstadium ($p < 0.001$) (+), schlechtes Grading ($p = 0.006$) (+), Myometriuminfiltrationstiefe ($p < 0.001$) (+), Lymphgefäßinvasion ($p < 0.001$) (+)	35
(Gong et al. 2023a)	434	Myometriuminfiltrationstiefe (+), Lymphknotenmetastasen (+), Tumorstadium (+), Rezidiv ($p = 0.000$) (+), Krankheits-freies Überleben (-)	
(Pruksaritanond et al. 2023)	86	Lymphknotenmetastasen ($p < 0.05$) (+)	35
(Kurihara et al. 1998)	110	Myometriuminfiltrationstiefe ($p < 0.05$) (+), Tumorstadium ($p < 0.001$) (+)	20
(O'Toole et al. 2021)	147	Lymphknotenmetastasen ($p < 0.001$) (+), schlechtes Grading ($p < 0.01$) (+), Tumorstadium ($p < 0.001$) (+), Myometriuminfiltrationstiefe ($p < 0.01$) (+), Lymphgefäßinvasion ($p < 0.05$) (+)	35

(Ünsal et al. 2018)	423	Lymphknotenmetastasen ($p < 0.05$) (+), Tumorstadium (+)	35
(Chung et al. 2006)	92	Lymphknotenmetastasen ($p < 0.001$) (+), Tumorstadium ($p < 0.001$) (+), Myometriuminfiltrationsstiefe ($p = 0.001$) (+), positive peritoneale Zytologie ($p = 0.026$) (+)	28,5
(Rose et al. 1994)	266	Rezidiv ($p = 0.018$) (+)	35
(Powell et al. 2005)	141	Tumorstadium ($p < 0.01$) (+)	N/A
(Peters-Engl et al. 1998)	127		35; 65
(Yang et al. 2016)	370	Lymphknotenmetastasen (+)	30
(Huang et al. 2023)	405	Lymphknotenmetastasen (+)	40
(Wang et al. 2023)	396	Lymphknotenmetastasen (+)	40
(Jiang et al. 2015)	995	Tumorstadium (signifikant, +), Lymphknotenmetastasen (signifikant, +), schlechtes Grading (signifikant, +), Myometriuminfiltrationsstiefe (signifikant, +), zervikale Stromainvasion (signifikant, +), Fernmetastasen (significant, +), positive peritoneale Zytologie (signifikant, +), histologischer Subtyp ($p = 0.12$)	35
(Chen et al. 2011)	120	Tumorstadium ($p < 0.001$) (+), schlechtes Grading ($p < 0.001$) (+), Myometriuminfiltrationsstiefe ($p < 0.001$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p <$	40

		0.001) (+), Lymphgefäßinvasion ($p < 0.001$) (+), Rezidiv-freies und 5-Jahres-Überleben ($p < 0.001$) (-)	
(Yildiz et al. 2012)	147	Tumorstadium (+), Lymphknotenmetastasen (+)	20; 35
(Lundstrøm et al. 2000)	99	Tumor-spezifisches Überleben (signifikant, -)	35
(Wang et al. 2008)	154	schlechtes Grading ($p = 0.014$) (+), Fernmetastasen (Zervix) ($p = 0.006$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p = 0.018$) (+), Überleben (signifikant, -)	N/A
(He et al. 2011)	126	schlechtes Grading (+)	50
(Moore et al. 2008a)	171		k.A.
(Hsieh et al. 2002)	124	Lymphknotenmetastasen ($p < 0.05$) (+), Tumorstadium ($p < 0.05$) (+), Tumogröße ($p < 0.05$) /+, Myometriuminvasion ($p < 0.05$) (+), Zervixinvasion ($p < 0.05$) (+)	40
(Sood et al. 1997)	210	Tumorstadium ($p < 0.001$) (+), peritoneale Zytologie ($p < 0.001$) (+), schlechtes Grading ($p = 0.006$) (+), Myometriuminfiltration ($p < 0.001$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p \leq 0.002$) (+), Rezidiv ($p < 0.001$) (+), 5-Jahres-Überleben ($p < 0.001$) (-)	35
(Hsiao et al. 2022)	310	Lymphknotenmetastasen (+)	40
(Kang et al. 2012)	360	Lymphknotenmetastasen (+)	35

(Kang et al. 2013)	319	Lymphknotenmetastasen (+)	35
(Koper et al. 1998)	98	Lymphknotenmetastasen (+)	35
(Duk et al. 1986)	121	Tumorstadium (+), Blutgefäßinvasion (+)	k.A.
(Lo et al. 2009)	97	Lymphgefäßinvasion (+), Tumorstadium ($p < 0.001$) (+), schlechtes Grading ($p = 0.023$) (+)	35
(Scambia et al. 1994)	148	Lymphknotenmetastasen (> 65 mIU/ml; $p = 0.022$) (+), Gesamtüberleben (> 65 mIU/ml) (-), Tumorstadium (> 65 mIU/ml; $p = 0.0001$) (+)	35; 65
(Göcze and Varhson 1993)	136	Tumorstadium (+), Tumorprogression (+)	35
(Soper et al. 1990)	109		35
(Takeshima et al. 1994)	257	Tumorstadium (+), Lymphknotenmetastasen (+)	100
(Ebina et al. 2002)	180	Tumorstadium ($p < 0.001$) (+), Myometriuminfiltrationstiefe ($p = 0.007$) (+), Lymphgefäßinvasion ($p < 0.001$) (+), Lymphknotenmetastasen ($p = 0.004$) (+)	35
(Todo et al. 2003)	214	Lymphknotenmetastasen (+)	< 50 J.: 28
(Yoon et al. 2010)	131	Lymphknotenmetastasen ($p = 0.005$) (+)	30
(Lee et al. 2010)	110		70
(Kim et al. 2010)	413		18-35 36-70

(Han et al. 2010)	300	Lymphknotenmetastasen (+)	< 50 J.: 20	> 50 J.: 28
<p>Bei signifikanten Assoziationen wurde der p-Wert angegeben.</p> <p>(+) positive Korrelation</p> <p>(-) negative Korrelation</p> <p>N/A: not applicable</p>				

Aufgrund der Biologie und Funktion von CA125 zur Hydratation und Bildung einer antiadhäsiven Barriere zum Schutz von Schleimhäuten wäre eine direkte Förderung der Tumoraggressivität durch eine vermehrte CA125-Expression auch unwahrscheinlich. Allerdings haben einzelne funktionelle Studien an Zelllinien auch gezeigt, dass CA125 durch verschiedene Interaktionen zur Tumoraggressivität beitragen kann. Durch Interaktion mit Galektin-1 kann CA125 Einfluss auf Zelladhäsion, Apoptose, Zellproliferation und Tumorprogression nehmen (Seelenmeyer et al. 2003a). Die Interaktion von CA125 mit Mesothelin kann wiederum das Eindringen in umliegendes Gewebe und Organe ermöglichen (Rump et al. 2004a, Bouanene and Miled 2010). Auch wird CA125 eine Rolle beim Immuno-Escape von Tumorzellen zugeschrieben (Patankar et al. 2005a, Belisle et al. 2007, Felder et al. 2019a). Zudem kann MUC16 Signalwege in Gang setzen, die durch Hochregulierung von Cyclin-D1 Einfluss auf den Lebewzyklus einer Zelle nehmen und Tumorwachstum und Metastasierung begünstigen (Saad et al. 2022). Ebenso wurde eine MUC16-assoziierte Runterregulierung von p53 beschrieben, welche mit Chemoresistenz assoziiert ist, und auch eine MUC16-assoziierte Inhibierung des durch TRAIL-vermittelten extrinsischen Apoptose-Wegs, die mit erhöhter Tumorlast einhergeht (Saad et al. 2022).

In unserer Studie fand sich für CA125 lediglich zur Expression von Östrogenrezeptoren eine eindeutige statistische Beziehung. Eine starke CA125-Expression fand sich in 6,9 Prozent der ER-negativen, aber nur in 1,9 Prozent der ER-positiven Tumoren ($p < 0,0001$). Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte darin begründet sein, dass weniger differenzierte Mammakarzinome eher ER-negativ sind und daher auch eher CA-125 aberrant

exprimieren. Jedoch wurde in serologischen Untersuchungen mehrfach ein signifikanter Zusammenhang zwischen CA125-Nachweis und Östrogenrezeptorpositivität beschrieben (Schüler-Toprak et al. 2018, Pengming 2018).

Obwohl die Rate von kräftig CA125-positiven Mammatumoren in unserer Studie nur gering war, könnte die beste Anwendung der Bestimmung der CA125-Expression beim Mammakarzinom in ihrer therapeutischen Nutzbarkeit liegen. Projekte zur Entwicklung von gegen CA125-gerichteten Therapieformen wurden seit 2007 wiederkehrend in der Literatur beschrieben. Die angewandten Verfahren beinhalten monoklonare Antikörper gegen CA125 und auch Antidrug-Konjugate und Antikörper, die auf die MUC16-Mesothelin-Interaktion abzielen (Aithal et al. 2018b). Während initiale Studien teilweise über vielversprechende, insbesondere präklinische Anwendungen berichteten, hat sich die Hoffnung auf eine mögliche Nutzung von humanisierten Anti-CA125-Antikörpern bislang nicht erfüllt. Eine Erklärung hierfür liegt in der Abspaltung der extrazellulären Domäne von MUC16, wodurch die Antikörper-Bindung an die Tumorzellen verringert wird (Aithal et al. 2018b). Dieses Problem erkennend, wurden monoklonale Antikörper entwickelt, die auf den Carboxy-terminalen Anteil von MUC16 (Rao et al. 2017, Dharma Rao et al. 2010, Aithal et al. 2018a) oder auch auf die extrazelluläre Ektodomäne, die nach der Abspaltung von CA125 verbleibt (Casey et al. 2024), abzielen. Herausfordernd ist auch die strukturelle Vielfalt der MUC16-Domänen inklusive der möglichen Spleißvarianten (Aithal et al. 2018b). Darüber hinaus sind die mit MUC16-assoziierten Signalwege noch nicht umfassend verstanden. Dieses Verständnis ist wichtig, da auch die Deregulierung nachgeschalteter Signalmoleküle den Erfolg therapeutischer Ansätze beeinflussen kann (Aithal et al. 2018b).

Klinische Studien, die MUC16-gerichtete Impfstoffe beim Ovarial- und Bronchialkarzinom untersucht haben, zeigten keinen direkten therapeutischen Effekt (Quoix et al. 2011, Reinartz et al. 2004). Eine Anwendung könnte jedoch in der Kombination mit Chemotherapeutika liegen, um die Wirkung der Chemotherapie zu verstärken (Zhang et al. 2024). Auch zeigten *in vitro* Studien vielversprechende Ergebnisse bei der kombinierten Anwendung von Anti-CA125-Vaccinen mit CD40L- und MHC-I-Targeting-Domänen oder IL-6, um die Reaktion des Immunsystems auf den CA125-Marker zu verstärken (Reinartz et al. 2003, Lu et al. 2023).

Yue et al. konnten vielversprechende Ergebnisse bei der in vivo Anwendung von MUC16-Promotor-spezifischen, onkolytischen Adenoviren beim Ovarialkarzinom erzielen (Yue et al. 2021).

Aktuell verfolgte Therapieansätze beinhalten zudem das Liganden-basierte adoptive T-Zell-Targeting von CA125. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem T-Zellen des Patienten gesammelt und in vitro derart modifiziert werden, dass auf ihrer Oberfläche Proteine lokalisiert sind, die bestimmte Antigene auf der Oberfläche von Krebszellen erkennen und binden können (De Marco et al. 2023). Aktuell gibt es mindestens fünf aktive Phase-I- oder Phase-II-Studien, die gegen CA125-gerichtete Medikamente verwenden (Moore et al. 2023b, Nieuwenhuysen et al. 2024, Moore et al. 2023a, Regeneron Pharmaceuticals 2018, Memorial Sloan Kettering Cancer Center 2015).

Unsere Studie ist die mit Abstand größte bisher erfolgte immunhistochemische Untersuchung von Mammakarzinomen auf die Expression von CA125. Durch die Anwendung der Tissue-Microarray-Technik konnte die Studie in einem vorteilhaften ökonomischen Rahmen und unter hochstandardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Die Untersuchung von 1500 Tumoren würde bei konservativer Schätzung der Kosten der immunhistochemischen Färbungen pro Schnitt mit ca. 10 Euro mindestens 15 000 Euro gekostet haben, während die Untersuchung von 5 TMA-Schnitten durch einen Betrag von deutlich unter 100 Euro abgedeckt worden ist. Der größte Vorteil der TMA-Methode ist allerdings die maximale Standardisierung der Untersuchung, welche bei Verwendung von klassischen Großschnitten nicht hätte erreicht werden können. Die durch TMA-Untersuchungen ermöglichte Standardisierung umfasst nicht nur Parameter wie Inkubationszeit, Inkubationstemperatur und Antikörperkonzentration – diese Parameter können theoretisch auch in einem Immunfärbeautomaten reproduzierbar standardisiert werden. Durch die gleichzeitige Herstellung aller TMA-Schnitte an einem Tag und die gleichzeitige Färbung aller TMA-Schnitte an einem anderen Tag nur wenige Tage nach der Schnittherstellung ermöglicht auch eine Standardisierung der Schnittlagerungszeit, das heißt der Zeit zwischen Herstellung von Schnitten und deren immunhistochemischer Färbung. Studien haben gezeigt, dass bereits eine Lagerung von zwei Wochen und mehr zu einer deutlichen Reduktion der Färbeintensität verschiedener Antikörper führt (Mirlacher et al. 2004).

