

Horst Albert Wilhelm Steimel
Dr.med.dent

Biomarker als Prognosefaktoren beim operieren und adjuvant mit Chemo-/Radiotherapie behandelten kleinzelligen Bronchialkarzinom

Geboren am 12.08.1963 in Mannheim
Staatsexamen am 17.01.1994 an der Universität Heidelberg

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

Als wesentliche prognostische Faktoren gelten beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) Krankheitsausdehnung und Leistungsindex der Patienten. Nach ihnen richtet sich das Konzept der chemo- und radiotherapeutischen Verfahren. Man unterscheidet zwischen einer rein palliativen Therapie z.B. bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und fortgeschrittener Tumorerkrankung und einer Behandlung mit mehr kurativem Ansatz bei noch begrenzter Tumorausdehnung. Im Rahmen von Studien werden zur Patientenstratifizierung im Hinblick auf die einzuschlagende Therapie weitere prognostische Variablen wie Alter, Geschlecht, Gewichtsverlust oder Laborparameter herangezogen, bei denen LDH und der Tumormarker NSE eine prominente Rolle spielen. In den letzten Jahren erlebte die Chirurgie bei SCLC eine bemerkenswerte Renaissance, wobei die alleinige Operation wegen der hohen Rezidiv- und Fernmetastasierungsraten keine adäquate Therapie darstellt. Doch im Rahmen eines multimodalen, kurativ intentionierten Therapiekonzeptes im Stadium LD kommt der Chirurgie eine zunehmende Bedeutung zu. Für diese Subgruppe der SCLC-Patienten ist jedoch sehr wenig über den Stellenwert prognostischer Determinanten bekannt.

Wir haben deshalb in einem Kollektiv von 62 SCLC-Patienten, die in der Zeit von 1995 bis 2003 in der Thoraxklinik operiert und adjuvant mit Chemo-/Radiotherapie behandelt wurden, die prognostische Relevanz von Alter, Geschlecht, Lymphknoten-Status, Tumorstadium, Radikalität der Operation sowie der Laborparameter LDH, NSE, CYFRA 21-1 und CEA evaluiert.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 60 Jahre (41 – 78 Jahre) und die Geschlechterverteilung war ca. 3 : 1 zugunsten des männlichen Geschlechtes. Die Indikation zur Operation wurde in 59 % der Fälle aufgrund eines unklaren Lungenrundherdes, d.h. radiologischen Hinweises auf Lymphknotenbefall, gestellt und in der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik die Diagnose SCLC gesichert. 20 % der Patienten kamen mit einem bioptisch gesicherten NSCLC zur Operation. Die endgültige Aufarbeitung des Op-Resektates ergab dann einen Misch tumor mit kleinzelliger Komponente. Bei lediglich 20 % der Patienten war die Diagnose SCLC präoperativ bekannt. Nach Aufarbeitung des Op-Resektates waren 39 Patienten den Frühstadien pTNM I/II und 23 Patienten den fortgeschrittenen Stadien pTNM III/IV zuzuordnen.

Die Serumspiegel sämtlicher Biomarker differenzierten nicht zwischen der Gruppe mit „reinzelligem“ SCLC und den Misch tumoren und mit Ausnahme von NSE ($p=0.038$) auch nicht zwischen TNM I/II und TNM III/IV. LDH war bei 16.9 % > 240 U/l, NSE bei 45.6 % > 14.5 ng/ml, CYFRA 21-1 bei 14.5 % > 3.3 ng/ml und CEA bei 31.0 % der Patienten > 5.0 ng/ml. Die Tumorausdehnung beeinflusste diese Positivitätsraten. In den Frühstadien I/II fanden sich für die einzelnen Marker folgende Werte: LDH 13.5 %, NSE 34.3 %, CYFRA 21-

