

Anna-Christina Adelberg geb. Hübner

Dr. med.

Therapieansprechen und Prognosefaktoren des Cholangiokarzinoms unter systemischer Chemotherapie

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. (apl.) Dr. med. Karl Heinz Weiss

Das Cholangiokarzinom gehört mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von meist unter 20% zu den aggressiven Tumoren mit infauster Prognose. Als einzig potentiell kurativer Ansatz gilt die chirurgische Resektion. Da ein Großteil der Patienten allerdings erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium diagnostiziert werden kann, kommt häufig nur noch eine palliative Chemotherapie infrage. Diese retrospektive Studie untersuchte ein Patientenkollektiv von insgesamt 86 Patienten, welche im Zeitraum von 2009 bis 2014 aufgrund ihres diagnostizierten Cholangiokarzinom zur palliativen Chemotherapie an der Universitätsklinik Heidelberg vorstellig wurden. Die Daten wurden hinsichtlich der Patienten- und Tumorcharakteristika, Diagnostik, Therapie und Überlebenszeiten ausgewertet. Das Ziel dieser Arbeit war dabei die Identifikation von Risikofaktoren, sowie prädiktiven Faktoren für das Therapieansprechen bzw. progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Gallengangskarzinom.

Das Patientenkollektiv bestand aus 52 Männern und 34 Frauen, das mediane Alter betrug 61 Jahre. Der Großteil der Patienten befand sich in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0: 69,8%). Hinsichtlich der Tumorlokalisierung fanden 72,8% intrahepatische, 20,9% perihiläre und 7% extrahepatische Tumore. 62% der Karzinome waren gut oder mäßig differenziert, 38% waren schlecht differenziert. Bei 55 Patienten lag ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC III und IV) vor im Vergleich zu 21 mit lokalem Befund (UICC I und II). In 60,5% der Fälle lagen initial Metastasen vor, im Verlauf entwickelten 44 Patienten neue Metastasen; 18 Patienten blieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums metastasenfrei. Der Tumormarker CA19-9 war in 70,3% der Fälle erhöht und lag im Median bei 138,2 U/l. Das CEA war bei 34,6% erhöht und lag im Median bei 1,9 µg/l. 32 Patienten hatten initial eine Tumorresektion erhalten. Hinsichtlich der Risikostratifizierung konnte diese Arbeit das Vorliegen einer Primär Sklerosierenden Cholangitis, einer Colitis ulcerosa, einer Hepatitis

Infektion, einer Leberzirrhose, eines Diabetes Typ II und einer Adipositas als potentielle Faktoren identifizieren.

Die zentrale Aufgabe dieser Arbeit war die Identifikation von Prognosefaktoren für das Therapieansprechen bzw. progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem CC unter palliativer Chemotherapie. Dafür erfolgten gesonderte und detaillierte Untersuchungen für die Erstlinien- und Zweitlinienchemotherapie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosezeitpunkt betrug im Gesamtkollektiv 17,5 Monate. Daraus ergab sich eine 1-Jahres Überlebensrate von 69,9%, eine 2-Jahres Überlebensrate von 42,2% und eine 5-Jahres Überlebensrate von 21,7%. Das mediane progressionsfreie Überleben ab der Erstdiagnose betrug 6,7 Monate. Als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose konnte eine initiale Tumorresektion identifiziert werden. Patienten nach Tumorresektion lebten darüber hinaus auch länger progressionsfrei als die primär palliativ therapierten Patienten.

Im Rahmen der Erstlinie betrug die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ab Beginn der Therapie 12,1 Monate, das mediane progressionsfreie Intervall 5,6 Monate. Die Kombinationstherapie mit Gemcitabine und Cisplatin kam mit 58,1% am häufigsten zum Einsatz. Die Ansprechrate auf die Erstlinienchemotherapie betrug 11,7%, bei weiteren 43% konnte eine Krankheitsstabilisation erreicht werden. 73,3% der Patienten entwickelten unter laufender Therapie Nebenwirkungen. Bis zum Ende der ersten Chemotherapie hatten 64% einen Tumorprogress erlitten, zehn Patienten waren verstorben. Als unabhängige prognostische Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit ab Beginn der Erstlinienchemotherapie erwiesen sich das Patientenalter, der Performance Status und das Therapieansprechen der Erstlinie. Für das progressionsfreie Überleben erwies sich in der multivariaten Analyse keiner der Faktoren als signifikant.

60,5% der Patienten erhielten im weiteren Verlauf eine Zweitlinienchemotherapie, das mediane Gesamtüberleben ab Beginn dieser Therapie betrug 7,5 Monate, die mediane TTP 3,8 Monate. Die Ansprechrate auf die Zweitlinientherapie betrug 1,9%, bei weiteren 14,8% konnte eine Krankheitsstabilisation erreicht werden. Insgesamt kamen in der Zweitlinie elf verschiedene Therapieregime zum Einsatz. Bei 76,9% der Patienten traten unter laufender Therapie Nebenwirkungen auf. Ebenfalls 76,9 % der Patienten hatten bis zum Ende der zweiten Chemotherapie einen Tumorprogress erlitten, acht Patienten waren verstorben. Als unabhängige prognostische Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit ab Beginn der

Zweitlinienchemotherapie erwiesen sich ein Patientenalter und das Therapieregime der ersten Chemotherapie (Kombinationstherapie vs. Monotherapie). Für das progressionsfreie Überleben konnte der Performance Status als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden. Insgesamt waren das Alter und der Performance Status am häufigsten prognostisch relevant.

Diese Studie konnte auch neue potentielle Einflussfaktoren herausarbeiten: Während der prognostische Wert des Tumormarkers CEA wohl eher anzuzweifeln ist, so ist der Diabetes mellitus als Prognosefaktor potentiell modifizierbar und die Kombinationstherapie als günstiger prognostischer Faktor stärkt den Therapiestandard in der Erstlinienchemotherapie weiter.

Fakt ist, dass nach wie vor dringender Bedarf nach optimierten Diagnosemöglichkeiten, Screeningmethoden und Therapiekonzepten besteht. Dafür gilt es, Patienten so oft es geht in möglichst große Studien einzuschließen, denn bis dato sind aussagekräftige wissenschaftliche Daten nur limitiert verfügbar.