Angenommen wird, dass eine Oxydierung von Proteinstrukturen die Zugänglichkeit für Antikörper erschweren könnte. Ein weiterer wichtiger Einflussparameter auf das Ergebnis immunhistochemischer Studien ist die pro Patient untersuchte Gewebemenge. Je mehr Gewebe pro Patient untersucht wird, desto größer ist die Chance, eine fokale Positivität zu identifizieren, wobei diese Positivität entweder echt oder artifiziell sein kann, und falls sie echt ist, entweder biologisch relevant oder eben auch nicht (Torhorst et al. 2001). Intuitiv wird angenommen, dass es vorteilhaft ist, pro Patienten möglichst große Gewebemengen immunhistochemisch zu untersuchen. Es wurde deswegen vorgeschlagen, bei TMA-Studien mehrere Stanzen pro Patienten zu verwenden. Die einzige bisher durchgeführte und publizierte Studie, welche die prognostische Bedeutung von immunhistochemischen Befunden an TMAs und an Großschnitten an korrespondierenden Gewebeblöcken verglichen hat, stammt von Torhorst et al. (Torhorst et al. 2001). Diese Studie hatte überraschenderweise gezeigt, dass für p53 eine fast doppelt so große Positivitätsrate an Großschnitten als an TMA-Spots gefunden werden konnte, wobei der p53-Befund an den Stanzen, aber nicht an den Großschnitten prognostisch bedeutsam war. Aus diesem Ergebnis hatten die Autoren damals nachvollziehbar geschlossen, dass die auf Großschnitten, aber nicht auf TMA-Spots identifizierten fokalen p53-Positivitäten entweder auf Artefakte oder auf biologisch irrelevante fokale echte Positivitäten reflektieren dürften. Im Einklang mit unserer Meinung, dass TMAs mit einem 0,6 mm großen Spot pro Patienten ein ideales oder mindestens ausreichendes Instrument zur Evaluation der prognostischen Bedeutung von molekularen Markern darstellt, hatten frühere Studien an ausreichend großen TMAs prinzipiell alle etablierten molekularen Prognosefaktoren reproduzieren können. Dies gilt beispielsweise für die prognostische Bedeutung von ER und PR (Torhorst et al. 2001), HER2 (Bärlund et al. 2000), Ki67 (Muftah et al. 2017), p53 (Ruiz et al. 2006) beim Mammakarzinom, Ki67 (Rubin et al. 2002), PTEN (Lotan et al. 2011) beim Prostatakarzinom, histologischer Grad, Ki67-Labeling-Index beim Harnblasenkarzinom (Nocito et al. 2001) und Vimentin-Expression beim Nierenzellkarzinom (Moch et al. 1999). Zudem hatten Studien, insbesondere auch von der Arbeitsgruppe der UKE-Pathologie, bei verschiedenen Tumorarten, insbesondere dem Prostata- (Bonk et al. 2019, Minner et al. 2012, Erbersdobler et al. 2009, Burdelski et al. 2017a, Burdelski et al. 2017b,

Melling et al. 2017, Grupp et al. 2014, Schroeder et al. 2019, Sauter et al. 2016, Grupp et al. 2013) und dem Harnblasenkarzinom (Burdelski et al. 2018, Wang et al. 2021, Steurer et al. 2014, Wild et al. 2005, Lennartz et al. 2023) multiple, prognostisch-relevante Parameter identifiziert. Aufgrund der hohen Validität der TMA-Methode für die Identifikation von Prognosemarkern und der großen Zahl der in unseren Projekten untersuchten Tumoren (> 1000 Mammakarzinome, NST) erscheint eine prognostische Bedeutung des CA125-Expressionstatus bei diesem Tumor sehr unwahrscheinlich.

Zusammengefasst wurde im vorliegenden Projekt eine sehr große Zahl von Mammakarzinomen (> 1000) erfolgreich auf die Expression von CA125 untersucht. Die Daten zeigen keine belastbaren Anhaltspunkte für eine prognostische Bedeutung der CA125-Expression bei diesem Tumortyp. Da die Häufigkeit von stark-positiven CA125-positiven Mammakarzinomen insgesamt gering ist, dürfte die serologische Verlaufskontrolle via CA125 beim Mammakarzinom keine relevante Option darstellen. Ob die wenigen CA125 kräftig-positiven Mammakarzinome letztlich von einer gegen CA125-gerichteten Therapie profitieren können, muss geklärt werden, falls eine der aktuell verfolgten therapeutischen Anwendungen erfolgreich läuft.

6 Zusammenfassung

Die serologische CA125-Bestimmung ist sowohl als Früherkennungsmarker als auch als Verlaufsparameter bei verschiedenen Tumoren, insbesondere beim Ovarialkarzinom, von Bedeutung. Die Daten der Literatur zur Prävalenz der CA125-Expression beim Mammakarzinom wie auch zur klinischen Bedeutung dieser Veränderung sind jedoch uneinheitlich.

Angesichts der kontroversen Datenlage hatte diese Arbeit das Ziel, die mögliche prognostische Bedeutung der CA125-Expression beim Mammakarzinom an einem im Vergleich zur bisherigen Literatur deutlich größeren Patientenkollektiv ($n = 1545$) zu klären.

Hierzu wurden fünf Tissue-Microarray-Systeme immunhistochemisch mit einem Antikörper gegen CA125 (Firma GenomeMe, Bestellnummer IHC125-100, Klon IHC125, Spezies: mouse, Inkubationszeit 60 Minuten, Inkubationstemperatur 37 °C) untersucht. Die immunhistochemische Untersuchung ergab eine Positivitätsrate von 34,9 %. Die meisten CA125-positiven Tumoren zeigten lediglich eine schwache Positivität (29,1 %), sodass nur bei wenigen Karzinomen eine eindeutige Überexpression im Vergleich zum normalen Mammagewebe bestand.

Es zeigte sich eine signifikante Assoziation des CA125-Status mit dem BRE-Grad ($p = 0,0253$), dem Östrogenrezeptorstatus (ER, $p < 0,0001$) und triple-negativen Mammakarzinomen ($p < 0,0001$). Mit ungünstigerem BRE-Grad zeigte ein geringer Anteil an Tumoren eine positive CA125-Färbung. Mammakarzinome mit einem negativen ER-Status zeigten ebenso wie triple-negative Mammakarzinome signifikant häufiger einen positiven CA125-Status. Keine signifikante Assoziation zeigte sich bezüglich des CA125-Status und des histologischen Subtyps, des Tumorstadiums sowie dem Nodal- oder Metastasenstatus. Auch der Progesteron-(PR-) und HER2-Status war nicht signifikant mit dem CA125-Status assoziiert.

Insgesamt zeigen die Daten keine belastbaren Anhaltspunkte für eine prognostische Bedeutung der CA125-Expression beim Mammakarzinom. Da die Häufigkeit von stark CA125-positiven Mammakarzinomen insgesamt gering ist, dürfte die serologische Verlaufskontrolle mittels CA125 beim Mammakarzinom keine relevante Option darstellen. Ob die wenigen CA125-kräftig-positiven

Mammakarzinome letztlich von einer gegen CA125-gerichteten Therapie profitieren können, muss geklärt werden, falls eine der aktuell in Studien verfolgten therapeutischen Anwendungen erfolgreich ist.

7 Abstract

The serological determination of CA125 plays a crucial role as both an early detection marker and as a progression parameter in various tumors, especially in ovarian cancer. However, literature on the prevalence of CA125 expression in breast cancer, as well as its clinical significance lacks consensus.

Given the conflicting data, this study aimed to clarify the possible prognostic significance of CA125 expression in breast cancer in a substantially larger patient population ($n = 1545$) compared to previous literature.

To achieve this, five tissue microarray systems were examined immunohistochemically with an antibody against CA125 (company GenomeMe, IHC125-100, clone IHC125, species: mouse, incubation time 60 minutes, incubation temperature 37 °C). The immunohistochemical examination detected a positivity rate of 34.9 %. Most CA125 positive tumors showed only weak positivity (29.1 %), resulting in only a few carcinomas indicating clear overexpression compared to normal mammary tissue.

There was a significant association of the CA125 status with BRE grade ($P=0.0253$), estrogen receptor status (ER, $P<0.0001$) and triple-negative breast cancer ($P<0.0001$). A small proportion of tumors with a less favorable BRE grade showed positive CA125 staining. Significantly more often a positive CA125 status was shown by breast cancer with a negative ER status, as well as triple-negative breast cancer. No significant association was found regarding CA125 status and histological subtype, tumor stage and nodal or metastatic status. Progesterone (PR) and HER2 status were also not significantly associated with the CA125 status.

In summary, the data provides no reliable evidence of a prognostic significance of CA125 expression in breast cancer. Since the frequency of strongly CA125 positive breast cancers is overall low, serological follow-up using CA125 is unlikely to be a relevant option in breast cancer. It remains to be clarified whether the few strongly CA125 positive breast cancers can ultimately benefit from therapy targeting CA125, should any of the ongoing clinical trials prove successful.

8 Literaturverzeichnis

- Abdalla, N., Pazura, M., Słomka, A., Piórkowski, R., Sawicki, W. & Cendrowski, K. 2016. The role of HE4 and CA125 in differentiation between malignant and non-malignant endometrial pathologies. *Ginekol Pol*, 87, 781-786.
- Acs, G., Lawton, T. J., Rebbeck, T. R., LiVolsi, V. A. & Zhang, P. J. 2001. Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications. *Am J Clin Pathol*, 115, 85-98.
- Agha-Hosseini, F., Mirzaii-Dizgah, I., Rahimi, A. & Seilanian-Toosi, M. 2009. Correlation of serum and salivary CA125 levels in patients with breast cancer. *J Contemp Dent Pract*, 10, E001-8.
- Aithal, A., Junker, W. M., Kshirsagar, P., Das, S., Kaur, S., Orzechowski, C., Gautam, S. K., Jahan, R., Sheinin, Y. M., Lakshmanan, I., Ponnusamy, M. P., Batra, S. K. & Jain, M. 2018a. Development and characterization of carboxy-terminus specific monoclonal antibodies for understanding MUC16 cleavage in human ovarian cancer. *PLoS One*, 13, e0193907.
- Aithal, A., Rauth, S., Kshirsagar, P., Shah, A., Lakshmanan, I., Junker, W. M., Jain, M., Ponnusamy, M. P. & Batra, S. K. 2018b. MUC16 as a novel target for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 22, 675-686.
- Akinwunmi, B. O., Babic, A., Vitonis, A. F., Cramer, D. W., Titus, L., Tworoger, S. S. & Terry, K. L. 2018. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 27, 1483-1490.
- al-Jarallah, M. A., Behbehani, A. E., el-Nass, S. A., Temim, L., Ebraheem, A. K., Ali, M. A. & Szymendera, J. J. 1993. Serum CA-15.3 and CEA patterns in postsurgical follow-up, and in monitoring clinical course of metastatic cancer in patients with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 19, 74-9.
- Allison, K. H., Hammond, M. E. H., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., Hayes, D. F., Lakhani, S. R., Chavez-MacGregor, M., Perlmutter, J., Perou, C. M., Regan, M. M., Rimm, D. L., Symmans, W. F., Torlakovic, E. E., Varella, L., Viale, G., Weisberg, T. F., McShane, L. M. & Wolff, A. C. 2020. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 1346-1366.
- Amboss 2024. Kapitel: Mammakarzinom. [Online im Internet] https://next.amboss.com/de/article/_k05qT?q=Mammakarzinom [Stand: 2024/10/16].
- Ando, S., Kimura, H., Iwai, N., Shima, M., Ando, M. & Kuriyama, T. 2001. Optimal combination of seven tumour markers in prediction of advanced stage at first examination of patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 21, 3085-92.
- Antonsen, S. L., Høgdall, E., Christensen, I. J., Lydolph, M., Tabor, A., Loft Jakobsen, A., Fagö-Olsen, C. L., Andersen, E. S., Jochumsen, K. & Høgdall,

- C. 2013. HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: a prospective multicenter study (ENDOMET). *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92, 1313-22.
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 2024. Guidelines Breast Version 2024.1D. Brustkrebs Nachsorge.
- Arps, H., Dietel, M., Hoffmann, L. & Klapdor, R. CA 19-9 und CA 125: Korrelation von immunhistologischem Nachweis in verschiedenen Geweben mit Serummarkerspiegeln. In: Wüst, G., ed. Tumormarker, 1987// 1987 Heidelberg. Steinkopff, 75-77.
- Aydiner, A., Topuz, E., Disci, R., Yasasever, V., Dincer, M., Dincol, K. & Bilge, N. 1994. Serum Tumor Markers for Detection of Bone Metastasis in Breast Cancer Patients. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden), 33, 181-6.
- Bärlund, M., Forozan, F., Kononen, J., Bubendorf, L., Chen, Y., Bittner, M. L., Torhorst, J., Haas, P., Bucher, C. & Sauter, G. 2000. Detecting activation of ribosomal protein S6 kinase by complementary DNA and tissue microarray analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 1252-1259.
- Barnes, D. M., Lammie, G. A., Millis, R. R., Gullick, W. L., Allen, D. S. & Altman, D. G. 1988. An immunohistochemical evaluation of c-erbB-2 expression in human breast carcinoma. *Br J Cancer*, 58, 448-52.
- Barr, C. E., Njoku, K., Jones, E. R. & Crosbie, E. J. 2022. Serum CA125 and HE4 as Biomarkers for the Detection of Endometrial Cancer and Associated High-Risk Features. *Diagnostics* (Basel), 12.
- Baskić, D., Ristić, P., Matić, S., Banković, D., Popović, S. & Arsenijević, N. 2007. Clinical evaluation of the simultaneous determination of CA 15-3, CA 125 and sHER2 in breast cancer. *Biomarkers*, 12, 657-667.
- Bast, R. C., Jr., Klug, T. L., St John, E., Jenison, E., Niloff, J. M., Lazarus, H., Berkowitz, R. S., Leavitt, T., Griffiths, C. T., Parker, L., Zurawski, V. R., Jr. & Knapp, R. C. 1983. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*, 309, 883-7.
- Beck, E., Moldenhauer, A., Merkle, E., Kiesewetter, F., Jäger, W., Wildt, L. & Lang, N. 1998. CA 125 Production and Release by Ovarian Cancer Cells In Vitro. *The International journal of biological markers*, 13, 200-6.
- Belisle, J. A., Gubbels, J. A., Raphael, C. A., Migneault, M., Rancourt, C., Connor, J. P. & Patankar, M. S. 2007. Peritoneal natural killer cells from epithelial ovarian cancer patients show an altered phenotype and bind to the tumour marker MUC16 (CA125). *Immunology*, 122, 418-29.
- Belisle, J. A., Horibata, S., Jennifer, G. A., Petrie, S., Kapur, A., André, S., Gabius, H. J., Rancourt, C., Connor, J., Paulson, J. C. & Patankar, M. S. 2010. Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes. *Mol Cancer*, 9, 118.
- Bender, D. P., Sorosky, J. I., Buller, R. E. & Sood, A. K. 2003a. Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 189, 113-7.

- Bender, D. P., Sorosky, J. I., Buller, R. E. & Sood, A. K. 2003b. Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 189, 113-117.
- Benson, J. R. & Pitsinis, V. 2016. Management of the Axilla. In: Jatoi, I. & Rody, A. (eds.) *Management of Breast Diseases*. Cham: Springer International Publishing.
- Berruti, A., Tampellini, M., Torta, M., Buniva, T., Gorzegno, G. & Dogliotti, L. 1994. Prognostic value in predicting overall survival of two mucinous markers: CA 15-3 and CA 125 in breast cancer patients at first relapse of disease. *European Journal of Cancer*, 30, 2082-2084.
- Björkman, K., Mustonen, H., Kaprio, T., Kekki, H., Pettersson, K., Haglund, C. & Böckelman, C. 2021. CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9 or CA242. *Tumour Biol*, 43, 57-70.
- Böhmer, C., Jäger, W. & Lang, N. 1996. CA 125-Bestimmung in der Nachsorge bei Mammakarzinom-Patientinnen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 56, 625-628.
- Bonk, S., Kluth, M., Hube-Magg, C., Polonski, A., Soekeland, G., Makropidi-Fraune, G., Möller-Koop, C., Witt, M., Luebke, A. M., Hinsch, A., Burandt, E., Steurer, S., Clauditz, T. S., Schlomm, T., Perez, D., Graefen, M., Heinzer, H., Huland, H., Izwicki, J. R., Wilczak, W., Minner, S., Sauter, G. & Simon, R. 2019. Prognostic and diagnostic role of PSA immunohistochemistry: A tissue microarray study on 21,000 normal and cancerous tissues. *Oncotarget*, 10, 5439-5453.
- Bouanene, H. & Miled, A. 2010. Conflicting views on the molecular structure of the cancer antigen CA125/MUC16. *Dis Markers*, 28, 385-94.
- Bozkurt, M., Yumru, A. E. & Aral, I. 2013. Evaluation of the importance of the serum levels of CA-125, CA15-3, CA-19-9, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein for distinguishing benign and malignant adnexal masses and contribution of different test combinations to diagnostic accuracy. *Eur J Gynaecol Oncol*, 34, 540-4.
- Braicu, E. I., Fotopoulos, C., Van Gorp, T., Richter, R., Chekerov, R., Hall, C., Butz, H., Castillo-Tong, D. C., Mahner, S., Zeillinger, R., Concin, N., Vergote, I. & Sehouli, J. 2013. Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients: Results from the OVCAD study. *Gynecologic Oncology*, 128, 245-251.
- Breitenecker, G., Neunteufel, W., Bieglmayer, C., Kölbl, H. & Schieder, K. 1989. Comparison between tissue and serum content of CA 125, CA 19-9, and carcinoembryonic antigen in ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol*, 8, 97-102.
- Brioschi, P. A., Irion, O., Bischof, P., Bader, M., Forni, M. & Krauer, F. 1987. Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol*, 94, 196-201.
- Buccheri, G. & Ferrigno, D. 2002. Lung tumour markers in oncology practice: a study of TPA and CA125. *Br J Cancer*, 87, 1112-8.
- Burandt, E. & Sauter, G. 2010. HER2-ASCO-Guidelines. *Der Pathologe*, 31, 285-291.

