

Christine Trainer
Dr.med.

Die Bedeutung der Neuronspezifischen Enolase (NSE) für das Therapiemonitoring des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Geboren am 20.01.1961 in Heidelberg
Reifeprüfung am 20.05.1980 in Schwetzingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1980/81 bis WS 1987/88
Physikum am 24.08.1982 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 11.05.1987 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Chemie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. W. Ebert

Unter dem Aspekt der diagnostischen Effizienz hat sich in der klinisch-serologischen Tumormarkeranalytik die Neuronspezifische Enolase (NSE) aufgrund zufriedenstellender Daten für Sensitivität und Spezifität als Marker für das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) bewährt. Dies ist das Ergebnis zahlreicher Studien in den letzten Jahren.

Weniger untersucht ist der Stellenwert des Markers für die Therapieeffizienz- und Verlaufskontrolle des SCLC. Insbesondere fehlen entsprechende Studien in umfangreichen Kollektiven.

Ziel der Arbeit war neben der prätherapeutischen Charakterisierung des NSE-Tests die Effizienzermittlung der NSE-Kinetik für die Beurteilung einer Remission, eines unveränderten Krankheitszustandes (Status idem) beziehungsweise einer Progression des Tumorleidens.

Die NSE-Konzentrationen wurden mit einem "solid phase"-Enzymimmunoassay der Firma Roche, Basel, nach dem "sandwich"-Prinzip auf dem Analysator Cobas Core bestimmt. Die Patientenserumproben wurden bis zur Analyse bei -20°C gelagert. Hämolytische Seren wurden verworfen. Anhand eines umfangreichen, selektionsfreien Gesamtkollektivs ($n=226$), das sich aus 130 konsekutiven Patienten mit histologisch gesichertem und nicht anbehandeltem SCLC und 96 nicht vorbehandelten Patienten mit benignen Lungenerkrankungen rekrutierte, wurde die diagnostische Wertigkeit des NSE-Tests evaluiert.

Als Berechnungsgrundlage der Tumorsensitivität des NSE-Tests wurde ein Schwellenwert von $14,5\text{ ng/ml}$ zugrunde gelegt, der definitionsgemäß auf der 95. Perzentilen des Referenzkollektivs basiert.

Die Messung der prätherapeutischen Seren ergab eine Tumorsensitivität des NSE-Tests von $80,8\%$ für alle Formen des SCLC. Die anatomische Ausdehnung des Tumorleidens beeinflusste die Positivitätsraten: das Stadium Limited Disease (TNM-Stadium I-IIIa) wurde

in 67,4% und das Stadium Extensive Disease in 88,1% der Fälle durch erhöhtes NSE angezeigt. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,0002$). Nicht signifikante Unterschiede fanden wir dagegen bei den histologischen Subtypen des SCLC: NSE war bei 75% der Patienten mit Intermediärform und bei 83,9% der Patienten mit dem "Oat-cell"-Typ erhöht.

Die prätherapeutischen NSE-Werte eignen sich zur prognostischen Abschätzung bei SCLC, wobei entsprechende Diskriminierungswerte nach Optimierung durch das sogenannte "Critical-level"-Verfahren ermittelt wurden. SCLC-Patienten mit NSE-Konzentrationen $\leq 16,6$ ng/ml hatten eine mediane Überlebenszeit von 17,4 Monaten (2-Jahres-Überlebensrate: 26,5%) gegenüber Patienten mit NSE-Werten $> 16,6$ ng/ml, die nach Diagnosestellung median nur 9,7 Monate (2-Jahres-Überlebensrate 5,7%) überlebten ($p < 0,001$).

