

Sophie Aufderstraße

Dr. med.

## **Überlebensanalyse und Evaluation von Prognosefaktoren bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom unter Radiotherapie im Stadium limited und extensive Disease**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Rieken

Da das kleinzellige Bronchialkarzinom mit etwa einem Viertel aller Lungenerkrankungen zu den bösartigsten Karzinomen zählt, ist die Stadieneinteilung mitentscheidend für die Therapiewahl, sodass bei Patienten im Stadium very limited disease eine Operation die erste Wahl ist. Bei Stadium limited disease sind sowohl Radio- als auch Chemotherapie von Bedeutung, bei Stadium extensive disease steht eine alleinige Chemotherapie im Vordergrund.

Das kleinzellige Bronchialkarzinom wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, sodass die Mehrheit der Patienten sich im Stadium extensive disease befindet. Die Therapieoptionen sind eingeschränkt und die Prognose ist schlecht.

Wesentliche prognostische Faktoren sind klinische Parameter wie die körperliche Verfassung (Alter, Karnofsky-Index, Vorerkrankungen), Verträglichkeit, Ansprechen der Therapie und verschiedene Laborparameter, die auf entzündliche Prozesse im Körper hinweisen. Bei Tumorprogression und Tumorphiliferation treten Entzündungsreaktionen auf. Daher werden Entzündungsparameter immer mehr als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben von Krebspatienten berücksichtigt.

In dieser Studie wurden Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein oder Laktatdehydrogenase auf ihren eventuellen Zusammenhang mit möglichen Therapieoptionen und Überlebensraten bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht.

C-reaktives Hormon markiert körperfremde Zellen, sodass das Komplementsystem aktiviert wird und pathogene Zellen durch Phagozytose eliminiert werden.

Aufgrund der prozentualen unterschiedlichen Verteilung verschiedener Untereinheiten der Laktatdehydrogenase im Vergleich zu gesundem Gewebe wurde beim Bronchialkarzinom festgestellt, dass Tumorgewebe durch die Katalyse von Pyruvat zu Laktat Energie gewinnt. Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase weist daher auf eine erhöhte Tumoraktivität hin.

Durch verschiedene Körperreaktionen maligner Zellen oder diverse Entzündungsprozesse kann es bei Tumorerkrankungen zu einem Anstieg der Neutrophilen-Lymphozyten Ratio kommen. Tumorzellen lösen eine unspezifische Immunantwort aus, deren Folge eine Erhöhung der Neutrophilen-Lymphozyten Ratio ist.

Die Bestimmung der Laborparameter C-reaktives Hormon und Laktatdehydrogenase vor Therapiebeginn der Radiochemotherapie ist als prognostischer Faktor für Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium limited disease zu empfehlen. Laktatdehydrogenase und C-reaktives Hormon sind einfach zu bestimmen und darüber hinaus relativ kostengünstig.

Im Gegensatz zu früheren Studien ist der Wert der Neutrophilen-Lymphozyten Ratio vor thorakaler Radiochemotherapie nicht mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Daher ist der

Einsatz von der Neutrophilen-Lymphozyten Ratio als prognostischer Wert zur Stratifizierung der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium limited disease mit Einschränkungen zu betrachten. Erhöhte C-reaktives Hormon- und Laktatdehydrogenase-Werte scheinen unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben von kleinzelligen Bronchialkarzinom-Patienten unter Radiochemotherapie zu sein. Als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben konnte die Neutrophilen-Lymphozyten Ratio nicht validiert werden. Weitere Studien sind notwendig, um die Rolle von Entzündungsmarkern bei kleinzelligen Bronchialkarzinom-Patienten unter Immuntherapie zu untersuchen, beispielsweise wie sich Akut-Phase-Proteine unter Therapie beeinflussen lassen. Eine Untersuchung der beeinflussenden Faktoren, die unter normalen Umständen dazu dienen, gesundes Gewebe bei Entzündungsreaktionen zu schützen, die Selbsttoleranz aufrechtzuerhalten und die Eliminierung von Tumorzellen durch das Immunsystem zu unterstützen, könnte neue potenzielle therapeutische Ziele hervorbringen.

Zur Beurteilung der Patienten im Stadium extensive disease mit diagnostizierten Hirnmetastasen wurde in dieser Studie ein krankheitsspezifischer Prognosewert, der BMS-Score, entwickelt, basierend auf Karnofsky Performance Status, Erkrankungsstadium und Fortschreiten der extrakraniellen Krankheitssituation und Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen (synchron/metachron). Sowohl der BMS-Score als auch der RPA-Score sind bei der Vorhersage des Überlebens als Prognosebewertungssystem validiert. Jedoch hat der neu generierte BMS-Score in dieser Analyse als Bewertungssystem einen höheren Prognosevorhersagewert als der RPA-Score oder der ds-GPA-Score gezeigt.

Aufgrund des großen Patientenkollektivs mit 221 Patienten ist der Aussagewert der hiesigen Gesamtbewertung mit Hilfe des BMS-Score größer als Vergleichsprognosewerte vorheriger Studien. Der BMS-Score ist einfach in der klinischen Anwendung und kann die Prognoseabschätzung bei Patienten mit Hirnmetastasen bei kleinzelligem Bronchialkarzinom erleichtern. Um die Ergebnisse und Aussagewerte der BMS-Score zu validieren, sollten bei zukünftigen Studiengestaltungen dieses Prognosebewertungssystem berücksichtigt und angewandt werden.