- Burdelski, C., Borcherding, L., Kluth, M., Hube-Magg, C., Melling, N., Simon, R., Möller-Koop, C., Weigand, P., Minner, S., Haese, A., Michl, H. U., Tsourlakis, M. C., Jacobsen, F., Hinsch, A., Wittmer, C., Lebok, P., Steurer, S., Izbicki, J. R., Sauter, G., Krech, T., Büscheck, F., Clauditz, T., Schlomm, T. & Wilczak, W. 2017a. Family with sequence similarity 13C (FAM13C) overexpression is an independent prognostic marker in prostate cancer. *Oncotarget*, 8, 31494-31508.
- Burdelski, C., Fitzner, M., Hube-Magg, C., Kluth, M., Heumann, A., Simon, R., Krech, T., Clauditz, T., Büscheck, F., Steurer, S., Wittmer, C., Hinsch, A., Luebke, A. M., Jacobsen, F., Minner, S., Tsourlakis, M. C., Beyer, B., Steuber, T., Thederan, I., Sauter, G., Izbicki, J., Schlomm, T. & Wilczak, W. 2017b. Overexpression of the A Disintegrin and Metalloproteinase ADAM15 is linked to a Small but Highly Aggressive Subset of Prostate Cancers. *Neoplasia*, 19, 279-287.
- Burdelski, C., Jakani-Karimi, N., Jacobsen, F., Möller-Koop, C., Minner, S., Simon, R., Sauter, G., Steurer, S., Clauditz, T. S. & Wilczak, W. 2018. IMP3 overexpression occurs in various important cancer types and is linked to aggressive tumor features: A tissue microarray study on 8,877 human cancers and normal tissues. *Oncol Rep*, 39, 3-12.
- But, I. 2003. Influence of tumor grade on expression of CA 125 in serum and tissue in patients with serous ovarian carcinoma. *Wien Klin Wochenschr*, 115, 255-8.
- Cancer Research UK 2023. TNM staging. [Online im Internet] <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-types-grades/tnm-staging> [Stand: 2024/10/16].
- Casey, N. P., Kleinmanns, K., Forcados, C., Gelebart, P. F., Joaquina, S., Lode, M., Benard, E., Kaveh, F., Caulier, B., Helgestad Gjerde, C., García de Jalón, E., Warren, D. J., Lindemann, K., Rokkones, E., Davidson, B., Myhre, M. R., Kvalheim, G., Bjørge, L., McCormack, E., Inderberg, E. M. & Wälchli, S. 2024. Efficient CAR T cell targeting of the CA125 extracellular repeat domain of MUC16. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 12, e008179.
- Cedrés, S., Nuñez, I., Longo, M., Martinez, P., Checa, E., Torrejón, D. & Felip, E. 2011. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer*, 12, 172-9.
- Charkhchi, P., Cybulski, C., Gronwald, J., Wong, F. O., Narod, S. A. & Akbari, M. R. 2020. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers*, 12, 3730.
- Chen, C. Y., Shiesh, S. C., Tsao, H. C. & Lin, X. Z. 2002. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology*, 49, 616-20.
- Chen, H., Fu, F., Zhao, Y., Wu, H., Hu, H., Sun, Y., Zhang, Y., Xiang, J. & Zhang, Y. 2021a. The Prognostic Value of Preoperative Serum Tumor Markers in Non-Small Cell Lung Cancer Varies With Radiological Features and Histological Types. *Front Oncol*, 11, 645159.

- Chen, H., Wu, S., Hu, J., Zhang, K., Hu, K., Lu, Y., He, J., Pan, T. & Chen, Y. 2021b. Prognostic Models for Nonmetastatic Triple-Negative Breast Cancer Based on the Pretreatment Serum Tumor Markers with Machine Learning. *Journal of Oncology*, 2021, 6641421.
- Chen, S. H., Hung, W. C., Wang, P., Paul, C. & Konstantopoulos, K. 2013. Mesothelin binding to CA125/MUC16 promotes pancreatic cancer cell motility and invasion via MMP-7 activation. *Sci Rep*, 3, 1870.
- Chen, Y., Huang, Y., Kanwal, M., Li, G., Yang, J., Niu, H., Li, Z. & Ding, X. 2019. MUC16 in non-small cell lung cancer patients affected by familial lung cancer and indoor air pollution: clinical characteristics and cell behaviors. *Transl Lung Cancer Res*, 8, 476-488.
- Chen, Y. L., Huang, C. Y., Chien, T. Y., Huang, S. H., Wu, C. J. & Ho, C. M. 2011. Value of pre-operative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 51, 397-402.
- Cheng, H., Luo, G., Jin, K., Xiao, Z., Qian, Y., Gong, Y., Yu, X. & Liu, C. 2021. Predictive Values of Preoperative Markers for Resectable Pancreatic Body and Tail Cancer Determined by MDCT to Detect Occult Metastases. *World J Surg*, 45, 2185-2190.
- Cho, H. Y. & Kyung, M. S. 2014. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumors: a matched case-control study. *Med Sci Monit*, 20, 1334-9.
- Christgen, M., Länger, F. & Kreipe, H. H. 2017. Histologisches Grading beim Mammakarzinom. *Wiener klinisches Magazin*, 20, 86-93.
- Christina, A. S. 2013. Assessing the Clinical Utility of CEA, CA 125 and CA 15.3 in Human Breast Carcinoma: A study among Tamil Women. *Asian Journal of Biological and Life Science*, 2, 107-110.
- Chung, H. H., Kim, J. W., Park, N. H., Song, Y. S., Kang, S. B. & Lee, H. P. 2006. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 85, 1501-5.
- Clevers, M. R., Kastelijn, E. A., Peters, B. J. M., Kelder, H. & Schramel, F. 2021. Evaluation of Serum Biomarker CEA and Ca-125 as Immunotherapy Response Predictors in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*, 41, 869-876.
- Coelho, R., Marcos-Silva, L., Ricardo, S., Ponte, F., Costa, A., Lopes, J. M. & David, L. 2018. Peritoneal dissemination of ovarian cancer: role of MUC16-mesothelin interaction and implications for treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*, 18, 177-186.
- Coliva, A., Ettore, S. & Bombardieri, E. 2009. Circulating TAAs: Biomarkers for Cancer Diagnosis, CA125. In: Gires, O. & Seliger, B. (eds.) *Tumor-Associated Antigens*. Weinheim: WILEY-VCH.
- Cousin, J. M. & Cloninger, M. J. 2016. The Role of Galectin-1 in Cancer Progression, and Synthetic Multivalent Systems for the Study of Galectin-1. *International journal of molecular sciences*, 17, 1566.

- Crombach, G. & Würz, H. 1987. Stellenwert des Tumormarkers CA 125 bei der Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle verschiedener Karzinome des weiblichen Genitaltraktes — Ein Vergleich mit TPA und CEA. In: Wüst, G. (ed.) Tumormarker. Heidelberg: Steinkopff.
- Das, C., Mukhopadhyay, M., Ghosh, T., Saha, A. K. & Sengupta, M. 2014. Correlation of cytohistological expression and serum level of ca125 in ovarian neoplasm. *J Clin Diagn Res*, 8, 41-3.
- De la Cuesta, R., Maestro, M., Solana, J., Vidart, J., Escudero, M., Iglesias, E. & Valor, R. 1999. Tissue quantification of CA 125 in epithelial ovarian cancer. *The International journal of biological markers*, 14, 106-114.
- De Leeuw, W. J., Berx, G., Vos, C. B., Peterse, J. L., Van de Vijver, M. J., Litvinov, S., Van Roy, F., Cornelisse, C. J. & Cleton-Jansen, A. M. 1997. Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *J Pathol*, 183, 404-11.
- De Marco, R. C., Monzo, H. J. & Ojala, P. M. 2023. CAR T Cell Therapy: A Versatile Living Drug. *Int J Mol Sci*, 24.
- De Wit, R., Hoek, F. J., Barker, P. J. M. & Veenhof, C. H. N. 1991. The value of MCA, CA 15–3, CEA and CA-125 for discrimination between metastatic breast cancer and adenocarcinoma of other primary sites. *Journal of Internal Medicine*, 229, 463-466.
- Dede, M., Gungor, S., Yenen, M. C., Alanbay, I., Duru, N. K. & Haşimi, A. 2006. CA19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*, 16, 189-93.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & AWMF 2020. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3. [Online im Internet] <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> [Stand: 2024/10/16].
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & AWMF 2021a. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [Online im Internet] <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> [Stand: 2024/10/16].
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & AWMF 2021b. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. [Online im Internet] <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [Stand: 2024/10/16].
- Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg 2023. Krebsinformationsdienst: Brustkrebs: Informationen für Patientinnen, Angehörige und Interessierte. [Online im Internet] <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/index.php> [Stand: 2024/10/16].
- Devan, S. M., Pailoor, J., Sthaneshwar, P. & Narayanan, V. 2013. Pattern of tissue expression of CA-125 and HE4 in primary epithelial ovarian tumours and correlation with serum CA-125 levels. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 4545-8.
- Dharma Rao, T., Park, K. J., Smith-Jones, P., Iasonos, A., Linkov, I., Soslow, R. A. & Spriggs, D. R. 2010. Novel monoclonal antibodies against the proximal

- (carboxy-terminal) portions of MUC16. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 18, 462-72.
- Di Gioia, D., Blankenburg, I., Nagel, D., Heinemann, V. & Stieber, P. 2016. Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3. *Clinica Chimica Acta*, 461, 1-7.
- Di Gioia, D., Stieber, P., Schmidt, G. P., Nagel, D., Heinemann, V. & Baur-Melnyk, A. 2015. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. *British Journal of Cancer*, 112, 809-818.
- Dietel, M., Arps, H., Klapdor, R., Müller-Hagen, S., Sieck, M. & Hoffmann, L. 1986. Antigen detection by the monoclonal antibodies CA 19-9 and CA 125 in normal and tumor tissue and patients' sera. *J Cancer Res Clin Oncol*, 111, 257-65.
- Diez, M., Gomez, A., Hernando, F., Ortega, M. D., Maestro, M. L., Torres, A., Muguerza, J. M., Gutierrez, A., Granell, J. & Balibrea, J. L. 1995a. Serum CEA, CA125, and SCC antigens and tumor recurrence in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers*, 10, 5-10.
- Diez, M., Pollan, M., Maestro, M. L., Ortega, M. D., Gomez, A., Sanchez-Pernaute, A., Torres, A., Granell, J. & Balibrea, J. L. 1995b. Concordance between serum and cytosolic levels of CEA, CA125 and SCC antigens in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 15, 2811-7.
- Díez, M., Torres, A., Maestro, M. L., Ortega, M. D., Gómez, A., Pollán, M., Lopez, J. A., Picardo, A., Hernando, F. & Balibrea, J. L. 1996. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA125 and SCC antigens in resectable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 73, 1248-54.
- Dong, C., Liu, P. & Li, C. 2017. Value of HE4 Combined with Cancer Antigen 125 in the Diagnosis of Endometrial Cancer. *Pak J Med Sci*, 33, 1013-1017.
- Duk, J. M., Aalders, J. G., Fleuren, G. J. & de Bruijn, H. W. A. 1986. CA 125: A useful marker in endometrial carcinoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 155, 1097-1102.
- Duk, J. M., Aalders, J. G., Fleuren, G. J., Krans, M. & De Bruijn, H. W. 1989. Tumor markers CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*, 73, 661-8.
- Duk, J. M., De Bruijn, H. W., Groenier, K. H., Fleuren, G. J. & Aalders, J. G. 1990. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance of pretreatment serum CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer*, 65, 1830-7.
- Duraker, N., Hot, S., Polat, Y., Höbek, A., Gençler, N. & Urhan, N. 2007. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *Journal of surgical oncology*, 95, 142-147.

- Dwivedi, U., Jain, A., Ali, F. & Ali, M. 2023. Evaluation of serum and salivary CA-125 in breast cancer patients - an analytical study. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 97-99.
- Ebina, Y., Sakuragi, N., Hareyama, H., Todo, Y., Nomura, E., Takeda, M., Okamoto, K., Yamada, H., Yamamoto, R. & Fujimoto, S. 2002. Para-aortic lymph node metastasis in relation to serum CA 125 levels and nuclear grade in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81, 458-65.
- Emoto, S., Ishigami, H., Yamashita, H., Yamaguchi, H., Kaisaki, S. & Kitayama, J. 2012. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer*, 15, 154-61.
- Erbersdobler, A., Isbarn, H., Steiner, I., Schlomm, T., Chun, F., Mirlacher, M. & Sauter, G. 2009. Predictive value of prostate-specific antigen expression in prostate cancer: a tissue microarray study. *Urology*, 74, 1169-73.
- Ertl, I., Heinemann, V., Laessig, D., Nagel, D., Seidel, D. & Stieber, P. 2009. CA 125 in the early detection of metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27, e12015-e12015.
- Escudero, J. M., Auge, J. M., Filella, X., Torne, A., Pahisa, J. & Molina, R. 2011. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem*, 57, 1534-44.
- Eycken, E. v. 2017. TNM - Klassifikation maligner Tumoren, Weinheim, UICC and John Wiley & Sons, Ltd.
- Falkson, H. C., Van Der Watt, J. J., Portugal, M. A., Pitout, M. J. & Falkson, G. 1978. Carcinoembryonic antigen in patients with breast cancer: an adjunctive tool to monitor response and therapy. *Cancer*, 42, 1308-13.
- Fang, C., Cao, Y., Liu, X., Zeng, X.-T. & Li, Y. 2017. Serum CA125 is a predictive marker for breast cancer outcomes and correlates with molecular subtypes. *Oncotarget*, 8, 63963-63970.
- Fang, T., Wang, H., Wang, Y., Lin, X., Cui, Y. & Wang, Z. 2019. Clinical Significance of Preoperative Serum CEA, CA125, and CA19-9 Levels in Predicting the Resectability of Cholangiocarcinoma. *Disease Markers*, 2019, 6016931.
- Felder, M., Kapur, A., Gonzalez-Bosquet, J., Horibata, S., Heintz, J., Albrecht, R., Fass, L., Kaur, J., Hu, K., Shojaei, H., Whelan, R. J. & Patankar, M. S. 2014. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Molecular Cancer*, 13, 129.
- Felder, M., Kapur, A., Rakhmilevich, A. L., Qu, X., Sondel, P. M., Gillies, S. D., Connor, J. & Patankar, M. S. 2019a. MUC16 suppresses human and murine innate immune responses. *Gynecol Oncol*, 152, 618-628.
- Felder, M., Kapur, A., Rakhmilevich, A. L., Qu, X., Sondel, P. M., Gillies, S. D., Connor, J. & Patankar, M. S. 2019b. MUC16 suppresses human and murine innate immune responses. *Gynecologic oncology*, 152, 618-628.
- Fendrick, J. L., Konishi, I., Geary, S. M., Parmley, T. H., Quirk, J. G., Jr. & O'Brien, T. J. 1997. CA125 phosphorylation is associated with its secretion from the WISH human amnion cell line. *Tumour Biol*, 18, 278-89.