1 9.1 % und CEA 27.8 %; in den fortgeschrittenen Stadien III/IV betragen die Daten: LDH 22.7 %, NSE 63.6 %, CYFRA 21-1 22.7 % und CEA 36.4 %.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten nach Therapiebeginn betrug 36.2 Monate. Nach zwei Jahren lebten noch 56.2 % und nach vier Jahren noch 46.9 % der Patienten. In der univariaten Analyse hatten Alter ($p=0.416$), Geschlecht ($p=0.452$), Leistungsindex ($p=0.693$), Histologie (reinzelliges SCLC vs. Mischtumoren, $p=0.9$) sowie Radikalität der Operation (R_0 vs R_1/R_2 , $p=0.874$) keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Dagegen ergab die Analyse der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier signifikante Unterschiede in Bezug auf den Lymphknotenbefall für N_0 vs. N_2 ($p=0.002$) sowie N_1 vs. N_2 ($p<0.001$), nicht aber zwischen N_0 und N_1 ($p=0.75$), vermutlich infolge der systematisch durchgeführten Lymphknoten-Dissektion. Der prognostische Einfluss der Lymphknoten-Metastasierung findet sich auch in der Tumorausdehnung wieder. Patienten der Stadien I/II hatten eine mediane Überlebenszeit von 73.5 Monaten gegenüber nur 19 Monaten in den Stadien III/IV ($p=0.001$). Der Stadieneinfluss wurde noch akzentuiert, wenn nur Patienten der Stadien I –III nach radikaler Tumoresektion analysiert wurden. Patienten der Stadien I/II wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 55 % auf, während keiner der Patienten im Stadium III diese Zeitmarke überlebte ($p<0.001$, 3-Jahresüberlebensrate: 20 %).

In der Untersuchung des prognostischen Einflusses der Biomarker wurden Trennwerte nach dem sog. „Crit-Level“-Verfahren ermittelt. Sie betragen für NSE 17.2 ng/ml, für CYFRA 21-1 2.8 ng/ml, für CEA 5.9 ng/ml und für LDH 161 U/l. Zur Bündelung der prognostischen Aussagekraft der Tumormarker wurden außerdem sog Tumormarkerindices (TMI-Wert: geometrisches Mittel der normierten Markerkonzentrationen) gebildet. Die entsprechenden Trennwerte betragen für TMI NSE/CYFRA 21-1 0.97 und für TMI NSE/CEA 0.77.

Univariat differenzierten die Marker NSE ($p=0.001$), CYFRA 21-1 ($p=0.001$), TMI NSE/CYFRA 21-1 ($p=0.01$) und TMI NSE/CEA ($p=0.004$) zwei Patientengruppen mit unterschiedlicher Überlebenschance. Ohne prognostischen Einfluss erwiesen sich CEA ($p=0.81$) und LDH ($p=0.29$). Auch die Kombination aus NSE und CYFRA 21-1 beleuchtete die prognostische Aussagekraft der beiden Parameter: Wenn die Konzentrationen beider Marker kleiner oder gleich der jeweiligen Trennwerte waren, betrug die mediane Überlebenszeit in dieser Gruppe 44 Monate. Lagen dagegen die Spiegel beider Marker über den Trennwerten, reduzierte sie sich auf nur noch 10.9 Monate ($p=0.001$).

In der stadienbezogenen Analyse der prognostischen Relevanz der Biomarker ergab sich folgendes Bild: Sowohl NSE ($p=0.008$) wie auch CYFRA 21-1 ($p=0.003$) unterschieden in den fortgeschrittenen Stadien III/IV signifikant zwei prognostische Gruppen; in den Frühstadien lieferten die beiden Marker jedoch nur einen richtungsweisenden Trend (NSE, $p=0.14$; CYFRA 21-1, $p=0.105$).

In der multivariaten Analyse nach dem Cox-Regressions-Modell behauptete sich das Tumorstadium als unabhängiger Prognosefaktor ($p=0.018$). Die Marker NSE ($p=0.115$) und CYFRA 21-1 ($p=0.061$) scheiterten knapp an der Signifikanzgrenze.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass SCLC-Patienten in den Frühstadien TNM I/II von einer Operation, integriert in ein multimodales Therapiekonzept, profitieren. Die Überlebenschancen dieser Patienten sind nicht schlechter als die von Patienten mit NSCLC in vergleichbaren Stadien, bei denen für den gleichen Zeitraum eine 5-Jahresüberlebensrate von 58.9 % ermittelt wurde. Entscheidend für die günstige Prognose ist eine Patientenstratifizierung nach dem Tumorstadium gemäß der TNM-Klassifikation, wobei zum

sicheren Ausschluss von Patienten mit Lymphknotenbefall $\geq N_2$ die Indikation zur invasiven Abklärung des Lymphknotenstatus großzügig gehandhabt werden muss. Die Biomarker NSE und CYFRA 21-1 spielen als Prognosefaktoren in den Frühstadien nur eine untergeordnete Rolle. Ihre Dominanz liegt in der Stratifizierung von Patienten in den fortgeschrittenen Stadien III/IV und damit in mehr als 80 % der SCLC-Patienten, so wie sie sich erfahrungsgemäß bei Klinikaufnahme präsentieren.