

Damian Michael Augustinus von Eiff
Dr. med.

Therapie des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Paclitaxel

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Thomas

Einhundertfünfundachtzig Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom, die in der Thoraxklinik Heidelberg im Zeitraum 2005 bis 2015 eine zytostatische Monotherapie mit Paclitaxel erhalten hatten, wurden retrospektiv ausgewertet. Patienten- und Behandlungsdaten wurden den elektronischen Patientenakten der Thoraxklinik Heidelberg entnommen und mit dem Tabellen-Kalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms IBM SPSS 23.

Alle Patienten, 119 Männer und 66 Frauen, waren zytostatisch multipel vorbehandelt, in der Regel mit einer Platin-haltigen Duplette, Topotecan und der Kombinationschemotherapie ACO. Paclitaxel wurde im Median in der 4. Therapielinie eingesetzt. Patienten waren bei Paclitaxel-Erstgabe im Median 65 (38 - 87) Jahre alt. 25 Patienten befanden sich in einem sehr guten Allgemeinzustand (ECOG 0), 122 Patienten wurden einem ECOG Score 1, 38 Patienten einem ECOG Score 2 zugeordnet. Bei 91% der Patienten wurde eine extensive disease diagnostiziert. Fernmetastasen in ein Organsystem hatten 52, eine multiple Organmetastasierung 116 Patienten. Eine Ki-67 Proliferationsrate <80% wurde bei 38 Tumoren, eine Proliferationsrate >80% bei 103 Tumoren gemessen. Einen Nikotinkonsum gaben 93% der Patienten an. 130 der 185 Patienten erhielten die Solldosis Paclitaxel, bei 51 Patienten war die Dosis reduziert worden. In 44 Fällen (86%) wurde die Dosis ab dem 1. Zyklus mit Paclitaxel angepasst. In 28 Fällen (64%) waren Hämatoxizitäten, die in vorigen Therapielinien aufgetreten waren, der Grund die Dosis von Paclitaxel prophylaktisch anzupassen.

Unter der Chemotherapie mit Paclitaxel wurde eine Disease Control Rate von 28% erzielt. 31 Patienten (17%) erreichten eine partielle Remission. Bei weiteren 21 Patienten (11%) wurde eine stable disease diagnostiziert. Keiner der Patienten erreichte eine komplette Remission. 31% der Patienten erlitten eine Polyneuropathie unter der Therapie mit Paclitaxel.

Das progredienzfrie Überleben wurde entscheidend von der verabfolgten Paclitaxeldosis und dem Tumoransprechen beeinflusst. Patienten mit einer Dosisreduktion des Zytostatikums um 25% hatten ein zweifach erhöhtes Risiko eines Tumorprogresses im Vergleich zu Patienten mit kompletter Paclitaxeldosis. Ein schlechtes Tumoransprechen nach Paclitaxelgabe beeinflusste erwartungsgemäß hochsignifikant das Progredienz-freie Überleben. Das männliche Geschlecht sowie Tumore mit einer hohen Ki-67 Expression von >80% waren ebenfalls mit einem kürzeren progredienzfrien Überleben assoziiert.

Unabhängige und signifikante prognostische Faktoren des Gesamtüberlebens der Patienten waren der Allgemeinzustand der Patienten vor Einleitung der zytostatischen Chemotherapie, eine fortgeschrittene Tumorerkrankung mit Nachweis cerebraler und/oder hepatischer Metastasen, die applizierte Paclitaxel-Dosis sowie das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie.

Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand zu Beginn der Therapie lebten im Median 177 Tage, wohingegen Patienten im reduzierten Allgemeinzustand nur 74 Tage überlebten. Patienten im limitierten Tumorstadium lebten im Median 170 Tage, bei Metastasierung in ein Organsystem bzw. multipler Metastasierung war das mediane Überleben mit 133 bzw. 94 Tagen signifikant kürzer. Patienten mit isolierten Hirnmetastasen lebten im Median 84 Tage, bei isolierter Lebermetastasierung 79 Tage. Prognostisch am ungünstigsten war eine simultane cerebrale und hepatische Metastasierung mit nur 63 Tagen medianem Überleben. 82% der

Patienten, die cerebrale Metastasen aufwiesen, erhielten eine cerebrale Bestrahlung. Eine Reduktion der Paclitaxeldosis verkürzte das Überleben. So lebten Patienten mit 100% Paclitaxel-Solldosis im Median noch 122 Tage, Patienten mit Dosisreduktion des Zytostatikums dagegen nur 78 Tage. Das Ansprechen des Tumors auf die zytostatische Therapie korrelierte hochsignifikant mit dem Überleben. Patienten mit partieller Remission lebten ab Therapiebeginn des Paclitaxel im Median 202 Tage, mit stable disease 177 Tage und mit progressiver Erkrankung 115 Tage.

Das Geschlecht, die Ki-67 Expression der Tumore wie auch der Nikotinkonsum hatten einen geringeren, aber ebenfalls noch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Weibliches Geschlecht, Tumore mit einer Ki-67 Expression unter 80% sowie ein Nikotinkonsum mit < 40 pack years waren eher günstige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben.

Unter anderem das männliche Geschlecht, eine fortgeschrittene Metastasierung, vorallem in Leber und Gehirn, ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie, Dosisreduktion und ein schlechter Allgemeinzustand sind Faktoren, die als prognostisch ungünstig bei der Diagnosestellung und Erstlinientherapie des SCLC in der Literatur beschrieben sind und sich auch in dieser Studie in einem fortgeschrittenen Therapiestadium als prognostisch relevant zeigen.

Die Daten dieser Studie bezüglich des Tumoransprechens sind vergleichbar mit denen in der Literatur, jedoch gibt es keine anderen Studien, die die Therapie des SCLC mit Paclitaxel in der Monotherapie in einem so fortgeschrittenen Therapiestadium untersucht haben.