- Feng, F., Tian, Y., Xu, G., Liu, Z., Liu, S., Zheng, G., Guo, M., Lian, X., Fan, D. & Zhang, H. 2017. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer*, 17, 737.
- Fischer, U. 2010. *Atlas der MR-Mammografie. Hochauflösende Mamma-MRT*, Thieme.
- Fischer, U. & Baum, F. 2014. *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*, Stuttgart, Georg Thieme.
- Fuith, L. C., Daxenbichler, G. & Dapunt, O. 1987. CA 125 in the serum and tissue of patients with gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet*, 241, 157-64.
- Fukazawa, I., Inaba, N., Ota, Y., Sato, N., Shirotake, S., Iwasawa, H., Sato, T., Takamizawa, H. & Wiklund, B. 1988. Relation between serum levels of tissue polypeptide antigen (TPA) and cancer antigen 125 (CA125) and their immunohistochemical identification in benign and malignant gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet*, 243, 41-50.
- Funston G, H. W., Abel G, Crosbie EJ, Rous B, Walter FM 2020. The diagnostic performance of CA125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study. *PLoS Med* 17(10): e1003295.
- Gao, Y., Wang, J., Zhou, Y., Sheng, S., Qian, S. Y. & Huo, X. 2018. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep*, 8, 2732.
- Gaspar, M. J., Diez, M., Rodriguez, A., Ratia, T., Martin Duce, A., Galvan, M., Granell, J. & Coca, C. 2003. Clinical value of CEA and CA125 regarding relapse and metastasis in resectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 23, 3427-32.
- Gaughran, G., Aggarwal, N., Shadbolt, B. & Stuart-Harris, R. 2020. The utility of the tumor markers CA15.3, CEA, CA-125 and CA19.9 in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Management*, 9, BMT50.
- Giamougiannis, P., Martin-Hirsch, P. L. & Martin, F. L. 2021. The evolving role of MUC16 (CA125) in the transformation of ovarian cells and the progression of neoplasia. *Carcinogenesis*, 42, 327-343.
- Giessen-Jung, C., Nagel, D., Glas, M., Spelsberg, F., Lau-Werner, U., Modest, D. P., Schulz, C., Heinemann, V., Di Gioia, D. & Stieber, P. 2015. Preoperative serum markers for individual patient prognosis in stage I–III colon cancer. *Tumor Biology*, 36, 7897-7906.
- Ginath, S., Menczer, J., Fintsi, Y., Ben-Shem, E., Glezerman, M. & Avinoach, I. 2002. Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 12, 372-5.
- Göcze, P. & Varhson, H. 1993. [Serologic monitoring of patients with endometrial carcinoma using ovarian carcinoma antigen (CA 125)]. *Orv Hetil*, 134, 685-8.
- Goerke, K. 2014. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, München, Elsevier GmbH

- Gong, S., Quan, Q., Meng, Y., Wu, J., Yang, S., Hu, J. & Mu, X. 2023a. The value of serum HE4 and CA125 levels for monitoring the recurrence and risk stratification of endometrial endometrioid carcinoma. *Heliyon*, 9, e18016.
- Gong, Y., Song, L., Ou, L., Lu, Y. Y., Huang, X. & Zeng, Q. 2023b. Diagnostic and Prognostic Performance of MicroRNA-25, Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 125 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Iran J Med Sci*, 48, 401-413.
- Govindarajan, B. & Gipson, I. K. 2010. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Experimental eye research*, 90, 655-663.
- Gramellini, D., Rutolo, S., Verrotti, C., Piantelli, G., Fieni, S. & Vadura, E. 2001. [Sonographic characterization, Doppler ultrasonography and tumor markers in the diagnosis of malignancy of ovarian masses]. *Minerva Ginecol*, 53, 1-11.
- Grupp, K., Boumesli, R., Tsourlakis, M. C., Koop, C., Wilczak, W., Adam, M., Sauter, G., Simon, R., Izicki, J. R., Graefen, M., Huland, H., Steurer, S., Schlomm, T., Minner, S. & Quaas, A. 2014. The prognostic impact of high Nijmegen breakage syndrome (NBS1) gene expression in ERG-negative prostate cancers lacking PTEN deletion is driven by KPNA2 expression. *Int J Cancer*, 135, 1399-407.
- Grupp, K., Jedrzejewska, K., Tsourlakis, M. C., Koop, C., Wilczak, W., Adam, M., Quaas, A., Sauter, G., Simon, R., Izicki, J. R., Graefen, M., Huland, H., Schlomm, T., Minner, S. & Steurer, S. 2013. High mitochondria content is associated with prostate cancer disease progression. *Mol Cancer*, 12, 145.
- Gu, Y. L., Lan, C., Pei, H., Yang, S. N., Liu, Y. F. & Xiao, L. L. 2015. Applicative Value of Serum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in Diagnosis and Prognosis for Patients with Pancreatic Cancer Treated by Concurrent Chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16, 6569-73.
- Guadagni, F., Ferroni, P., Carlini, S., Mariotti, S., Spila, A., Aloe, S., D'Alessandro, R., Carone, M. D., Cicchetti, A., Ricciotti, A., Venturo, I., Perri, P., Di Filippo, F., Cognetti, F., Botti, C. & Roselli, M. 2001. A Re-Evaluation of Carcinoembryonic Antigen (CEA) as a Serum Marker for Breast Cancer: A Prospective Longitudinal Study1. *Clinical Cancer Research*, 7, 2357-2362.
- Gubbels, J. A., Felder, M., Horibata, S., Belisle, J. A., Kapur, A., Holden, H., Petrie, S., Migneault, M., Rancourt, C., Connor, J. P. & Patankar, M. S. 2010. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. *Mol Cancer*, 9, 11.
- Gubbels, J. A. A., Belisle, J., Onda, M., Rancourt, C., Migneault, M., Ho, M., Bera, T. K., Connor, J., Sathyanarayana, B. K., Lee, B., Pastan, I. & Patankar, M. S. 2006. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Molecular cancer*, 5, 50-50.
- Gundogdu, F., Soylu, F., Erkan, L., Tatli, O., Mavi, S. & Yavuzcan, A. 2011. The role of serum CA-125 levels and CA-125 tissue expression positivity in the prediction of the recurrence of stage III and IV epithelial ovarian tumors (CA-

- 125 levels and tissue CA-125 in ovarian tumors). Arch Gynecol Obstet, 283, 1397-402.
- Gupta, D. & Lis, C. G. 2009. Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival - a review of the epidemiological literature. Journal of Ovarian Research, 2, 13.
- Haagensen, D. E., Jr., Kister, S. J., Vandevoorde, J. P., Gates, J. B., Smart, E. K., Hansen, H. J. & Wells, S. A., Jr. 1978. Evaluation of carcinoembryonic antigen as a plasma monitor for human breast carcinoma. Cancer, 42, 1512-9.
- Haglund, C. 1986. Tumour marker antigen CA125 in pancreatic cancer: a comparison with CA19-9 and CEA. Br J Cancer, 54, 897-901.
- Hakenberg, O. W. 2020. Prostatakarzinom: Kein harmloser Alterskrebs. Dtsch Arztebl 117, 33-34.
- Han, S. S., Lee, S. H., Kim, D. H., Kim, J. W., Park, N. H., Kang, S. B. & Song, Y. S. 2010. Evaluation of preoperative criteria used to predict lymph node metastasis in endometrial cancer. Acta Obstet Gynecol Scand, 89, 168-74.
- Harada, T., Kubota, T. & Aso, T. 2002. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. Fertil Steril, 78, 733-9.
- Haridas, D., Ponnusamy, M. P., Chugh, S., Lakshmanan, I., Seshacharyulu, P. & Batra, S. K. 2014. MUC16: molecular analysis and its functional implications in benign and malignant conditions. The FASEB Journal, 28, 4183-4199.
- Harvey, J. M., Clark, G. M., Osborne, C. K. & Allred, D. C. 1999. Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 17, 1474-1474.
- Hatzakis, K. D., Froudarakis, M. E., Bouros, D., Tzanakis, N., Karkavitsas, N. & Siafakas, N. M. 2002. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. Respiration, 69, 25-9.
- He, C. Z., Zhang, K. H., Li, Q., Liu, X. H., Hong, Y. & Lv, N. H. 2013. Combined use of AFP, CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer. BMC Gastroenterol, 13, 87.
- He, S. M., Xing, F., Sui, H., Wu, Y., Wang, Y., Wang, D., Chen, G., Kong, Z. & Zhou, S. F. 2011. Determination of CA-125 levels in the serum, cervical and vaginal secretions, and endometrium in Chinese women with precancerous disease or endometrial cancer. Med Sci Monit, 17, Cr618-625.
- Helfgott, R., Berger, J., Clemens, Dormann, Höchtl, G., Miesbauer, M., Gala-Kokalj, A., Loy-Wojak, E. & Rechberger, E. 2020. Mammakarzinom. Medizinische Leitlinie. [Online]. Tumorzentrum Oberösterreich.]
- Hermann, N., Dressen, K., Schroeder, L., Debald, M., Schildberg, F. A., Walgenbach-Bruenagel, G., Hettwer, K., Uhlig, S., Kuhn, W., Hartmann, G. & Holdenrieder, S. 2017. Diagnostic relevance of a novel multiplex immunoassay panel in breast cancer. Tumour Biol, 39, 1010428317711381.
- Høgdall, E. V., Christensen, L., Kjaer, S. K., Blaakaer, J., Kjaerbye-Thygesen, A., Gayther, S., Jacobs, I. J. & Høgdall, C. K. 2007. CA125 expression pattern,

- prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol*, 104, 508-15.
- Hou, M. F., Chen, Y. L., Tseng, T. F., Lin, C. M., Chen, M. S., Huang, C. J., Huang, Y. S., Hsieh, J. S., Huang, T. J., Jong, S. B. & Huang, Y. F. 1999. Evaluation of serum CA27.29, CA15-3 and CEA in patients with breast cancer. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 15, 520-528.
- Hsiao, Y. Y., Fu, H. C., Wu, C. H., Lan, J., Ou, Y. C., Tsai, C. C. & Lin, H. 2022. Quantitative Measurement of Progesterone Receptor Immunohistochemical Expression to Predict Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *Diagnostics (Basel)*, 12.
- Hsieh, C.-H., ChangChien, C.-C., Lin, H., Huang, E.-Y., Huang, C.-C., Lan, K.-C. & Chang, S.-Y. 2002. Can a Preoperative CA 125 Level Be a Criterion for Full Pelvic Lymphadenectomy in Surgical Staging of Endometrial Cancer? *Gynecologic Oncology*, 86, 28-33.
- Huang, C., Liu, Z., Xiao, L., Xia, Y., Huang, J., Luo, H., Zong, Z. & Zhu, Z. 2019. Clinical Significance of Serum CA125, CA19-9, CA72-4, and Fibrinogen-to-Lymphocyte Ratio in Gastric Cancer With Peritoneal Dissemination. *Front Oncol*, 9, 1159.
- Huang, C. J., Jiang, J. K., Chang, S. C., Lin, J. K. & Yang, S. H. 2016. Serum CA125 concentration as a predictor of peritoneal dissemination of colorectal cancer in men and women. *Medicine (Baltimore)*, 95, e5177.
- Huang, G., Chen, R., Lu, N., Chen, Q., Lv, W. & Li, B. 2020. Combined Evaluation of Preoperative Serum CEA and CA125 as an Independent Prognostic Biomarker in Patients with Early-Stage Cervical Adenocarcinoma. *Oncotargets Ther*, 13, 5155-5164.
- Huang, J. H., Liu, H. S., Hu, T., Zhang, Z. J., He, X. W., Mo, T. W., Wen, X. F., Lan, P., Lian, L. & Wu, X. R. 2022. Elevated preoperative CA125 is associated with poor survival in patients with metastatic colorectal cancer undergoing primary tumor resection: a retrospective cohort study. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 10, goac020.
- Huang, S. Y., Fu, H. C., Wu, C. H., Wang, S. C., Ou, Y. C., Tsai, C. C., Chen, Y. Y., Huang, S. W., Wang, Y. W. & Lin, H. 2023. Pretreatment carcinoembryonic antigen combined with cancer antigen-125 for predicting lymph node metastasis in endometrial carcinoma: a retrospective cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 149, 11807-11813.
- Huo, Y. R., Huang, Y., Liauw, W., Zhao, J. & Morris, D. L. 2016. Prognostic Value of Carcinoembryonic Antigen (CEA), AFP, CA19-9 and CA125 for Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis Treated by Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy. *Anticancer Res*, 36, 1041-9.
- Hwang, G. I., Yoo, C. H., Sohn, B. H., Shin, J. H., Park, Y. L., Kim, H. D., Kim, Y. S., Han, W. K. & Pae, W. K. 2004. Predictive value of preoperative serum CEA, CA19-9 and CA125 levels for peritoneal metastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer Res Treat*, 36, 178-81.

- Isaksson, S., Jönsson, P., Monsef, N., Brunnström, H., Bendahl, P. O., Jönsson, M., Staaf, J. & Planck, M. 2017. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma. *PLoS One*, 12, e0186284.
- Itahashi, K., Inaba, N., Fukazawa, I. & Takamizawa, H. 1988. Immunohistochemical study of tissue polypeptide antigen (TPA) and cancer antigen 125 (CA125) in the human and cynomolgus monkey placenta, umbilical cord and decidua. *Arch Gynecol Obstet*, 243, 145-55.
- Jäger, W., Kissing, A., Cilaci, S., Melsheimer, R. & Lang, N. 1994. Is an increase in CA 125 in breast cancer patients an indicator of pleural metastases? *British journal of cancer*, 70, 493-495.
- Jensen, J. L., Maclean, G. D., Suresh, M. R., Almeida, A., Jette, D., Lloyd, S., Bodnar, D., Krantz, M. & Longenecker, B. M. 1991. Possible utility of serum determinations of CA 125 and CA 27.29 in breast cancer management. *Int J Biol Markers*, 6, 1-6.
- Jiang, T., Huang, L. & Zhang, S. 2015. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer. *BMC Cancer*, 15, 396.
- Kabel, A. M. 2017. Tumor markers of breast cancer: New prospectives. *Journal of Oncological Sciences*, 3, 5-11.
- Kaesemann, H., Caffier, H., Hoffmann, F. J., Crombach, G., Würz, H., Kreienberg, R., Möbus, V., Schmidt-Rhode, P. & Sturm, G. 1986. [Monoclonal antibodies in the diagnosis and follow-up of ovarian cancer. CA 125 as a tumor marker. A cooperative study of the Gynecologic Tumor Marker Group (GTMG)]. *Klin Wochenschr*, 64, 781-5.
- Kakimoto, S., Miyamoto, M., Einama, T., Takihata, Y., Matsuura, H., Iwahashi, H., Ishibashi, H., Sakamoto, T., Hada, T., Suminokura, J., Ito, T., Suzuki, R., Suzuki, A. & Takano, M. 2021. Significance of mesothelin and CA125 expression in endometrial carcinoma: a retrospective analysis. *Diagn Pathol*, 16, 28.
- Kang, S., Kang, W. D., Chung, H. H., Jeong, D. H., Seo, S. S., Lee, J. M., Lee, J. K., Kim, J. W., Kim, S. M., Park, S. Y. & Kim, K. T. 2012. Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 30, 1329-34.
- Kang, S., Todo, Y., Odagiri, T., Mitamura, T., Watari, H., Kim, J. W., Nam, J. H. & Sakuragi, N. 2013. A low-risk group for lymph node metastasis is accurately identified by Korean gynecologic oncology group criteria in two Japanese cohorts with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 129, 33-7.
- Kelly, P. J., Archbold, P., Price, J. H., Cardwell, C. & McCluggage, W. G. 2010. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *Journal of Clinical Pathology*, 63, 169-173.
- Kim, D. H., Yun, H. Y., Ryu, D. H., Han, H. S., Han, J. H., Yoon, S. M. & Youn, S. J. 2015. Preoperative CA 125 is significant indicator of curative resection in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol*, 21, 1216-21.

