

Nadine Payer
Dr. med.

Differenzierte Betrachtung der Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IV

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist eine Erkrankung mit schlechter Prognose. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Therapie und Krankheitsverlauf von 493 Patienten mit NSCLC im Stadium IV betrachtet. Es wurden alle Patienten ohne maligne Vorerkrankung oder Zweitmalignom eingeschlossen, deren Erstdiagnose zwischen 2004 und 2006 erfolgte und die vorwiegend in der Thoraxklinik Heidelberg behandelt wurden. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum 31.12.2011. Ziel der Studie war, einen Überblick über Ausmaß und Erfolg der Therapie des NSCLC in der klinischen Praxis zu erhalten und hieraus Prognosefaktoren für die Therapiedurchführung abzuleiten.

352 Patienten erhielten eine Systemtherapie. Bei 52 %, 28 % und 14 % dieser Patienten wurde eine 2., 3. und 4. Therapielinie durchgeführt. In Einzelfällen wurden bis zu 7 Linien verabreicht. Patienten ohne Systemtherapie zeigten ein schlechteres medianes Überleben ab Erstdiagnose als Patienten mit Systemtherapie (1,3 Monate (Pat. ohne Therapie, n = 57) bzw. 2,9 Monate (Pat. mit OP/RT, n = 84) versus 8,7 Monate). Dies lag noch unter dem Überleben von Patienten aus Phase-III-Studien mit Best Supportive Care und ist vermutlich auf einen schlechteren Allgemeinzustand zurückzuführen. Das gute mediane Überleben einer kleinen Subgruppe (n = 16) mit Resektion von Primärtumor und synchroner solitärer Hirn- oder Lungenmetastase weist darauf hin, dass solch ein Vorgehen bei ausgewählten Patienten sinnvoll sein könnte (medianes Überleben ab Erstdiagnose 13,6 Monate, Ein-Jahres-ÜLR 56 %, 5-Jahres-ÜLR 13 %).

Das mediane Überleben der Patienten ab Erstdiagnose nahm mit der Anzahl der erhaltenen Linien zu ($p < 0,001$). Patienten mit platinhaltiger Kombinationstherapie in der 1. Linie (n = 276) zeigten mit einer Ansprechrate (PR) von 37 % und einem medianem Überleben von 8,9 Monaten ab der 1. Linie ähnliche Ergebnisse wie in einer Metaanalyse und großen Phase-III-Studien.

Patienten mit Monotherapie (n = 76) konnten hingegen weniger von einer Erstlinientherapie profitieren (PR 9 %, medianes Überleben 2,8 Monate). Hierbei handelte es sich um Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand, bei denen keine platinhaltige Therapie möglich war. Für

diese Patienten sollten Risiken und möglicher Benefit einer Monotherapie gegenüber Best Supportive Care besonders sorgfältig abgewogen werden.

Die häufigsten Medikamente der Folgelinien waren Docetaxel, Erlotinib und Pemetrexed. In der 2., 3. und 4. Linie konnten ähnliche Ansprechraten von 15 %, 12 % und 15 % erreicht werden. Im Literaturvergleich lagen sie leicht über den Ansprechraten der für die 2. Linie zulassungsrelevanten Phase-III-Studien. Unsere Patienten zeigten ab Beginn der 2., 3. und 4. Linie ein medianes Überleben von 6,2 Monaten, 5,2 Monaten und 5,1 Monaten. Dieses lag etwas unter dem Überleben der Patienten aus Phase-III-Studien mit überwiegend Zweitlinientherapie. Die Zweit- und Drittlinietherapie zeichnete sich durch eine bessere Verträglichkeit aus als die Erstlinientherapie. Die Mehrzahl der Chemotherapien mussten jedoch im Verlauf abgebrochen werden (65 %, 73 % und 80 % der Therapien in der 1., 2. und 3. Linie). Häufigste Ursache war ein Progress des Tumors in der Bildgebung. Die mittlere Zyklenzahl lag bei 3,6 Zyklen, 3,3 Zyklen und 3,0 Zyklen in der 1., 2. und 3. Linie. Auch wenn bei vielen Patienten Dosisreduktionen erforderlich waren, so war bei einem Großteil der Patienten die insgesamt verabreichte Gesamtdosis nur mäßig reduziert. Unsere Patienten zeigten teils eine ähnliche, teils eine niedrigere Rate an Grad 3 - 4 Neutropenie und Thrombopenie als Patienten in Phase-III-Studien.

In der multivariaten Analyse war eine Tumorkontrolle in der vorherigen Linie bzw. in beiden vorherigen Linien der wichtigste Prognosefaktor für ein Überleben ab der 2. und 3. Linie (HR = 0,60 und 0,29; $p = 0,003$ und $< 0,001$). Zudem war eine Tumorkontrolle in beiden vorherigen Linien ein möglicher prädiktiver Faktor für eine erneute Tumorkontrolle in der 3. Linie (OR = 0,08; $p = 0,047$). Ein Nieraucherstatus und Ex-Raucherstatus war ein Prognosefaktor für ein Überleben ab der 3. Linie (OR = 0,35 und 0,59; $p = 0,033$). Auch ein Alter der Patienten ≥ 70 Jahre war ein Prognosefaktor für ein Überleben ab der 2. und 3. Linie (HR = 0,61 und 0,54; $p = 0,011$ und $0,034$) und korrelierte mit einer besseren Tumorkontrolle in der 2. Linie (OR = 0,27; $p = 0,005$). Dies ist vermutlich durch Selektion bedingt, zeigt jedoch analog zu Studien, dass auf eine Systemtherapie nicht ausschließlich aufgrund eines hohen Patientenalters verzichtet werden sollte.

Den richtigen Zeitpunkt zu finden um die Systemtherapie zu beenden und die Palliativmedizin zu intensivieren bleibt eine wichtige Herausforderung zur Verbesserung der onkologischen Behandlung unserer Patienten. 42 % unserer Patienten verstarben innerhalb von 31 Tagen nach Beendigung der Systemtherapie. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Patientenauswahl insbesondere in weiteren Linien. Im Allgemeinen konnten in der klinischen Praxis ähnliche Therapieergebnisse erzielt werden wie in

randomisierten Studien. Subgruppen profitieren von einer Systemtherapie. Die Entscheidungen für weitere Therapielinien sollten unter Berücksichtigung von prädiktiven und prognostischen Faktoren sowie des individuellen Risikoprofils und Therapiewunschs getroffen werden.