Bei 112 der 130 SCLC-Patienten (86,2%) konnten die Ergebnisse serieller NSE-Analysen zur Objektivierung der Verlaufsbeurteilung respektive Therapiewirksamkeitskontrolle registriert werden. Zur Ermittlung einer signifikanten Abweichung der NSE-Konzentrationen von ihren Vorwerten wurden verbindliche Kriterien definiert, die auf dem Verfahren nach Costongs et al (1985) beruhen. Danach gilt, dass zwei konsekutive Markerwerte sich dann signifikant unterscheiden, wenn die sogenannte Kritische Differenz $D_k (= 2 \cdot \sqrt{2} \cdot V_k = 2,8 \cdot V_k)$ überschritten wird. V_k entspricht dem Inter-Assay-Variationskoeffizienten. Bei Festlegung des V_k von 10% ergibt sich eine signifikante Änderung in den NSE-Konzentrationen von mehr als 30%. Die Änderung in den NSE-Konzentrationen wurde mit der klinischen, auf bildgebenden Verfahren basierende, Erfolgsbeurteilung gemäß den Richtlinien der WHO verglichen. Wenn beide Methoden zum gleichen Ergebnis führten, wurden sie als konkordant bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit konnten die Ergebnisse von 502 Erfolgsbeurteilungen nach beiden Methoden registriert werden, d.h. pro Patient lagen 4,5 Beobachtungen vor. Für die Auswertung wurden nur NSE-Änderungen berücksichtigt, bei denen mindestens einer der konsekutiven NSE-Werte im pathologischen Bereich ($>14,5$ ng/ml) lag. Unter dieser Prämisse standen dann noch 279 Beobachtungen zur Verfügung ($= 55,6\%$).

Wir fanden eine Gesamtkonkordanz von 174/279 ($= 62,4\%$) zwischen Klinik und Markerkinetik, jedoch mit unterschiedlichen Werten für die klinische Erfolgsbeurteilung. Bei Remission betrug die Konkordanz 72,1%, bei Progression 72,2% und bei Status idem nur 41,3%. Für den relativ hohen Prozentsatz von 37,6% diskordanten Beobachtungen waren im wesentlichen drei Gründe verantwortlich. Zum einen erfolgte bei 39 der 105 diskordanten Beobachtungen ($= 37,1\%$) der Markeranstieg deutlich vor der klinisch festgestellten Progression (Vorwarnzeit). Hiervon war in erster Linie die Beurteilung Status idem betroffen. Als zweiter Grund ist der einmalige NSE-Abfall trotz klinischer Beurteilung Progression oder Status idem offensichtlich als Folge eines kurzzeitigen Therapieeffektes bei 22 ($= 21,0\%$) Beobachtungen zu nennen. Ordnet man sowohl die Beobachtungen mit "positiver lead time" und solche mit NSE-Abfall infolge eines kurzzeitigen Therapieeffektes im Sinne eines richtigen Markerverhaltens korrekt ein, so erhöht sich die Gesamtkonkordanz auf 235/279 ($= 84,2\%$).

Als dritter Grund für die Diskordanz ist die insuffiziente Markeränderung ($< \pm 30\%$) in 28,6% der Fälle zu nennen. Wir haben deshalb den Diskriminationswert durch Maximierung der Youden-Indices (Sensitivität + Spezifität - 1) optimiert. Bei einem Abfall der NSE-Konzentration um $>15\%$ wurde die Remission in 82,3% der Fälle korrekt angezeigt. Bei einem Anstieg der NSE-Konzentration um $\geq 25\%$ konnte in 75% der Fälle eine Tumorprogression richtig erkannt werden.

Die Änderungen der NSE-Konzentrationen nach dem 1.Zyklus Chemotherapie haben zudem prognostische Bedeutung. Bei einer Änderung $\leq 9\%$ betrug die mediane Überlebenszeit nur 7,1 Monate (2-Jahres-Überlebensrate: 0%) gegenüber 11,8 Monaten (2-Jahres-Überlebensrate: 14,4%; $p=0,0006$), wenn der Abfall der NSE-Konzentration $> 9\%$ war.

Schlußfolgerung:

Serielle NSE-Bestimmungen sind bei erhöhten prätherapeutischen Konzentrationen zur Verlaufskontrolle geeignet und spiegeln die Biologie der Tumorzellen neuroendokrinen Ursprungs wider. Die mit den bildgebenden Verfahren diskordanten Markerverläufe können in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erklärt werden, wobei zu beachten ist, dass auch die bildgebenden Verfahren ihre Grenzen haben. Die wesentliche Bedeutung der NSE-Analysen liegt darin, dass ein signifikanter NSE-Anstieg häufig frühzeitig eine Progression bzw. ein Rezidiv signalisiert. Bei einer möglichen Zweittherapie oder wenn nur ein palliatives Behandlungskonzept verfolgt wird, sind weiterführende Maßnahmen zur Diagnosesicherung gerechtfertigt.