- Kim, H. S., Park, C. Y., Lee, J. M., Lee, J. K., Cho, C. H., Kim, S. M. & Kim, J. W. 2010. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol*, 118, 283-8.
- Kim, H. S., Park, N. H., Chung, H. H., Kim, J. W., Song, Y. S. & Kang, S. B. 2008. Significance of preoperative serum CA-125 levels in the prediction of lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 87, 1136-42.
- Kim, J. H., Jun, K. H., Jung, H., Park, I. S. & Chin, H. M. 2014. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology*, 61, 863-9.
- Kim, N., Park, W., Cho, W. K., Bae, D. S., Kim, B. G., Lee, J. W., Choi, C. H., Kim, T. J. & Lee, Y. Y. 2021. Significance of serum CA125 level in surgically resected cervical adenocarcinoma with adverse features. *J Gynecol Oncol*, 32, e72.
- Kimura, Y., Fujii, T., Hamamoto, K., Miyagawa, N., Kataoka, M. & Iio, A. 1990. Serum CA125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer*, 62, 676-8.
- Knoop, A. S., Bentzen, S. M., Nielsen, M. M., Rasmussen, B. B. & Rose, C. 2001. Value of Epidermal Growth Factor Receptor, HER2, p53, and Steroid Receptors in Predicting the Efficacy of Tamoxifen in High-Risk Postmenopausal Breast Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 3376-3384.
- Kohse, K. P., Dörner, K. & Neumaier, M. 2019. Tumormarker. In: Kohse, K. P. (ed.) Taschenlehrbuch. Klinische Chemie und Hämatologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme.
- Kononen, J., Bubendorf, L., Kallioniemi, A., Bärlund, M., Schraml, P., Leighton, S., Torhorst, J., Mihatsch, M. J., Sauter, G. & Kallioniemi, O. P. 1998. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*, 4, 844-7.
- Koper, N. P., Massuger, L. F., Thomas, C. M., Kiemeney, L. A. & Verbeek, A. L. 1998. Serum CA 125 measurements to identify patients with endometrial cancer who require lymphadenectomy. *Anticancer Res*, 18, 1897-902.
- Krämer, S., Jäger, W. & Lang, N. 1997. CA 125 is an indicator for pleural metastases in breast cancer. *Anticancer Res*, 17, 2967-70.
- Kreienberg, R., Möbus, V., Jonat, W. & Kühn, T. 2010. Mammakarzinom Interdisziplinär, Berlin Heidelberg New York, Springer.
- Kristjansdottir, B., Levan, K., Partheen, K. & Sundfeldt, K. 2013. Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 131, 52-58.
- Kurihara, T., Mizunuma, H., Obara, M., Andoh, K., Ibuki, Y. & Nishimura, T. 1998. Determination of a normal level of serum CA125 in postmenopausal women

- as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 69, 192-6.
- LADR 2024. Themenheft Tumormarker. Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen.
- Lakshmanan, I., Ponnusamy, M. P., Das, S., Chakraborty, S., Haridas, D., Mukhopadhyay, P., Lele, S. M. & Batra, S. K. 2012. MUC16 induced rapid G2/M transition via interactions with JAK2 for increased proliferation and anti-apoptosis in breast cancer cells. *Oncogene*, 31, 805-817.
- Leake, J., Woolas, R. P., Daniel, J., Oram, D. H. & Brown, C. L. 1994. Immunocytochemical and serological expression of CA 125: a clinicopathological study of 40 malignant ovarian epithelial tumours. *Histopathology*, 24, 57-64.
- Leandersson, P., Kalapotharakos, G., Henic, E., Borgfeldt, H., Petzold, M., Høyer-Hansen, G. & Borgfeldt, C. 2016. A Biomarker Panel Increases the Diagnostic Performance for Epithelial Ovarian Cancer Type I and II in Young Women. *Anticancer Research*, 36, 957-965.
- Lee, J.-Y., Jung, D.-C., Park, S.-H., Lim, M.-C., Seo, S.-S., Park, S.-Y. & Kang, S. 2010. Preoperative Prediction Model of Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 20, 1350-1355.
- Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1.
- Leitlinienprogramm Onkologie: Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF 2022. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1.
- Lennartz, M., Ullmann, V. S., Gorbokon, N., Uhlig, R., Rico, S. D., Kind, S., Reiswich, V., Viehweger, F., Kluth, M., Hube-Magg, C., Bernreuther, C., Büscheck, F., Putri, D., Clauditz, T. S., Fraune, C., Hinsch, A., Jacobsen, F., Krech, T., Lebock, P., Steurer, S., Burandt, E., Minner, S., Marx, A. H., Simon, R., Sauter, G. & Menz, A. 2023. Cytokeratin 13 (CK13) expression in cancer: a tissue microarray study on 10,439 tumors. *APMIS*, 131, 77-91.
- Leonard, G. D., Low, J. A., Berman, A. W. & Swain, S. M. 2004. CA 125 Elevation in Breast Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *The Breast Journal*, 10, 146-149.
- Lewis, M. R., Euscher, E. D., Deavers, M. T., Silva, E. G. & Malpica, A. 2007. Metastatic colorectal adenocarcinoma involving the ovary with elevated serum CA125: a potential diagnostic pitfall. *Gynecol Oncol*, 105, 395-8.
- Li, J., Liu, L., Feng, Z., Wang, X., Huang, Y., Dai, H., Zhang, L., Song, F., Wang, D., Zhang, P., Ma, B., Li, H., Zheng, H., Song, F. & Chen, K. 2020a. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study. *Breast Cancer*, 27, 621-630.
- Li, J., Xu, Q., Luo, C., Chen, L. & Ying, J. 2020b. Elevated carbohydrate antigen 125 post-operation as a prognostic marker in gastric cancer patients with stage II-III. *Transl Cancer Res*, 9, 5200-5208.

- Li, X., Dai, D., Chen, B., He, S., Zhang, J., Wen, C. & Wang, B. 2019. Prognostic Values Of Preoperative Serum CEA And CA125 Levels And Nomograms For Young Breast Cancer Patients. *OncoTargets and therapy*, 12, 8789-8800.
- Liu, L., Xu, H., Wang, W., Wu, C., Chen, Y., Yang, J., Cen, P., Xu, J., Liu, C., Long, J., Guha, S., Fu, D., Ni, Q., Jatoi, A., Chari, S., McCleary-Wheeler, A. L., Fernandez-Zapico, M. E., Li, M. & Yu, X. 2015a. A preoperative serum signature of CEA+/CA125+/CA19-9 \geq 1000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer. *Int J Cancer*, 136, 2216-27.
- Liu, L., Xu, H. X., Wang, W. Q., Wu, C. T., Xiang, J. F., Liu, C., Long, J., Xu, J., Fu de, L., Ni, Q. X., Houchen, C. W., Postier, R. G., Li, M. & Yu, X. J. 2016. Serum CA125 is a novel predictive marker for pancreatic cancer metastasis and correlates with the metastasis-associated burden. *Oncotarget*, 7, 5943-56.
- Liu, W., Tang, B., Wang, F., Qu, C., Hu, H., Zhuang, Y., Gao, H., Xie, X., Tian, X. & Yang, Y. 2021. Predicting early recurrence for resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter retrospective study in China. *Am J Cancer Res*, 11, 3055-3069.
- Liu, X., Zhao, F., Hu, L. & Sun, Y. 2015b. Value of detection of serum human epididymis secretory protein 4 and carbohydrate antigen 125 in diagnosis of early endometrial cancer of different pathological subtypes. *Onco Targets Ther*, 8, 1239-43.
- Lo, S. S. T., Cheng, D. K. L., Ng, T. Y., Wong, L. C. & Ngan, H. Y. S. 2009. Prognostic Significance of Tumour Markers in Endometrial Cancer. *Tumor Biology*, 18, 241-249.
- Lokich, J. J., Zamcheck, N. & Lowenstein, M. W. 1978. Sequential carcinoembryonic antigen levels in the therapy of metastatic breast cancer: a predictor and monitor of response and relapse. *Ann Intern Med*, 89, 902-6.
- Loprinzi, C. L., Tormey, D. C., Rasmussen, P., Falkson, G., Davis, T. E., Falkson, H. C. & Chang, A. Y. 1986. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen levels and alternating chemotherapeutic regimens in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 4, 46-56.
- Lotan, T. L., Gurel, B., Sutcliffe, S., Esopi, D., Liu, W., Xu, J., Hicks, J. L., Park, B. H., Humphreys, E., Partin, A. W., Han, M., Netto, G. J., Isaacs, W. B. & De Marzo, A. M. 2011. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res*, 17, 6563-73.
- Lu, L., Ma, W., Johnson, C. H., Khan, S. A., Irwin, M. L. & Pusztai, L. 2023. In silico designed mRNA vaccines targeting CA-125 neoantigen in breast and ovarian cancer. *Vaccine*, 41, 2073-2083.
- Lumachi, F., Brandes, A. A., Ermani, M., Bruno, G. & Boccagni, P. 2000. Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in breast cancer recurrences and correlation with different prognostic factors. *Anticancer research*, 20, 4751-4755.

- Lundstrøm, M. S., Høgdall, C. K., Nielsen, A. L. & Nyholm, H. C. 2000. Serum ttranectin and CA125 in endometrial adenocarcinoma. *Anticancer Res*, 20, 3903-6.
- Luo, G., Xiao, Z., Long, J., Liu, Z., Liu, L., Liu, C., Xu, J., Ni, Q. & Yu, X. 2013. CA125 is superior to CA19-9 in predicting the resectability of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*, 17, 2092-8.
- Luo, X., Lin, X., Lin, R., Yang, Y., Wang, C., Fang, H., Huang, H. & Lu, F. 2023. The CA125 level postoperative change rule and its prognostic significance in patients with resectable pancreatic cancer. *BMC Cancer*, 23, 832.
- Lv, J. & Li, P. 2019. Mesothelin as a biomarker for targeted therapy. *Biomarker Research*, 7, 18.
- Ma, S., Shen, L., Qian, N. & Chen, K. 2011. The prognostic values of CA125, CA19.9, NSE, AND SCC for stage I NSCLC are limited. *Cancer Biomark*, 10, 155-62.
- Malm, J. & Lilja, H. 1995. Biochemistry of prostate specific antigen, PSA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 221, 15-22.
- Marcus, C. S., Maxwell, G. L., Darcy, K. M., Hamilton, C. A. & McGuire, W. P. 2014. Current approaches and challenges in managing and monitoring treatment response in ovarian cancer. *J Cancer*, 5, 25-30.
- Markman, M., Federico, M., Liu, P. Y., Hannigan, E. & Alberts, D. 2006. Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 103, 195-8.
- Martius, J. 2006. *Gynäkologie, Geburtshilfe und Neonatologie*, 70565 Stuttgart, W. Kohlhammer Verlag.
- Maughan, T. S., Fish, R. G., Shelley, M., Jasani, B., Williams, G. T. & Adams, M. 1988. Antigen CA125 in tumor tissue and serum from patients with adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*, 30, 342-6.
- Medeiros, L. R., Rosa, D. D., da Rosa, M. I. & Bozzetti, M. C. 2009. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: A quantitative systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 142, 99-105.
- Melling, N., Rashed, M., Schroeder, C., Hube-Magg, C., Kluth, M., Lang, D., Simon, R., Möller-Koop, C., Steurer, S., Sauter, G., Jacobsen, F., Büscheck, F., Wittmer, C., Clauditz, T., Krech, T., Tsourlakis, M. C., Minner, S., Huland, H., Graefen, M., Budäus, L., Thederan, I., Salomon, G., Schlomm, T. & Wilczak, W. 2017. High-Level γ -Glutamyl-Hydrolase (GGH) Expression is Linked to Poor Prognosis in ERG Negative Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*, 18.
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center 2015. A Phase I Clinical Trial of Cyclophosphamide Followed by Intravenous and Intraperitoneal Infusion of Autologous T Cells Genetically Engineered to Secrete IL-12 and to Target the MUC16ecto Antigen in Patients With Recurrent MUC16ecto+ Solid Tumors. [Online im Internet] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02498912> [Stand: 2024/10/16].

