

Timea-Helene Fetz  
Dr. med.

## **Zusammenhang zwischen Tumormarker, Tumolvolumen und Überleben bei operierten Patienten mit NSCLC**

Geboren 11.02.1977 in Erdeed/Rumänien  
Staatsexamen am 28.04.06 an der Universität Heidelberg

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

Es wird allgemein angenommen, dass die Konzentration serologischer Tumormarker die vorhandene Tumorlast (im engl. "tumor burden") widerspiegelt. Die Tumorlast ist eine entscheidende Einflussgrösse für das Langzeitüberleben der Patienten. Die Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC1997, welche sich aus den Parametern Tumorausdehnung, Lagebeziehung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung zusammensetzt, zeigt allerdings oftmals keine oder eine nur geringe Korrelation mit den Serumkonzentrationen der Marker. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel herauszufinden, ob eine Beziehung zwischen der Serumkonzentration der prätherapeutisch gemessenen Tumormarker CYFRA 21-1, CEA und NSE bzw. davon abgeleiteter Parameter (Tumormarkerindex = TMI) und dem Tumolvolumen, als Korrelat für die Tumormasse, besteht. Insbesondere wurde der Zusammenhang zwischen den Tumormarkern, dem Tumolvolumen und dem Langzeitüberleben der Patienten untersucht. Ausserdem wurde untersucht, ob in den Frühstadien I/II mit Hilfe der Tumormarker eine über das Tumorstadium hinausgehende prognostische Aussage getroffen werden kann, die als Rationale für eine Therapieempfehlung herangezogen werden könnte.

In die Untersuchung gingen 495 Patienten ein, die zwischen 1996 und 1998 an einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) in der Thoraxklinik Heidelberg operiert wurden. 277 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Operation im postoperativen Stadium I-II. Die Berechnung des Tumolvolumens ( $V_{\text{path}}$ ) basierte auf der Messung dreier Tumordurchmesser ( $b$ =Breite,  $h$ =Höhe,  $t$ =Tiefe) durch den Pathologen. Die Messwerte wurden in die Formel eines Ellipsoidkörpers eingesetzt ( $V_{\text{path}} = \frac{4}{3} * b * h * t / 2$ ). Alternativ wurde für Stadium I/II Patienten die Tumorschatten auf den Röntgenbildern vermessen und die gemessenen Tumordurchmesser in eine adaptierte Formel eingesetzt ( $V_{\text{rad}}$ ). Bei Vorhandensein mehrerer Rundherde wurden die Einzelvolumina addiert. Die Serumkonzentrationen der Tumormarker CYFRA 21-1, CEA und NSE wurden mit kommerziell erhältlichen Testkits (Boehringer/Roche, Mannheim) gemessen. Die LDH-

Aktivität wurde ebenfalls mit einem Testkit von Boehringer/Roche, Mannheim erfasst. Der Tumormarkerindex (TMI) ergibt sich aus einem Algorithmus, der die beiden wichtigsten Tumormarker des NSCLC, nämlich CYFRA21-1 und CEA, zum Zwecke der prognostischen Abschätzung in einer neuen Variablen zusammenfasst. Es handelt sich hierbei um den geometrischen Mittelwert der normalisierten Einzelmarkerkonzentrationen. Die Korrelation der Parameter untereinander wurde mit der „Spearman-Rank-Correlation“ analysiert. Kritische Schwellenwerte, die optimal zwischen prognostischen Gruppen unterscheiden, wurden für stetige Parameter mit dem Softwarepaket ADAM (DKFZ, Heidelberg) berechnet. Die Überlebensanalysen wurden nach der Methode von Kaplan und Meyer ermittelt. Die multivariate Analyse wurde mittels Cox-Regression durchgeführt.

