

Fabian Karcher
Dr. med.

**Patientenüberleben bei Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms:
Klinische Charakterisierung und retrospektive Überlebensanalyse bei Metastasierung,
insbesondere im Hinblick auf das Vorliegen von Hirnmetastasen**

Fach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Claus Peter Heußel

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation des prognostischen Einflusses unterschiedlicher Lokalisationen extrathorakaler Fernmetastasen auf das Überleben von Patienten mit Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms. Ein Hauptaugenmerk galt dabei Patienten mit Hirnmetastasen.

Es erfolgte die retrospektive Analyse von insgesamt 1016 Patienten, davon 830 Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und 178 Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC), die im Jahre 2013 im Rahmen der Erstdiagnose in der Thoraxklinik Heidelberg zum Primärstaging vorstellig wurden. Dabei befanden sich 339 (40,8 %) der Patienten mit NSCLC und 117 (65,7 %) der Patienten mit SCLC im Stadium IV, von denen bei 96 (28,3 %) bzw. 43 (36,8 %) Patienten eine oder mehrere Hirnmetastasen detektiert wurden. Mehrere Variablen wie Patientenalter, Geschlecht, klinisches Stadium, TNM-Stadium, Tumorhistologie, Malignom in der Vorgeschichte, Lokalisation der extrathorakalen Fernmetastasen und Anzahl der Hirnmetastasen fanden Einfluss in die statistischen Auswertungen. Die Lokalisation der extrathorakalen Fernmetastasen wurden dabei bei abnehmender Häufigkeit in Knochenmetastasen, Hirnmetastasen, Lebermetastasen, Nebennierenmetastasen, andere abdominelle Fernmetastasen, sonstige Fernmetastasen und extrathorakale Lymphknotenmetastasen eingeteilt. Hirnmetastasen wurden bezüglich ihrer Anzahl in drei Kategorien (0, 1–3, >3) gegliedert. Zur Evaluation des prognostischen Einflusses der unterschiedlichen Variablen wurden univariate Kaplan-Meier-Überlebensanalysen und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Die Detektion von Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erwies sich in den multivariaten Cox-Regressionsanalysen sowohl für Patienten mit NSCLC als auch für Patienten mit SCLC mit hoher Signifikanz ($p < 0,004$) als eigenständiger Risikofaktor für ein schlechteres Überleben im untersuchten Patientenkollektiv. Dies galt für multiple (> 3) Hirnmetastasen ebenso wie für ein oligometastatisches Geschehen im Sinne von 1–3 Hirnmetastasen, wobei der Nachweis multipler Hirnmetastasen nur bei Patienten mit NSCLC das Überleben zusätzlich signifikant verschlechterte. Im Rahmen der NSCLC-spezifischen Cox-Modelle zeigten sich darüber hinaus Nebennierenmetastasen mit ausreichender Signifikanz ($p < 0,05$) als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Überleben. Mit Einschränkungen galt dies auch für Knochenmetastasen, die je nach Design der Cox-Modelle das Signifikanzniveau teilweise verfehlten. Alle anderen Metastasenlokalisationen lagen diesbezüglich außerhalb des Signifikanzbereichs. Demgegenüber waren in den SCLC-spezifischen Cox-Modellen Lebermetastasen zusätzlich zu den Hirnmetastasen signifikant mit einem schlechteren Überleben assoziiert, während die übrigen Lokalisationen von Fernmetastasen das Signifikanzniveau verfehlten. Im Einklang mit diesen Ergebnissen konnte in den univariaten Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen mit hoher Signifikanz ein schlechteres Überleben von Patienten mit NSCLC bei synchronen Hirnmetastasen gegenüber Patienten mit anderen synchronen Fernmetastasen gezeigt werden.

Die negative prognostische Bedeutung dieser beiden Metastasenlokalisationen für Patienten mit SCLC deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Studien von Nakazawa et al. und Bremnes et al. Für Patienten mit NSCLC ist die Studienlage in Bezug auf den prognostischen Einfluss

unterschiedlicher Metastasenlokalisationen deutlich heterogener. In den multivariaten Analysen von Tamura et al. zeigten sich Nebennierenmetastasen und Lebermetastasen mit einem schlechteren Überleben von Patienten mit NSCLC assoziiert. In den Studienergebnissen von Riihimäki et al. galt dies für Knochenmetastasen und Lebermetastasen. Als mögliche Gründe für die uneinheitlichen Ergebnisse sind Unterschiede bei der Wahl der Systemtherapie des metastasierten Lungenkarzinoms zu diskutieren, insbesondere im Hinblick auf in den vergangenen Jahren neu zugelassene oder im Rahmen von Studienprotokollen getestete Immuntherapien, die in der statistischen Auswertung nicht miteingefasst wurden. Limitationen dieser Arbeit ergeben sich darüber hinaus aus dem retrospektiven Studiendesign und der relativ kleinen Patientenkohorte. Dennoch sollte der negative prognostische Einfluss synchroner Hirnmetastasen und Nebennierenmetastasen auf das Überleben von Patienten mit NSCLC sowie synchroner Hirnmetastasen und Lebermetastasen auf das Überleben von Patienten mit SCLC, der für das untersuchte Patientenkollektiv beobachtet werden konnte, im klinischen Kontext Berücksichtigung finden.

Hirnmetastasen zum Diagnosezeitpunkt eines Lungenkarzinoms erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit für beide histologischen Tumorentitäten signifikant als unabhängiger prognostischer Risikofaktor für ein schlechteres Überleben. Ihrer Erkennung sollte im Rahmen des Stagings und auch des Restagings größte Aufmerksamkeit geschenkt werden.