- Menczer, J., Zakut, H., Schejter, E., Ginath, S., Tell, L., Zajdel, L. 2003. Tumor tissue CA125 in ovarian carcinoma patients with normal serum levels. International Journal of Gynecological Cancer, 7, 304-306.
- Minner, S., Luebke, A. M., Kluth, M., Bokemeyer, C., Jänicke, F., Izicki, J., Schlomm, T., Sauter, G. & Wilczak, W. 2012. High level of Ets-related gene expression has high specificity for prostate cancer: a tissue microarray study of 11–483 cancers. Histopathology, 61, 445-453.
- Mirlacher, M., Kasper, M., Storz, M., Knecht, Y., Dürmüller, U., Simon, R., Mihatsch, M. J. & Sauter, G. 2004. Influence of slide aging on results of translational research studies using immunohistochemistry. Modern Pathology, 17, 1414-1420.
- Moch, H., Schraml, P., Bubendorf, L., Mirlacher, M., Kononen, J., Gasser, T., Mihatsch, M. J., Kallioniemi, O. P. & Sauter, G. 1999. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. The American journal of pathology, 154, 981-986.
- Modarres-Gilani, M., Vaezi, M., Shariat, M., Zamani, N. & Nourizadeh, R. 2017. The prognostic role of preoperative serum CA125 levels in patients with advanced endometrial carcinoma. Cancer Biomark, 20, 135-141.
- Mohsin, S. K., Weiss, H., Havighurst, T., Clark, G. M., Berardo, M., Roanh, L. D., To, T. V., Zho, Q., Love, R. R. & Allred, D. C. 2004. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. Modern Pathology, 17, 1545-1554.
- Molina, R., Agusti, C., Mañe, J. M., Filella, X., Jo, J., Joseph, J., Giménez, N., Estapé, J. & Ballesta, A. M. 1994. Cyfra 21-1 in Lung Cancer: Comparison with Cea, Ca 125, Scc and Nse Serum Levels. The International Journal of Biological Markers, 9, 96-101.
- Molina, R., Escudero, J. M., Augé, J. M., Filella, X., Foj, L., Torné, A., Lejarcegui, J. & Pahisa, J. 2011. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumour Biol, 32, 1087-95.
- Molina, R., Ojeda, B., Filella, X., Borras, G., Jo, J., Mas, E., Lopez, J. J. & Ballesta, A. 2009. A Prospective Study of Tumor Markers CA 125 and CA 19.9 in Patients with Epithelial Ovarian Carcinomas. Tumor Biology, 13, 278-286.
- Molina, R., Zanón, G., Filella, X., Moreno, F., Jo, J., Daniels, M., Latre, M. L., Giménez, N., Pahisa, J., Velasco, M. & et al. 1995. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat, 36, 41-8.
- Moll, R., Mitze, M., Frixen, U. H. & Birchmeier, W. 1993. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. Am J Pathol, 143, 1731-42.
- Moore, K. N., Bouberhan, S., Hamilton, E. P., Liu, J. F., O'Cearbhaill, R. E., O'Malley, D. M., Papadimitriou, K., Schröder, D., Nieuwenhuysen, E. V., Yoo, S.-Y., Peterman, M. J., Goncalves, P. H., Schmidt, T., Zhu, M., Lowy, I., Uldrick, T. S. & Miller, E. 2023a. First-in-human phase 1/2 study of

- ubamatamab, a MUC16xCD3 bispecific antibody, administered alone or in combination with cemiplimab in patients with recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 41, TPS5624-TPS5624.
- Moore, K. N., O'Malley, D., Van Nieuwenhuysen, E., Hamilton, E., O'Cearbhaill, R. E., Yeku, O., Bouberhan, S., Hou, J. Y., Peterman, M., Goncalves, P., Schmidt, T., Yoo, S. Y., Zhu, M., Lowy, I., Rowlands, T., Uldrick, T., Miller, E. A. & Liu, J. 2023b. 41P Phase I analysis of ubamatamab (MUC16xCD3 bispecific antibody) in patients with recurrent ovarian cancer. *ESMO Open*, 8.
- Moore, R. G., Brown, A. K., Miller, M. C., Badgwell, D., Lu, Z., Allard, W. J., Granai, C. O., Bast, R. C., Jr. & Lu, K. 2008a. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*, 110, 196-201.
- Moore, R. G., Brown, A. K., Miller, M. C., Skates, S., Allard, W. J., Verch, T., Steinhoff, M., Messerlian, G., DiSilvestro, P., Granai, C. O. & Bast, R. C., Jr. 2008b. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*, 108, 402-408.
- Moore, R. G., McMeekin, D. S., Brown, A. K., DiSilvestro, P., Miller, M. C., Allard, W. J., Gajewski, W., Kurman, R., Bast, R. C., Jr. & Skates, S. J. 2009. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, 112, 40-6.
- Motoo, I., Ando, T., Yuki, S., Ito, K., Ueda, A., Kito, Y., Sakumura, M., Kajiura, S., Matsuno, J., Nakamura, Y., Inoue, Y., Hayashi, N., Hosokawa, A., Shibuya, K., Tanaka, H., Fukasawa, M., Fujii, T. & Yasuda, I. 2023. Clinical significance of CA125 in unresectable pancreatic cancer treated with first-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 41, 745-745.
- Motoyama, T., Watanabe, H., Takeuchi, S., Watanabe, T., Gotoh, S. & Okazaki, E. 1990. Cancer antigen 125, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate determinant 19-9 in ovarian tumors. *Cancer*, 66, 2628-35.
- Muftah, A. A., Aleskandarany, M. A., Al-Kaabi, M. M., Sonbul, S. N., Diez-Rodriguez, M., Nolan, C. C., Caldas, C., Ellis, I. O., Rakha, E. A. & Green, A. R. 2017. Ki67 expression in invasive breast cancer: the use of tissue microarrays compared with whole tissue sections. *Breast Cancer Res Treat*, 164, 341-348.
- Nadji, M., Gomez-Fernandez, C., Ganjei-Azar, P. & Morales, A. R. 2005. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered: Experience With 5,993 Breast Cancers. *American Journal of Clinical Pathology*, 123, 21-27.
- Nakata, B., Hirakawa, Y. S. C. K., Kato, Y., Yamashita, Y., Maeda, K., Onoda, N., Sawada, T. & Sowa, M. 1998. Serum CA 125 level as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma. *Cancer*, 83, 2488-92.
- Napoli, N., Kauffmann, E. F., Ginesini, M., Lami, L., Lombardo, C., Vistoli, F., Campani, D. & Boggi, U. 2023. Ca 125 is an independent prognostic marker

- in resected pancreatic cancer of the head of the pancreas. *Updates Surg*, 75, 1481-1496.
- Nieuwenhuysen, E. V., Bouberhan, S., Papadimitriou, K., Arend, R. C., Lee, J.-Y., O'Cearbhaill, R. E., O'Malley, D. M., You, B., Martin, A. G., Michels, J., Mileskin, L. R., Lee, Y. C., Miller, R., Yoo, S.-Y., Peterman, M. J., Schmidt, T., Knorr, D., Lowy, I., Uldrick, T. S. & Miller, E. 2024. A phase 1/2 study of ubamatamab (REGN4018), a MUC16xCD3 bispecific antibody, administered alone or in combination with cemiplimab (anti-PD-1) in patients with recurrent ovarian cancer or MUC16+ endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 42, TPS5632-TPS5632.
- Nocito, A., Bubendorf, L., Tinner, E. M., Süess, K., Wagner, U., Forster, T., Kononen, J., Fijan, A., Bruderer, J. & Schmid, U. 2001. Microarrays of bladder cancer tissue are highly representative of proliferation index and histological grade. *The Journal of pathology*, 194, 349-357.
- Norum, L. F., Erikstein, B. & Nustad, K. 2001. Elevated CA125 in breast cancer--A sign of advanced disease. *Tumour Biol*, 22, 223-8.
- O'Brien, T. J., Beard, J. B., Underwood, L. J., Dennis, R. A., Santin, A. D. & York, L. 2001. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol*, 22, 348-66.
- O'Toole, S. A., Huang, Y., Norris, L., Power Foley, M., Shireen, R., McDonald, S., Kamran, W., Ibrahim, N., Ward, M., Thompson, C., Murphy, C., D'Arcy, T., Farah, N., Heron, E., O'Leary, J. J., Abu Saadeh, F. & Gleeson, N. 2021. HE4 and CA125 as preoperative risk stratifiers for lymph node metastasis in endometrioid carcinoma of the endometrium: A retrospective study in a cohort with histological proof of lymph node status. *Gynecol Oncol*, 160, 514-519.
- Ogmundsdottir, H. M., Gudlaugsdóttir, S., Björnsson, J. & Jonasdóttir, S. 1996. Altered expression of CA-125 in breast carcinomas. *Apmis*, 104, 47-53.
- Omar, Y. T., al-Naqeeb, N., el Nas, S. A., Awwad, A. H., Foudeh, M. O., Safadi, N. B., Nasralla, M. Y., Ali, M. A. & Szymendera, J. J. 1989a. Serum levels of CA 125 in patients with gastrointestinal cancers. *Tumour Biol*, 10, 316-23.
- Omar, Y. T., Behbehani, A. E., al-Naqeeb, N., Motawy, M. M., Foudeh, M. O., Awwad, A. H., Nasralla, M. Y. & Szymendera, J. J. 1989b. Preoperative and longitudinal serum levels of CA 125 and CA 15.3 in patients with breast cancer. *Int J Biol Markers*, 4, 81-6.
- Orange, J. S. The Lytic NK Cell Immunological Synapse and Sequential Steps in Its Formation. In: Shurin, M. R. & Smolkin, Y. S., eds. *Immune-Mediated Diseases*, 2007// 2007 New York, NY. Springer New York, 225-233.
- Patankar, M. S., Jing, Y., Morrison, J. C., Belisle, J. A., Lattanzio, F. A., Deng, Y., Wong, N. K., Morris, H. R., Dell, A. & Clark, G. F. 2005a. Potent suppression of natural killer cell response mediated by the ovarian tumor marker CA125. *Gynecol Oncol*, 99, 704-13.
- Patankar, M. S., Jing, Y., Morrison, J. C., Belisle, J. A., Lattanzio, F. A., Deng, Y., Wong, N. K., Morris, H. R., Dell, A. & Clark, G. F. 2005b. Potent suppression

- of natural killer cell response mediated by the ovarian tumor marker CA125. *Gynecologic Oncology*, 99, 704-713.
- Pengming, S. 2018. Expression of estrogen receptor-related receptor –α, –β and –γ, a subfamily of orphan nuclear receptors, the role in ovarian cancer cells. Charité - Universitätsmedizin Berlin.
- Perey, L., Hayes, D. F., Tondini, C., van Melle, G., Bauer, J., Lemarchand, T., Reymond, M., Mach, J. P. & Leyvraz, S. 1990. Elevated CA125 levels in patients with metastatic breast carcinoma. *British journal of cancer*, 62, 668-670.
- Peters-Engl, C., Buxbaum, P., Ogris, E., Sevelda, P. & Medl, M. 1998. TATI (tumor associated trypsin inhibitor) and cancer antigen 125 (CA 125) in patients with early-stage endometrial cancer. *Anticancer Res*, 18, 4635-9.
- Petrelli, F., Viale, G., Cabiddu, M. & Barni, S. 2015. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 153, 477-91.
- Picardo, A. L., Diez, M., Torres, A., Maestro, M., Ortega, D., Hernando, F., Gómez, A., García-Asenjo, J. & Balibrea, J. L. 1996. Analysis of the prognostic significance of cytosolic determination of CA 125 tumor-associated antigen, carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 77, 1066-72.
- Picardo, A. L., Torres, A. J., Maestro, M., Ortega, D., Garcia-Asenjo, J. A., Muguerza, J. M., Hernando, F., Diez, M. & Balibrea, J. L. 1994. Quantitative analysis of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CA 125, and CA 50 cytosolic content in non-small cell lung cancer. *Cancer*, 73, 2305-11.
- Pinar Cilesiz Goksedef, B., Gorgen, H., Baran, S. Y., Api, M. & Cetin, A. 2011. Preoperative serum CA 125 level as a predictor for metastasis and survival in endometrioid endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can*, 33, 844-850.
- Pollán, M., Varela, G., Torres, A., de la Torre, M., Ludeña, M. D., Ortega, M. D., Pac, J., Freixenet, J., Gómez, G., Sebastián, F., Díez, M., Arrabal, R., Canalís, E., García-Tirado, J., Arnedillo, A., Rivas, J. J., Minguella, J., Gómez, A., García, M., Aragonés, N., Pérez-Gómez, B., López-Abente, G., González-Sarmiento, R. & Rojas, J. M. 2003. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 107, 781-90.
- Powell, J. L., Hill, K. A., Shiro, B. C., Diehl, S. J. & Gajewski, W. H. 2005. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med*, 50, 585-90.
- Prat, A., Parera, M., Adamo, B., Peralta, S., Perez-Benavente, M. A., Garcia, A., Gil-Moreno, A., Martinez-Palones, J. M., Baselga, J. & del Campo, J. M. 2009. Risk of recurrence during follow-up for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer (EOC) with a low-level increase of serum CA-125 levels. *Ann Oncol*, 20, 294-7.

- Pruksaritanond, N., Angsathapon, S. & Insin, P. 2023. The Utility of Preoperative Serum CA125 Combined with HE4 to Predict Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *Gynecol Obstet Invest*, 88, 53-60.
- Qin, C., Gao, Y., Li, J., Huang, C. & He, S. 2021. Predictive effects of preoperative serum CA125 and AFP levels on post-hepatectomy survival in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 21, 487.
- Quoix, E., Ramlau, R., Westeel, V., Papai, Z., Madroszyk, A., Riviere, A., Koralewski, P., Breton, J.-L., Stoelben, E., Braun, D., Debieuvre, D., Lena, H., Buyse, M., Chenard, M.-P., Acres, B., Lacoste, G., Bastien, B., Tavernaro, A., Bizouarne, N., Bonnefoy, J.-Y. & Limacher, J.-M. 2011. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. *The Lancet Oncology*, 12, 1125-1133.
- Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Green, A. R., Paish, E. C., Powe, D. G., Gee, J., Nicholson, R. I., Lee, A. H. S., Robertson, J. F. R. & Ellis, I. O. 2007. Biologic and Clinical Characteristics of Breast Cancer With Single Hormone Receptor-Positive Phenotype. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4772-4778.
- Ran, C., Sun, J., Qu, Y. & Long, N. 2021. Clinical value of MRI, serum SCCA, and CA125 levels in the diagnosis of lymph node metastasis and para-uterine infiltration in cervical cancer. *World J Surg Oncol*, 19, 343.
- Rao, R., Euhus, D., Mayo, H. G. & Balch, C. 2013. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *Jama*, 310, 1385-94.
- Rao, T. D., Fernández-Tejada, A., Axelrod, A., Rosales, N., Yan, X., Thapi, S., Wang, A., Park, K. J., Nemieboka, B., Xiang, J., Lewis, J. S., Olvera, N., Levine, D. A., Danishefsky, S. J. & Spriggs, D. R. 2017. Antibodies Against Specific MUC16 Glycosylation Sites Inhibit Ovarian Cancer Growth. *ACS Chem Biol*, 12, 2085-2096.
- Regeneron Pharmaceuticals 2018. A Phase 1/2 Study of REGN4018 (A MUC16xCD3 Bispecific Antibody) Administered Alone or in Combination With Cemiplimab in Patients With Recurrent Ovarian Cancer or Other Recurrent MUC16+ Cancers. [Online im Internet] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564340> [Stand: 2024/10/16].
- Reinartz, S., Hombach, A., Köhler, S., Schlebusch, H., Wallwiener, D., Abken, H. & Wagner, U. 2003. Interleukin-6 fused to an anti-idiotype antibody in a vaccine increases the specific humoral immune response against CA125+ (MUC-16) ovarian cancer. *Cancer Res*, 63, 3234-40.
- Reinartz, S., Köhler, S., Schlebusch, H., Krista, K., Giffels, P., Renke, K., Huober, J., Möbus, V., Kreienberg, R., duBois, A., Sabbatini, P. & Wagner, U. 2004. Vaccination of Patients with Advanced Ovarian Carcinoma with the Anti-Idiotype ACA125: Immunological Response and Survival (Phase Ib/II). *Clinical Cancer Research*, 10, 1580-1587.
- Riedinger, J. M., Wafflart, J., Ricolleau, G., Eche, N., Larbre, H., Basuyau, J. P., Dalifard, I., Hacene, K. & Pichon, M. F. 2006. CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial

- ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. Ann Oncol, 17, 1234-8.
- Rifaat, M. R. & Nader, M. I. 2022. The Utility and Correlation of Tumor Marker CA 125 with Breast Cancer in Iraqi Patients. Iraqi Journal of Biotechnology, 21, 84-87.
- Robert-Koch-Institut 2019. Krebs in Deutschland für 2015/2016, Berlin, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Romagnolo, C., Leon, A. E., Fabricio, A. S. C., Taborelli, M., Polesel, J., Del Pup, L., Steffan, A., Cervo, S., Ravaggi, A., Zanotti, L., Bandiera, E., Odicino, F. E., Scattolo, N., Squarcina, E., Papadakis, C., Maggino, T. & Gion, M. 2016. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. Gynecol Oncol, 141, 303-311.
- Rose, P. G., Sommers, R. M., Reale, F. R., Hunter, R. E., Fournier, L. & Nelson, B. E. 1994. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. Obstet Gynecol, 84, 12-6.
- Rosen, D. G., Wang, L., Atkinson, J. N., Yu, Y., Lu, K. H., Diamandis, E. P., Hellstrom, I., Mok, S. C., Liu, J. & Bast, R. C., Jr. 2005. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol, 99, 267-77.
- Rosen, P. P., Lesser, M. L., Arroyo, C. D., Cranor, M., Borgen, P. & Norton, L. 1995. Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. Cancer, 75, 1320-1326.
- Rubin, M. A., Dunn, R., Strawderman, M. & Pienta, K. J. 2002. Tissue microarray sampling strategy for prostate cancer biomarker analysis. Am J Surg Pathol, 26, 312-9.
- Ruiz, C., Seibt, S., Kuraya, K. A., Siraj, A. K., Mirlacher, M., Schraml, P., Maurer, R., Spichtin, H., Torhorst, J., Popovska, S., Simon, R. & Sauter, G. 2006. Tissue microarrays for comparing molecular features with proliferation activity in breast cancer. International Journal of Cancer, 118, 2190-2194.
- Rump, A., Morikawa, Y., Tanaka, M., Minami, S., Umesaki, N., Takeuchi, M. & Miyajima, A. 2004a. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. J Biol Chem, 279, 9190-8.
- Rump, A., Morikawa, Y., Tanaka, M., Minami, S., Umesaki, N., Takeuchi, M. & Miyajima, A. 2004b. Binding of Ovarian Cancer Antigen CA125/MUC16 to Mesothelin Mediates Cell Adhesion *. Journal of Biological Chemistry, 279, 9190-9198.
- Rustin, G. J., Marples, M., Nelstrop, A. E., Mahmoudi, M. & Meyer, T. 2001a. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol, 19, 4054-7.
- Rustin, G. J., Nelstrop, A. E., Tuxen, M. K. & Lambert, H. E. 1996. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol, 7, 361-4.

