

Claudia Harbarth

Dr. med. dent.

Stellenwert des Cytokeratin 19-Fragments CYFRA 21-1 und des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) für die Verlaufsbeobachtung von Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Geboren am 01.08.1974 in Heidelberg

Reifeprüfung am 14.06.1994 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1994/95 bis WS 1999/2000

Physikum am 02.10.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 27.06.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Labormedizin

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. W. Ebert

Unter dem Aspekt der diagnostischen Effizienz hat sich in der klinisch-serologischen Tumormarkeranalytik des Bronchialkarzinoms die Neuronenspezifische Enolase (NSE) aufgrund zufriedenstellender Sensitivitäts- und Spezifitätsraten für die Therapieeffizienz- und Verlaufskontrolle einschließlich Rezidivdiagnostik der kleinzelligen Bronchialkarzinome (SCLC) bewährt.

Ziel der vorliegenden, retrospektiv konzipierten Arbeit war es, zu prüfen, inwiefern die Tumormarker CEA und CYFRA 21-1 dazu geeignet sind, die Rolle, die das NSE bei SCLC einnimmt, für die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) zu übernehmen.

Es wurden für das aus 329 Patienten mit NSCLC bestehende Gesamtkollektiv insgesamt 1978 klinische Beobachtungszeitpunkte registriert, die 1444 mal mit einer Bestimmung der Serumkonzentration von CYFRA 21-1, 1812 mal mit der von CEA und 1776 Mal mit der von NSE einhergingen. In die Untersuchungen zur Prüfung auf Konkordanz von Markerkinetik und klinischer Verlaufsbeurteilung gingen ausschließlich die Ereignisse ein, bei denen mindestens einer der konsekutiven Markerwerte außerhalb des Normbereichs zu finden war. Die NSE-Kinetiken wurden zwar primär erfasst, doch wurden sie später bis auf einige

wenige Fälle, in denen sie bei der Erklärung der zur klinischen Diagnose diskordanten CYFRA 21-1- bzw. CEA-Kinetiken hilfreich waren, nicht in die Untersuchungen aufgenommen, da es sich bei dem NSE prinzipiell nicht um einen für das NSCLC, sondern für das SCLC typischen Tumormarker handelt.

Zur Ermittlung einer signifikanten Abweichung der Tumormarker 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 $D_c (= 2\sqrt{2} \times CV)$ überschritten wird. CV entspricht dem Inter-Assay-Variationskoeffizienten, der in unserer Studie mit 10% angenommen wurde, sodass ein D_c von 30% resultierte. Die Änderung in den Markerkonzentrationen wurde mit der klinischen, auf bildgebenden Verfahren beruhenden Erfolgsbeurteilung gemäß den Richtlinien der WHO verglichen. Wenn beide Methoden zum gleichen Ergebnis führten, wurden sie als konkordant bezeichnet.

Zunächst erfolgte die Konkordanzprüfung für das Gesamtkollektiv, das sich aus 191 operierten (OP) sowie 138 nicht operativ (CT/RT/BSC) behandelten Patienten zusammensetzte.

Die beste Übereinstimmung von Markerkinetik und klinischer Diagnose zeigte sich für CYFRA 21-1 (77,6%) und CEA (61,3%) jeweils bei Remission, bei Status idem betrug sie 52% (CYFRA 21-1) bzw. 55,1% (CEA), bei Progression 61% (CYFRA 21-) bzw. 52,7% (CEA). Einerseits zeigte sich, dass insgesamt 84 der diskordanten Ereignisse auf dem Phänomen der positiven Lead-time beruhten, andererseits fiel eine in 77 diskordanten Fällen unzureichende Veränderung der Markerkonzentration ($< 30\%$) auf, weshalb wir die Diskriminationswerte durch Maximierung der Youden-Indices (Sensitivität + Spezifität -1) optimiert haben und diese optimierten Schwellenwerte bei den Untersuchungen der Teilkollektive operierter und nicht-operierter Patienten angewandt haben.

Im Teilkollektiv der Operierten (OP) wurde bei einem Abfall der CYFRA 21-1-Konzentration um $>30\%$ die Remission in 85,7% der Fälle korrekt angezeigt, bei einem Anstieg der CYFRA 21-1-Konzentration um $>25\%$ konnte in 75,0% der Fälle eine Progression richtig erkannt werden. Bei einer Abnahme der CEA-Konzentration um $>20\%$ wurde die Remission

in 81,3% der Fälle richtig angezeigt und bei einem CEA-Anstieg um >25% die Progression in 67,2% der Fälle.

Für das Teilkollektiv der Nicht-Operierten (CT/RT/BSC) resultierten deutlich geringere Prozentsätze. Während das CYFRA 21-1 bei Remission in 68,8% der Fälle einen signifikanten Markerabfall und bei Progression in 58,9% der Fälle einen signifikanten Markeranstieg erkennen ließ, zeigte sich die CEA-Kinetik bei Remission in 50,0% der Fälle konkordant zur klinischen Diagnose, bei Progression in 50,2%.

Um herauszufinden, wie wertvoll die beiden Marker CYFRA 21-1 und CEA für die Detektion von Progressionsereignissen sind, erfolgte für die 97 Beobachtungen, bei denen der Radiologe eine Progression festgestellt hatte, eine kombinierte Betrachtung beider Marker. Im Teilkollektiv der Operierten zeigte sich, dass in 75,8% der Fälle, bei denen sich zumindest einer der beiden Marker im pathologischen Bereich bewegte, die Markerkinetik eine Progression erkennen ließ, im Teilkollektiv der Nicht-Operierten lag dieser Wert mit 62,1% deutlich niedriger.

Bei serologisch beschriebener Tumorprogression war für das Teilkollektiv der Operierten festzustellen, dass der Radiologe bei 20 (51,3%) der 39 Beobachtungen mit signifikantem CYFRA 21-1-Konzentrationsanstieg (>25%) sowie bei 37 (36,6%) der 101 Ereignisse mit signifikanter CEA-Zunahme (>25%) ebenfalls eine Progression diagnostizierte. Im Teilkollektiv der Nicht-Operierten stellte der Radiologe anhand der bildgebenden Verfahren bei 54 (53,5%) der 101 Beobachtungen mit signifikanter CYFRA 21-1-Zunahme sowie bei 45 (52,3%) der 86 Ereignisse mit signifikantem CEA-Anstieg gleichfalls eine fortschreitende Tumorerkrankung fest.

Trotz der teilweise, vor allem bei Patienten mit inoperablen NSCLC erhaltenen, relativ unbefriedigenden Resultate hinsichtlich der Übereinstimmung von Markerkinetik und klinischer Beurteilung sind serielle CYFRA 21-1- und CEA-Bestimmungen als durchaus sinnvoll anzusehen, da die deutliche Mehrzahl der diskordanten Ereignisse aus dem Gesamtverlauf der malignen Erkrankung heraus erklärbar ist und insbesondere neben anderen für das diskordante Markerverhalten ursächlichen Phänomenen, wie z.B. einer interkurrenten Markerschwankung als kurzfristigem Therapieeffekt, der tendenziell zwar korrekten, jedoch ungenügend ausgeprägten Markerbewegung, der negativen Lead-time

oder dem "Markerwechsel" immer wieder das Phänomen der positiven Lead-time (Vorwarnzeit) auffällt, die einerseits zu einer Relativierung der bisweilen nicht zufriedenstellenden Untersuchungsergebnisse führt und andererseits eine frühzeitige Diagnose sowie Therapie von Tumorrezidiven respektive Metastasierungen ermöglicht.