Im Gesamtkollektiv waren die klassischen Prognosefaktoren Alter, postoperatives Stadium, Allgemeinzustand deutlich signifikant. Für die serologischen Faktoren wurden bei den Schwellenwerten 240 U/L für LDH, 3,3 ng/ml für CYFRA 21-1 und 9,8 ng/ml für CEA ebenfalls signifikante Unterschiede in der Prognose ermittelt. Die aus CYFRA 21-1 und CEA abgeleitete Variable TMI differenzierte bei einem Grenzwert von 0,54 hochsignifikant zwei im Überleben unterschiedliche Patientengruppen (5-Jahresüberleben: 63,9% vs 36,1%). Für das Tumolvolumen wurde bei einem Grenzwert von 13,7 cm<sup>3</sup> ebenfalls deutlich unterschiedliche prognostische Gruppen ermittelt (5-Jahresüberleben: 62,5% vs 36,4%). Durch Kombination von TMI und Tumolvolumen können 3 Patientengruppen mit deutlich unterschiedlicher Prognose charakterisiert werden. Keine signifikant unterschiedliche Prognose wurde für die Faktoren Geschlecht, Histologie und den Tumormarker NSE (Grenzwert: 12,8 ng/ml) im Gesamtkollektiv der operierten NSCLC Patienten gefunden.

In der Subgruppenanalyse unterscheiden sowohl Tumolvolumen als auch TMI in den Frühstadien I und II deutlich zwischen Prognosegruppen. In den Spätstadien ab Stadium IIIa ermöglichen beide Parameter allerdings keine über das Stadium hinausgehende prognostische Aussage. Hier ist insbesondere die fortgeschrittene Lymphknotenmetastasierung des Mediastinums der dominierende Prognosefaktor. Die weiteren Analysen wurden deshalb in den zusammengefassten Frühstadien I und II fortgesetzt, da hier eine therapeutische Konsequenz für die unterschiedlichen Prognosegruppen resultieren könnte. Die zunächst durchgeführte Korrelationsanalyse zwischen den Tumormarkern und dem Tumolvolumen ergab eine zwar signifikante aber mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,19 und 0,452 nur schwache Korrelation. Die geringe Korrelation erklärt sich grösstenteils aus der zugrundeliegenden Tumorerogenität bezüglich der histologischer Subtypen und variabler

Nekrose- und Stromaanteile. Die multivariate Analyse in den Frühstadien I und II bestätigt den TMI (Hazard Ratio (HR): 2,22,  $p=0,005$ ) und das Tumolvolumen  $V_{path}$  (HR 2,03,  $p=0,005$ ) neben dem Geschlecht (HR: 2,03,  $p=0,043$ ) und dem Alter (HR:1,84;  $p=0,017$ ) als unabhängige Prognosefaktoren in den zusammengefassten Frühstadien I/II. Durch Kombination von TMI und  $V_{path}$  konnten im Frühstadium drei im Überleben deutlich unterschiedliche Gruppen differenziert werden. Sind beide Faktoren kleiner als der jeweilige Grenzwert, dann beträgt das 5-Jahresüberleben 89,1%. Ist einer der beiden Faktoren erhöht dann beträgt das 5-Jahresüberleben nur noch 58,4%. Die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate mit 41,9% hatten Patienten, bei denen beide Faktoren erhöht sind. Deren Risiko ist gegenüber der Gruppe bei der beide Faktoren im Normbereich liegen um den Faktor 6,4 erhöht.

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass die Tumormarker CYFRA 21-1 und CEA wichtige Prognoseparameter des NSCLC darstellen, wobei die Zusammenfassung der Einzelmarker zum sogenannten TMI deutliche Vorteile gegenüber der Einzelmarkerbestimmung ergibt. Das Tumolvolumen, nach der vorgestellten Methode berechnet, zeichnet sich durch eine höhere prognostische Wertigkeit als der durch die UICC vorgeschlagene eindimensionale maximale Tumordurchmesser von 3cm aus. Der Wert des TMI - alleine oder in Kombination mit weiteren Prognosefaktoren z.B. dem Tumolvolumen - als Stratifizierungsmarker um Patienten für adjuvante Chemotherapie zu empfehlen, scheint auf Grundlage der vorliegenden Daten gerechtfertigt zu sein. Dieser Befund sollte in einer prospektiven Studie von operierten NSCLC-Patienten im Stadium I/II, die adjuvant mit Chemotherapie behandelt werden, geprüft werden.