- Rustin, G. J., van der Burg, M. E., Griffin, C. L., Guthrie, D., Lamont, A., Jayson, G. C., Kristensen, G., Mediola, C., Coens, C., Qian, W., Parmar, M. K. & Swart, A. M. 2010. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*, 376, 1155-63.
- Rustin, G. J. S., Marples, M., Nelstrop, A. E., Mahmoudi, M. & Meyer, T. 2001b. Use of CA-125 to Define Progression of Ovarian Cancer in Patients With Persistently Elevated Levels. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 4054-4057.
- Saad, H. M., Tourky, G. F., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Khattab, A. M., Elmasry, S. A., Alsayegh, A. A., Hakami, Z. H., Alsulimani, A., Sabatier, J. M., Eid, M. W., Shaheen, H. M., Mohammed, A. A., Batiha, G. E. & De Waard, M. 2022. The Potential Role of MUC16 (CA125) Biomarker in Lung Cancer: A Magic Biomarker but with Adversity. *Diagnostics (Basel)*, 12.
- Saarelainen, S. K., Peltonen, N., Lehtimäki, T., Perheentupa, A., Vuento, M. H. & Mäenpää, J. U. 2013. Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 209, 142.e1-6.
- Safi, F., Kohler, I., Röttinger, E. & Beger, H. 1991. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen. *Cancer*, 68, 574-82.
- Sagi-Dain, L., Lavie, O., Auslander, R. & Sagi, S. 2015. CA 19-9 in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. *The International journal of biological markers*, 30, 333-340.
- Salgia, R., Harpole, D., Herndon, J. E., 2nd, Pisick, E., Elias, A. & Skarin, A. T. 2001. Role of serum tumor markers CA 125 and CEA in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 21, 1241-6.
- Santillan, A., Garg, R., Zahurak, M. L., Gardner, G. J., Giuntoli, R. L., 2nd, Armstrong, D. K. & Bristow, R. E. 2005. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol*, 23, 9338-43.
- Santotoribio, J. D., Garcia-de la Torre, A., Cañavate-Solano, C., Arce-Matute, F., Sanchez-del Pino, M. J. & Perez-Ramos, S. 2016. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*, 37, 26-9.
- Sauter, G., Simon, R. & Hillan, K. 2003. Tissue microarrays in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2, 962-972.
- Sauter, G., Steurer, S., Clauditz, T. S., Krech, T., Wittmer, C., Lutz, F., Lennartz, M., Janssen, T., Hakimi, N., Simon, R., von Petersdorff-Campen, M., Jacobsen, F., von Loga, K., Wilczak, W., Minner, S., Tsourlakis, M. C., Chirico, V., Haese, A., Heinzer, H., Beyer, B., Graefen, M., Michl, U., Salomon, G., Steuber, T., Budäus, L. H., Hekeler, E., Malsy-Mink, J., Kutzera, S., Fraune, C., Göbel, C., Huland, H. & Schlomm, T. 2016. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*, 69, 592-598.
- Scambia, G., Gadducci, A., Panici, P. B., Foti, E., Ferdeghini, M., Ferrandina, G., Amoroso, M., Castellani, C., Facchini, V. & Mancuso, S. 1994. Combined use

- of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 54, 292-7.
- Schijven, M. P., Vingerhoets, A. J., Rutten, H. J., Nieuwenhuijzen, G. A., Roumen, R. M., van Bussel, M. E. & Voogd, A. C. 2003. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 29, 341-50.
- Schmidt, C. 2011. CA-125: A Biomarker Put to the Test. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 103, 1290-1291.
- Schroeder, C., Navid-Hill, E., Meiners, J., Hube-Magg, C., Kluth, M., Makrypidi-Fraune, G., Simon, R., Büscheck, F., Luebke, A. M., Goebel, C., Lang, D. S., Weidemann, S., Neubauer, E., Hinsch, A., Jacobsen, F., Lebok, P., Michl, U., Pehrke, D., Huland, H., Graefen, M., Schlomm, T., Sauter, G. & Höflmayer, D. 2019. Nuclear ELAC2 overexpression is associated with increased hazard for relapse after radical prostatectomy. *Oncotarget*, 10, 4973-4986.
- Schüler-Toprak, S., Weber, F., Skrzypczak, M., Ortmann, O. & Treeck, O. 2018. Estrogen receptor β is associated with expression of cancer associated genes and survival in ovarian cancer. *BioMed Central Cancer*, 01/2018.
- Seckl, M. J., Rustin, G. J. & Coombes, R. C. 1992. CA-125 is not a useful marker in metastatic breast cancer. *British journal of cancer*, 66, 875-876.
- Seelenmeyer, C., Wegehingel, S., Lechner, J. & Nickel, W. 2003a. The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin-1. *J Cell Sci*, 116, 1305-18.
- Seelenmeyer, C., Wegehingel, S., Lechner, J. & Nickel, W. 2003b. The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin-1. *Journal of Cell Science*, 116, 1305-1318.
- Sevelda, P. & Wagner, G. 1987. [Diagnosis of the recurrence of epithelial ovarian cancer with the tumor marker CA 125]. *Wien Klin Wochenschr*, 99, 768-70.
- Shao, Y., Sun, X., He, Y., Liu, C. & Liu, H. 2015. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *PLOS ONE*, 10, e0133830.
- Shawn LyBarger, K., Miller, H. A. & Frieboes, H. B. 2022. CA125 as a predictor of endometrial cancer lymphovascular space invasion and lymph node metastasis for risk stratification in the preoperative setting. *Sci Rep*, 12, 19783.
- Singhai, R., Patil, V. W., Jaiswal, S. R., Patil, S. D., Tayade, M. B. & Patil, A. V. 2011. E-Cadherin as a diagnostic biomarker in breast cancer. *N Am J Med Sci*, 3, 227-33.
- Sinn, P. D. H.-P., Helmchen, B., Heil, J. & Aulmann, S. 2014. Lobuläre Neoplasie und invasives lobuläres Mammakarzinom. *Der Pathologe*.
- Sood, A. K., Buller, R. E., Burger, R. A., Dawson, J. D., Sorosky, J. I. & Berman, M. 1997. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol*, 90, 441-7.

- Soper, J. T., Berchuck, A., Olt, G. J., Soisson, A. P., Clarke-Pearson, D. L. & Bast, R. C., Jr. 1990. Preoperative evaluation of serum CA 125, TAG 72, and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 163, 1204-9.
- Steffensen, K. D., Waldstrøm, M., Brandslund, I., Petzold, M. & Jakobsen, A. 2012. The prognostic and predictive value of combined HE4 and CA-125 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*, 22, 1474-82.
- Steurer, S., Singer, J. M., Rink, M., Chun, F., Dahlem, R., Simon, R., Burandt, E., Stahl, P., Terracciano, L., Schlomm, T., Wagner, W., Höppner, W., Omidi, M., Kraus, O., Kwiatkowski, M., Doh, O., Fisch, M., Soave, A., Sauter, G., Wurlitzer, M., Schlüter, H. & Minner, S. 2014. MALDI imaging-based identification of prognostically relevant signals in bladder cancer using large-scale tissue microarrays. *Urol Oncol*, 32, 1225-33.
- Streppel, M. M., Vincent, A., Mukherjee, R., Campbell, N. R., Chen, S.-H., Konstantopoulos, K., Goggins, M. G., Van Seuningen, I., Maitra, A. & Montgomery, E. A. 2012. Mucin 16 (cancer antigen 125) expression in human tissues and cell lines and correlation with clinical outcome in adenocarcinomas of the pancreas, esophagus, stomach, and colon. *Human pathology*, 43, 1755-1763.
- Sullu, Y., Tomak, L., Demirag, G., Kuru, B., Ozen, N. & Karagoz, F. 2023. Evaluation of the relationship between Ki67 expression level and neoadjuvant treatment response and prognosis in breast cancer based on the Neo-Bioscore staging system. *Discover Oncology*, 14, 190.
- Sun, Z. & Zhang, N. 2014. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*, 12, 397.
- Swain, S. M., Shastry, M. & Hamilton, E. 2023. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22, 101-126.
- Takeda, M., Sakuragi, N., Okamoto, K., Todo, Y., Minobe, S., Nomura, E., Negishi, H., Oikawa, M., Yamamoto, R. & Fujimoto, S. 2002. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81, 451-7.
- Takeshima, N., Shimizu, Y., Umezawa, S., Hirai, Y., Chen, J. T., Fujimoto, I., Yamauchi, K. & Hasumi, K. 1994. Combined assay of serum levels of CA125 and CA19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 54, 321-6.
- Taylor, C., Shi, S.-R., Barr, N. & Wu, N. 2006. Techniques of Immunohistochemistry: Principles, Pitfalls and Standardization. *Diagnostic Immunohistochemistry*: Second Edition, 1-42.
- Taylor, C. R. 1994. An exaltation of experts: Concerted efforts in the standardization of immunohistochemistry. *Human Pathology*, 25, 2-11.
- The Human Proteinatlas MUC16. [Online im Internet] <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000181143-MUC16/tissue> [Stand: 2024/10/16].

- Tholander, B., Lindgren, A., Taube, A. & Sténson, S. 1992. Immunohistochemical detection of CA-125 and carcinoembryonic antigen in ovarian tumors in relation to corresponding preoperative serum levels. *Int J Gynecol Cancer*, 2, 263-270.
- Todo, Y., Sakuragi, N., Nishida, R., Yamada, T., Ebina, Y., Yamamoto, R. & Fujimoto, S. 2003. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 1265-72.
- Torhorst, J., Bucher, C., Kononen, J., Haas, P., Zuber, M., Köchli, O. R., Mross, F., Dieterich, H., Moch, H., Mihatsch, M., Kallioniemi, O. P. & Sauter, G. 2001. Tissue microarrays for rapid linking of molecular changes to clinical endpoints. *Am J Pathol*, 159, 2249-56.
- Tormey, D. C., Waalkes, T. P., Snyder, J. J. & Simon, R. M. 1977. Biological markers in breast carcinoma. III. Clinical correlations with carcinoembryonic antigen. *Cancer*, 39, 2397-404.
- Tsai, C. C., Liu, Y. S., Huang, E. Y., Huang, S. C., Chang, H. W., Tseng, C. W. & ChangChien, C. C. 2006. Value of preoperative serum CA125 in early-stage adenocarcinoma of the uterine cervix without pelvic lymph node metastasis. *Gynecol Oncol*, 100, 591-5.
- Tuxen, M. K., Sölétormos, G. & Dombernowsky, P. 2001. Serum tumour marker CA 125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy. *Br J Cancer*, 84, 1301-7.
- Ueda, A., Yuki, S., Ando, T., Hosokawa, A., Nakada, N., Kito, Y., Motoo, I., Ito, K., Sakumura, M., Nakayama, Y., Ueda, Y., Kajiura, S., Nakashima, K., Harada, K., Kawamoto, Y., Komatsu, Y. & Yasuda, I. 2024. CA125 Kinetics as a Potential Biomarker for Peritoneal Metastasis Progression following Taxane-Plus-Ramucirumab Administration in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*, 16.
- Ünsal, M., Kimyon Comert, G., Karalok, A., Basaran, D., Turkmen, O., Boyraz, G., Tasçi, T., Koc, S., Boran, N., Tulunay, G. & Turan, T. 2018. The preoperative serum CA125 can predict the lymph node metastasis in endometrioid-type endometrial cancer. *Ginekol Pol*, 89, 599-606.
- van der Burg, M. E., Lammes, F. B. & Verweij, J. 1990. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *Ann Oncol*, 1, 301-2.
- van Dooijeweert, C., van Diest, P. J. & Ellis, I. O. 2022. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Archiv*, 480, 33-43.
- Van Gorp, T., Cadron, I., Despierre, E., Daemen, A., Leunen, K., Amant, F., Timmerman, D., De Moor, B. & Vergote, I. 2011. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer*, 104, 863-70.
- van Haaften-Day, C., Shen, Y., Xu, F., Yu, Y., Berchuck, A., Havrilesky, L. J., de Brujin, H. W., van der Zee, A. G., Bast, R. C., Jr. & Hacker, N. F. 2001. OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: a critical appraisal. *Cancer*, 92, 2837-44.

