

Zusammenfassung:

David Fisch
Dr. med.

Therapie und Prognose des fortgeschrittenen Großzellig-Neuroendokrinen Lungenkarzinoms

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med Petros Christopoulos

Das großzellig neuroendokrine Lungenkarzinom stellt innerhalb der Lungenkarzinome eine seltene Tumorentität dar und zeichnet sich durch seinen aggressiven klinischen Verlauf und durch eine schlechte Prognose aus. Es gehört als großzelliges Karzinom zwar zur Kategorie der nicht kleinzelligen Lungenkarzinome, zeigt aber durch seine neuroendokrine Differenzierung auch tumorbiologische Nähe zu den kleinzelligen Lungenkarzinomen. Die exakte histopathologische Diagnostik gilt allgemein als herausfordernd und sollte nur durch erfahrene Pathologen durchgeführt werden. Neben der typischen neuroendokrinen Zellmorphologie gilt eine Mitoserate von > 10 Mitosen pro 2 mm^2 sowie der Nachweis der Expression einer der drei neuroendokrinen Marker (CD56, Synaptophysin, Chromogranin A) als obligates Diagnosekriterium. Frühe Tumorstadien werden vor allem durch eine chirurgische Resektion des Tumorgewebes therapiert, selbst nach Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie sind jedoch Rezidive häufig, wodurch viele Patienten im Verlauf der Erkrankung eine palliative Systemtherapie erhalten. Durch die beschriebenen Herausforderungen in der Diagnostik und durch die Seltenheit dieser Tumorentität liegen bisher nur wenige Erkenntnisse zur optimalen palliativen Systemtherapie vor. Darüber hinaus ist die Rolle modernerer Therapieverfahren wie die der Immun- und der zielgerichteten Therapien noch nicht abschließend geklärt und auch über den Nutzen von lokalen Therapieverfahren in der palliativen Situation existiert kein allgemein anerkannter Konsens. Die bisher vorliegenden klinischen Studien zum Überleben dieser Patienten beinhalten meist nur geringe Fallzahlen (45-70 Patienten) oder konzentrieren sich auf basale klinische Parameter, die aus nationalen Krebsregistern bezogen werden. Es ist anzunehmen, dass solche Analysen der klinischen Heterogenität von Patienten mit dieser Erkrankung nicht vollumfänglich gerecht werden können und durch den zwangsläufig multizentrischen Charakter dieser Studien mit gewissen Ungenauigkeiten behaftet sind. Ziel der vorliegenden Dissertation stellte die exakte Beschreibung sowie die explorative Auswertung der in der klinischen Praxis alltäglich angewandten palliativen Therapieformen von einer der weltweit größten monozentrischen Kohorten von Patienten mit einem großzellig-neuroendokrinen Lungenkarzinom dar. Das progressionsfreie Überleben während der ersten Therapielinie sowie das Gesamtüberleben dienten hier als primäre Endpunkte. Hierzu wurden Daten von 191 Patienten mit einem solchen Karzinom im Stadium IV deskriptiv sowie explorativ ausgewertet, die Daten aus den Jahren 2010-2020 wurden fast ausschließlich aus dem Krankenhausinformationssystem der Thoraxklinik Heidelberg extrahiert. Die untersuchte Patientenkohorte wies ein medianes Erkrankungsalter von 65 Jahren auf, wobei 32% der Patienten Frauen und 95% der Patienten frühere oder aktive Raucher waren. Es zeigte sich, dass die Art

des verwendeten Chemotherapieregimes den größten Einfluss auf die primären Endpunkte hatte. Patienten, die im Therapieverlauf eine Immuntherapie erhalten haben überlebten mit einem medianen Gesamtüberleben von 26,4 Monaten am längsten. Patienten, die innerhalb der ersten Therapielinie eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, über den gesamten Therapieverlauf hinweg jedoch nicht mit einer Immuntherapie behandelt wurden, wiesen ein kürzeres OS von 9,0 Monaten auf. Das kürzeste mediane Gesamtüberleben mit 4,0 Monaten zeigten Patienten, die innerhalb der ersten Therapielinie weder eine platinhaltige Chemotherapie, noch eine Immuntherapie erhalten haben. Im Rahmen der Analyse der klinischen Basisparameter zeigte sich, dass Patienten mit einer Serum-LDH von \geq des Medians von 271 U/I signifikant kürzer überlebten. Es zeigte sich darüber hinaus, dass Patienten mit sekundär metastatischer Erkrankung signifikant länger überlebten als Patienten mit einem de novo Stadium IV Karzinom und dass dieser Umstand vermutlich durch eine frühere Erkennung von Rezidiven im Rahmen der Nachsorge sowie durch eine bessere Therapiefähigkeit zu Beginn der palliativen Systemtherapie vermittelt ist. Im Rahmen der Analyse der weiterführenden Therapielinien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der platin vs. nicht-platinbasierttherapierten Patienten. Patienten mit einer Serum-LDH von ≥ 271 U/I (Median) und / oder einem ECOG PS ≥ 1 (Median) konnten signifikant seltener eine zweite Chemotherapielinien erhalten. Abschließend zeigte sich, dass sich ergänzende lokale Therapieverfahren unabhängig und signifikant auf ein längeres progressionsfreies Überleben innerhalb der ersten Therapielinie auswirken, während der positive Einfluss dieser auf das Gesamtüberleben nur in Abhängigkeit von weiteren Variablen besteht.

Zusammenfassend konnten wertvolle Erkenntnisse über prognostisch bedeutsame Faktoren, die Therapie sowie über das klinische Management anhand von einer der weltweit größten zusammenhängenden Kohorten von Patienten mit einem großzellig-neuroendokrinen Lungenkarzinom in der palliativen Situation generiert werden. Es bleibt zu hoffen, dass diese Erkenntnisse mit in die klinischen Entscheidungsfindung zur optimalen systemischen Therapie dieser Patienten zukünftig positiv einfließen können.