- Wang, C. F., Peng, S. J., Liu, R. Q., Yu, Y. J., Ge, Q. M., Liang, R. B., Li, Q. Y., Li, B. & Shao, Y. 2020. The Combination of CA125 and NSE Is Useful for Predicting Liver Metastasis of Lung Cancer. *Dis Markers*, 2020, 8850873.
- Wang, G., Black, P. C., Goebell, P. J., Ji, L., Cordon-Cardo, C., Schmitz-Dräger, B., Hawes, D., Czerniak, B., Minner, S., Sauter, G., Waldman, F., Groshen, S., Cote, R. J. & Dinney, C. P. 2021. Prognostic markers in pT3 bladder cancer: A study from the international bladder cancer tissue microarray project. *Urol Oncol*, 39, 301.e17-301.e28.
- Wang, G., Qin, Y., Zhang, J., Zhao, J., Liang, Y. a., Zhang, Z., Qin, M. & Sun, Y. 2014. Nipple discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer. *International journal of molecular sciences*, 15, 9546-9565.
- Wang, L., Wang, D., Zheng, G., Yang, Y., Du, L., Dong, Z., Zhang, X. & Wang, C. 2016. Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer. *Int J Biol Markers*, 31, e80-7.
- Wang, S. C., Wu, C. H., Fu, H. C., Ou, Y. C., Tsai, C. C., Chen, Y. Y., Wang, Y. W., Hunag, S. W., Huang, S. Y., Lan, J. & Lin, H. 2023. Estrogen/Progesterone Receptor Expression and Cancer Antigen 125 Level as Preoperative Predictors to Estimate Lymph Node Metastasis in Endometrioid Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*.
- Wang, W., Xu, X., Tian, B., Wang, Y., Du, L., Sun, T., Shi, Y., Zhao, X. & Jing, J. 2017. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. *Clinica Chimica Acta*, 470, 51-55.
- Wang, Z. Q., Wang, J. L., Yang, J. H. & Wei, L. H. 2008. [Clinical significance of serum CP2, CA125, salicylic acid and carcinoembryonic antigen in endometrial carcinoma]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 43, 18-22.
- Webb, A., Scott-Mackie, P., Cunningham, D., Norman, A., Andreyev, J., O'Brien, M. & Bensted, J. 1995. The prognostic value of CEA, beta HCG, AFP, CA125, CA19-9 and C-erb B-2, beta HCG immunohistochemistry in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*, 6, 581-7.
- WHO 2024. Breast Cancer. [Online im Internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=In%202022%2C%20there%20were%202.3,increasing%20rates%20in%20later%20life>. [Stand: 2024/10/16].
- Wild, P. J., Kunz-Schughart, L. A., Stoehr, R., Burger, M., Blaszyk, H., Simon, R., Gasser, T., Mihatsch, M., Sauter, G. & Hartmann, A. 2005. High-throughput tissue microarray analysis of COX2 expression in urinary bladder cancer. *Int J Oncol*, 27, 385-91.
- Xie, Z., Zhang, J. & Tan, A. 2001. [Relationship between serum CA125 level and prognosis in the patients with uterine endometrial carcinoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 81, 1456-7.
- Xu, H. X., Li, S., Wu, C. T., Qi, Z. H., Wang, W. Q., Jin, W., Gao, H. L., Zhang, S. R., Xu, J. Z., Liu, C., Long, J., Xu, J., Ni, Q. X., Yu, X. J. & Liu, L. 2018. Postoperative serum CA19-9, CEA and CA125 predicts the response to

- adjuvant chemoradiotherapy following radical resection in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology*, 18, 671-677.
- Xu, H. X., Liu, L., Xiang, J. F., Wang, W. Q., Qi, Z. H., Wu, C. T., Liu, C., Long, J., Xu, J., Ni, Q. X. & Yu, X. J. 2017. Postoperative serum CEA and CA125 levels are supplementary to perioperative CA19-9 levels in predicting operative outcomes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*, 161, 373-384.
- Xu, Z.-L., Ou, Y.-J., Dai, H.-S., Wan, K., Bie, P., Chen, Z.-Y., Zhang, L.-D. & Zhang, C.-C. 2021. Elevated preoperative CA125 levels predicts poor prognosis of hilar cholangiocarcinoma receiving radical surgery. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45, 101695.
- Yabushita, H., Sawaguchi, K., Hieda, S., Ogawa, A., Tomatsu, A., Noguchi, M. & Ishihara, M. 1989. Clinical usefulness of sialyl SSEA-1 antigen as tumor marker for ovarian cancer as compared with CA125, CA19-9, TPA, IAP, CEA and ferritin. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi*, 41, 217-224.
- Yamazawa, K., Hirashiki, K., Usui, H., Mitsuhashi, A., Matsui, H. & Sekiya, S. 2005. Discordance between serum level and tissue immunohistochemical staining of CA125 in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Int J Gynecol Pathol*, 24, 254-9.
- Yang, A. P., Liu, J., Lei, H. Y., Zhang, Q. W., Zhao, L. & Yang, G. H. 2014. CA72-4 combined with CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer. *Clin Chim Acta*, 437, 183-6.
- Yang, B., Shan, B., Xue, X., Wang, H., Shan, W., Ning, C., Zhou, Q., Chen, X. & Luo, X. 2016. Predicting Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer Using Serum CA125 Combined with Immunohistochemical Markers PR and Ki67, and a Comparison with Other Prediction Models. *PLoS One*, 11, e0155145.
- Yang, C., Cheng, H., Luo, G., Lu, Y., Guo, M., Jin, K., Wang, Z., Yu, X. & Liu, C. 2017. The metastasis status and tumor burden-associated CA125 level combined with the CD4/CD8 ratio predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer: A new scoring system. *Eur J Surg Oncol*, 43, 2112-2118.
- Yang, Q., Zhang, P., Wu, R., Lu, K. & Zhou, H. 2018. Identifying the Best Marker Combination in CEA, CA125, CY211, NSE, and SCC for Lung Cancer Screening by Combining ROC Curve and Logistic Regression Analyses: Is It Feasible? *Dis Markers*, 2018, 2082840.
- Yang, X. Q., Chen, C., Wang, F. B., Peng, C. W. & Li, Y. 2011a. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen19-9 and carbohydrate antigen 125 as prognostic factors for recurrence-free survival in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12, 1251-6.
- Yang, X. Q., Li, Y., Chen, C., Peng, C. W., Liu, S. P. & Liu, Y. 2011b. Preoperative serum carbohydrate antigen 125 level is an independent negative prognostic marker for overall survival in colorectal cancer. *Med Oncol*, 28, 789-95.
- Yerushalmi, R., Tyldesley, S., Kennecke, H., Speers, C., Woods, R., Knight, B. & Gelmon, K. A. 2012. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes:

- frequency of elevation and correlation with outcome. *Annals of Oncology*, 23, 338-345.
- Yildiz, A., Yetimalar, H., Kasap, B., Aydin, C., Tatar, S., Soylu, F. & Yildiz, F. S. 2012. Preoperative serum CA 125 level in the prediction of the stage of disease in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 164, 191-5.
- Yin, B. W. T. & Lloyd, K. O. 2001. Molecular Cloning of the CA125 Ovarian Cancer Antigen: IDENTIFICATION AS A NEW MUCIN, MUC16 *. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 27371-27375.
- Yoon, J. H., Yoo, S. C., Kim, W. Y., Chang, S. J., Chang, K. H. & Ryu, H. S. 2010. Para-aortic lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial cancer confined to the uterine corpus. *Ann Surg Oncol*, 17, 3234-40.
- You, W., Sheng, N., Yan, L., Chen, H., Gong, J., He, Z., Zheng, K., Chen, Z., Wang, Y., Tan, G., Xie, L. & Wang, Z. 2019. The difference in prognosis of stage II and III colorectal cancer based on preoperative serum tumor markers. *J Cancer*, 10, 3757-3766.
- Yu, D., Du, K., Liu, T. & Chen, G. 2013. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC Patients. *Int J Mol Sci*, 14, 11145-56.
- Yue, E., Yang, G., Yao, Y., Wang, G., Mohanty, A., Fan, F., Zhao, L., Zhang, Y., Mirzapozova, T., Walser, T. C., Rodriguez-Rodriguez, L., Fong, Y., Salgia, R. & Wang, E. W. 2021. Targeting CA-125 Transcription by Development of a Conditionally Replicative Adenovirus for Ovarian Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*, 13.
- Zamani, N., Modares Gilani, M., Zamani, F. & Zamani, M. H. 2015. Utility of Pelvic MRI and Tumor Markers HE4 and CA125 to Predict Depth of Myometrial Invasion and Cervical Involvement in Endometrial Cancer. *J Family Reprod Health*, 9, 177-83.
- Zeimet, A. G., Marth, C., Offner, F. A., Obrist, P., Uhl-Steidl, M., Feichtinger, H., Stadlmann, S., Daxenbichler, G. & Dapunt, O. 1996. Human Peritoneal Mesothelial Cells Are More Potent Than Ovarian Cancer Cells in Producing Tumor Marker CA-125. *Gynecologic Oncology*, 62, 384-389.
- Zentrum für Krebsregisterdaten, G. d. e. K. i. D. e. V. 2019. Brustdrüse. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12 ed. Berlin: Robert Koch Institut.
- Zhan, C. H. & Liu, G. J. 2023. Diagnostic Value of a Combined Serum α-Hydroxybutyrate Dehydrogenase, Carcinoembryonic Antigen and Glycoantigen 125 Test for Early-Stage Breast Cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press), 15, 617-623.
- Zhang, A. M. & Zhang, P. 2012. [Clinical value of combined detection of serum human epididymal secretory protein E4 and CA(125) in the diagnosis of endometrial carcinoma]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 47, 125-8.
- Zhang, D., Yu, M., Xu, T. & Xiong, B. 2013a. Predictive value of serum CEA, CA19-9 and CA125 in diagnosis of colorectal liver metastasis in Chinese population. *Hepatogastroenterology*, 60, 1297-301.

- Zhang, J., Wei, Q., Dong, D. & Ren, L. 2021. The role of TPS, CA125, CA15-3 and CEA in prediction of distant metastasis of breast cancer. *Clinica Chimica Acta*, 523, 19-25.
- Zhang, S. J., Hu, Y., Qian, H. L., Jiao, S. C., Liu, Z. F., Tao, H. T. & Han, L. 2013b. Expression and significance of ER, PR, VEGF, CA15-3, CA125 and CEA in judging the prognosis of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 3937-40.
- Zhang, X.-Y., Hong, L.-L. & Ling, Z.-q. 2024. MUC16: clinical targets with great potential. *Clinical and Experimental Medicine*, 24, 101.
- Zhao, S., Mei, Y., Wang, J., Zhang, K. & Ma, R. 2016. Different Levels of CEA, CA153 and CA125 in Milk and Benign and Malignant Nipple Discharge. *PLoS One*, 11, e0157639.
- Zhou, P., Qu, H., Shi, H., Sun, G. & He, Q. 2014. [Predictive value of CA125 in peritoneal metastasis and prognosis of patients with gastric carcinoma]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 17, 1027-30.
- Zhou, S., Wang, Z., Li, M. & Wu, L. 2019. Elevated Preoperative Serum CA125 Predicts Larger Tumor Diameter in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Low AFP Levels. *Biomed Res Int*, 2019, 6959637.

9 Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AKN	Ankyrin
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BET	brusterhaltende Therapie
BRCA1-Gen	Breast-Cancer-1-Gen
BRE-Grad	Bloom-Richardson-Elston-Grad
CA 15-3	cancer antigen 15-3
CA 19-9	cancer antigen 19-9
CA125	cancer antigen 125
CAP	College of American Pathologists
CD16	cluster of differentiation 16
CD40L	CD40 ligand
CEA	carcinoembryonic antigen
CEN17	Chromosom-17-spezifische Sonde
DAB	3,3' -Diaminobenzidin
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DNAM-1	DNAX Accessory Molecule-1
EGF	epidermal growth factor
ER	Östrogenrezeptor
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Fluorescence In Situ Hybridization
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HPF	high power field
IHC	Immunhistochemie
IL-6	interleukin 6
ISH	In-situ-Hybridisierung
MHC-I	major histocompatibility complex class I
MRT	Magnetresonanztomographie
MUC16	Mucin 16
N/A	not applicable
neg	negativ
NK	natürliche Killerzellen
NST	invasive carcinoma of no special type
p53	tumor protein p53
pos	positiv
PR	Progesteronrezeptor
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RNA	ribonucleic acid
SEA	S = sea urchin, E = Entrokinase, A = Agrin
TBST	Tris buffered saline
TMA	Tissue-Micro-Array
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WHO	World Health Organization

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: T-Stadium. Veränderte Darstellung nach: (Cancer Research UK 2023)	15
.....
Abbildung 2: Therapieentscheidung (Helfgott et al. 2020).....	23
Abbildung 3: Schematischer Aufbau von MUC16 (Haridas et al. 2014)	28
Abbildung 4: MUC16-Expression Normalgewebe (The Human Proteinatlas)	33
Abbildung 5: MUC16-RNA Gewebsspezifität (The Human Proteinatlas)	34
Abbildung 6: TMA-Herstellung (Sauter et al. 2003)	43
Abbildung 7: TMA-Struktur	45
Abbildung 8: Antikörper-Visualisierung. Veränderte Darstellung nach: (Taylor 1994)	48
Abbildung 9: CA125-IHC-Färbebeispiele	52
Abbildung 10: CA125 und Gesamtüberleben	58
Abbildung 11: CA125 und Gesamtüberleben (negativ/schwach vs. mäßig/stark)	59
Abbildung 12: CA125 und Gesamtüberleben (negativ vs. positiv).....	59
Abbildung 13: CA125-IHC-Färbung normales Brustgewebe	60

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2020)	7
Tabelle 2: pN-Stadium (Eycken 2017).....	12
Tabelle 3: pT-Stadium (Eycken 2017)	14
Tabelle 4: BRE-Graduierung nach WHO (Christgen et al. 2017)	16
Tabelle 5: Immunhistochemie: HER2-Status (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a)	18
Tabelle 6: ISH: HER2-Status (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2021a)	19
Tabelle 7: Chemotherapie beim Mammakarzinom (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2020)	22
Tabelle 8: Tumormarker (LADR 2024)	25
Tabelle 9: CA125 und Mammakarzinome	35
Tabelle 10: Daten-File eines Mammakarzinom-TMAs nach Anonymisierung	44
Tabelle 11: Patientinnenkollektiv	46
Tabelle 12: Klassifizierung der Färbeintensität.....	50
Tabelle 13: Bewertungs-Score der IHC CA125-Färbung in Abhängigkeit von Farbintensität und Prozent der angefärbten Tumorzellen	51
Tabelle 14: CA125 und Tumorphänotyp.....	54
Tabelle 15: CA125 und NST.....	56
Tabelle 16: Studien zur Korrelation von CA125-Immunhistochemiefärbung mit CA125-Serumerhöhung	63
Tabelle 17: CA125-Nachweis und Patientenprognose oder histopathologische Malignitätsparameter bei verschiedenen Tumoren.....	67

12 Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde am Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter Betreuung von Prof. Dr. Guido Sauter durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit ihm. Die Auswahl geeigneter Tumoren bzw. Paraffinblöcke und die Recherche der klinischen Verlaufsdaten und somit die Zusammensetzung des für die Studie verwendeten Patientenkollektivs erfolgte durch mich. Die Herstellung der Tissue-Microarrays erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Labor für Molekularpathologie des Instituts für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die Auswertung der Färbungen erfolgte in Zusammenarbeit mit erfahrenen Patholog_innen des Instituts. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Dr. Ronald Simon. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

14 Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Professor Dr. Guido Sauter meinen Dank aussprechen. Er stand mir auf dem Weg zur Vollendung der Dissertation mit seinem reichen Erfahrungsschatz und umfassenden Fachwissen stets unterstützend zur Seite. Mein Dank gilt außerdem den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, die diese Arbeit möglich gemacht haben, insbesondere Privatdozent Dr. Ronald Simon und Dr. Morton Freytag.

Abschließend danke ich meiner Familie, ohne deren Rückhalt diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Insbesondere danke ich meinem Partner Noah Pauker, dessen geduldige Unterstützung mich die verschiedenen Herausforderungen der Promotion meistern ließ. Zudem danke ich meinem Sohn Lion (geboren Oktober 2024), der lange genug gewartet hat, damit seine Mutter ihre Promotion abschließen konnte.